

Substituierte annellierte Pyrimidine und Triazine und ihre Verwendung

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

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

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

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

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

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

Vor einigen Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol [YC-1; Wu et al., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch et al., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681]. Zu den neueren Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase gehören u.a. BAY 41-2272, BAY 41-8543 und Riociguat (BAY 63-2521) (siehe z.B. Stasch J.-P. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. et al., *ChemMedChem* 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. et al., *Circulation* 2011; 123: 2263-2273). Interessanterweise zeigen einige dieser sGC Stimulatoren, wie beispielsweise YC-1 oder BAY 41-2272 zusätzlich zur direkten Guanylatzyklasestimulation auch eine PDE5-inhibitorische Wirkung. Um den cGMP-pathway zu maximieren, ist es pharmakologisch wünschenswert, die Synthese von cGMP zu stimulieren und gleichzeitig den Abbau über PDE-5 zu inhibieren. Dieses duale Prinzip ist pharmakologisch besonders vorteilhaft (s. z.B. Oudout et al., *Eur. Urol.* 2011, 60, 1020-1026.).

Das duale Prinzip wird im Sinne der vorliegenden Erfindung erfüllt, wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzelllinien gemäß der Untersuchung unter B-2 als minimal effective concentration (MEC) von $\leq 3 \mu\text{M}$ zeigen und eine Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE5) gemäß der Untersuchung unter B-6 als $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$ zeigen.

Phosphodiesterase-5 (PDE5) ist der Name für eines der Enzyme, die die Phosphorsäureesterbindung in cGMP spalten, wobei 5'-Guanosinmonophosphat (5'-GMP) entsteht. Beim Menschen kommt die Phosphodiesterase-5 vorwiegend in der glatten Muskulatur des Penisschwellkörpers (Corpus cavernosum penis) und der Lungenarterien vor. Blockierung des cGMP-Abbaus durch Hemmung von PDE5 (mit beispielsweise Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil) führt zu vermehrten Signalen der Entspannungs-Signalwege und speziell zu erhöhter Blutzufuhr in den Penisschwellkörper und Druckerniedrigung in den Blutgefäßen der Lunge. Sie werden zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt. Neben PDE5 gibt es weitere, ausschließlich cGMP spaltende Phosphodiesterasen (Stasch J.-P. et al. *Circulation* 2011).

Als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase werden in WO 00/06568 und WO 00/06569 annellierte Pyrazol-Derivate und in WO 03/095451 Carbamat-substituierte 3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine offenbart. 3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine mit Phenylamid-Substituenten werden in E. M. Becker et al., *BMC Pharmacology* 1 (13), 2001 beschrieben. WO 2004/009590 beschreibt

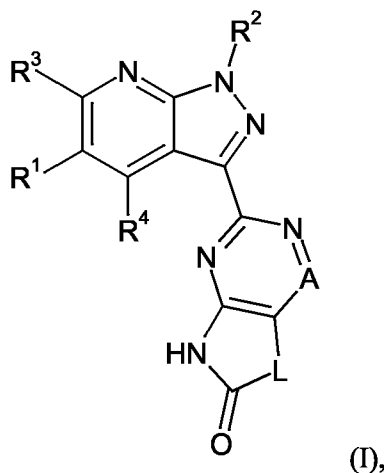
Pyrazolopyridine mit substituierten 4-Aminopyrimidinen zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen. WO 2010/065275 und WO 2011/149921 offenbaren substituierte Pyrrolo- und Dihydropyridopyrimidine als sGC Aktivatoren. Als sGC Stimulatoren werden in WO 2012/004259 annellierte Aminopyrimidine und in WO 2012/004258, WO 2012/143510 und WO 2012/152629 annellierte

5 Pyrimidine und Triazine beschrieben. WO 2012/28647 offenbart Pyrazolopyridine mit verschiedenen Azaheterocyclen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Substanzen, die als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (duales Prinzip) wirken und ein gleiches oder verbessertes

10 therapeutisches Profil gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen, wie beispielsweise hinsichtlich ihrer *in-vivo* Eigenschaften, wie beispielsweise ihrem pharmakokinetischem und pharmakodynamischem Verhalten und/oder ihres Metabolismus-Profiles und/oder ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung.

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



15

in welcher

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

R⁵ für Wasserstoff, Deuterium, Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Phenyl oder

20 C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander

ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein können,

L für eine Gruppe #¹-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-#² steht,

5 wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

#² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

10 worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel
15 -M-R¹² steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und worin

20 M für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

R¹² für -(C=O)_r-OR⁸, -(C=O)_r-NR⁸R⁹, -C(=S)-NR⁸R⁹, -NR⁸-(C=O)-R¹¹,
-NR⁸-(C=O)-OR¹¹, -NR⁸-(C=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-SO₂-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-SO₂-R¹¹,
-S(O)_s-R¹¹, -SO₂-NR⁸R⁹, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Benzyl
oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

25 worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

- R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,
- 5 oder
- R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,
- 10 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,
- oder
- 15 R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,
- 20 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,
- R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,
- oder
- 25 R⁸ und R¹¹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,
- 30 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-

Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

und

5 worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

10 worin die zuvor genannten (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₆)-Alkyl-, (C₃-C₈)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen, sofern nicht anders angegeben, jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, 15 Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

oder

20 R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C₂-C₄)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

25 R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

R¹ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Halogen steht,

R² für Benzyl steht,

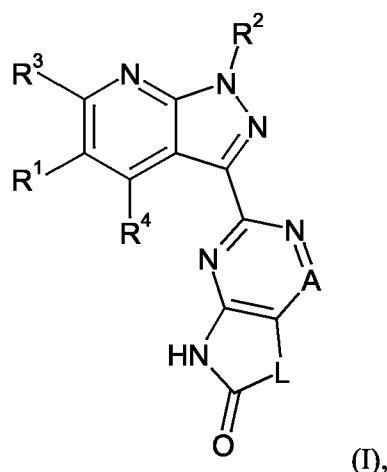
wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

R³ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

5 R⁴ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

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

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



10 in welcher

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

15 R⁵ für Wasserstoff, Deuterium, Chlor, Iod, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

20 worin (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Cyano, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl und - (C=O)-NR²¹R²² substituiert sein können,

worin

(C₁-C₆)-Alkyl mit einer Gruppe -NR¹³ R¹⁴ substituiert sein kann,

worin

R¹³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

5

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

R¹⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, -(C=O)-R¹⁵ oder -S(O)₂-R¹⁶ steht,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

10

und worin

R¹⁵ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

R¹⁶ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

oder

R¹³ und R¹⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
15 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2
Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe
Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Oxo substituiert sein
kann,

20

worin

R²¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl seinerseits jeweils substituiert sein kann mit Hydroxy
oder Fluor,

oder

R^{21} und R^{22} zusammen mit dem Atom, an das sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

5 wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,

10 worin $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy-carbonyl und Amino substituiert sein kann,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$ -Alkenyl, Cyano, $(C_3\text{-}C_7)$ -Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder eine
15 Gruppe der Formel -M-R^{12} steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, $(C_3\text{-}C_7)$ -Cycloalkyl, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

worin $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy mit Phenyl substituiert sein kann,

20 und worin

M für eine Bindung oder $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkandiyl steht,

R^{12} für $\text{-(C=O)}_r\text{-OR}^8$, $\text{-(C=O)}_r\text{-NR}^8\text{R}^9$, $\text{-C(=S)-NR}^8\text{R}^9$, $\text{-NR}^8\text{-(C=O)-R}^{11}$,
 $\text{-NR}^8\text{-(C=O)-OR}^{11}$, $\text{-NR}^8\text{-(C=O)-NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{-NR}^8\text{-SO}_2\text{-NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{-NR}^8\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$,
 $\text{-S(O)}_s\text{-R}^{11}$, $\text{-SO}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Benzyl
25 oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

5 R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

oder

10 R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

15

oder

20 R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

25 R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

R⁸ und R¹¹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

5 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

und

10 worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

15 worin die zuvor genannten (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₆)-Alkyl-, (C₃-C₈)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen, sofern nicht anders angegeben, jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, 20 Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

25 oder

R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C₂-C₄)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

30 worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Halogen steht,

5 R² für Benzyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,

wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

10 R³ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

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

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

20 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.

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

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise

5 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.

10

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

15

20 Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

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

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirk-

25

30

mechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

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

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

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl und 2-Ethylbutyl.

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

Cycloalkyl bzw. Carbocyclus steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

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.

5 Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen mit einer Dreifachbindung. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt Ethinyl, Propinyl und Butinyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein
10 linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy,

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

Mono-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-
20 Butylamino.

Di-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.
25

Heterocyclyl bzw. 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, S, SO und/oder SO₂ enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Azetidiny, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyran-
30 yl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Dioxidothiomorpholinyl. Bevorzugt sind Azetidiny, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Tetrahydropyran- und Morpholinyl.

C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt:

- 5 Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Bevorzugt sind: Pyrazol-3-yl, Pyrazol-5-yl, Pyrazol-5-yl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl.

- 10 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, 15 Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Bevorzugt sind: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

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

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

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

- 25 In der Formel der Gruppe, für die L bzw. R^2 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, an dem das Zeichen $\#^1$, $\#^2$ bzw. * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das L bzw. R^2 gebunden ist.

- 30 Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

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

- A für Stickstoff oder CR⁵ steht,
- 10 wobei
- R⁵ für Wasserstoff, Deuterium, Fluor, Iod, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Hydroxy, Phenyl, Pyrazol-3-yl, Pyrazol-4-yl, Pyrazol-5-yl oder Pyridyl steht,
- 15 worin (C₁-C₄)-Alkyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Phenyl, Pyrazol-3-yl, Pyrazol-4-yl, Pyrazol-5-yl und Pyridyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein können,
- L für eine Gruppe #¹-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-#² steht,
- wobei
- 20 #¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,
- #² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,
- m für eine Zahl 0 oder 1 steht,
- R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,
- 25 R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel -M-R¹² steht,
- worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl,

Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung, Methylen, Ethan-1,2-diyl oder Propan-1,3-diyl steht,

5 R¹² für -(C=O)_rOR⁸, -(C=O)_rNR⁸R⁹, -C(=S)-NR⁸R⁹, -NR⁸-(C=O)-OR¹¹, -NR⁸-(C=O)-NR⁹R¹⁰, Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin

10 r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

15

worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein können,

20

R¹¹ für Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl steht,

25

und

worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander

ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

5 oder

R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

10 worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

15 R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für Benzyl steht,

wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl oder Methoxy substituiert ist,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

20 R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR^5 steht,

wobei

25 R^5 für Wasserstoff, Deuterium, Chlor, Iod, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl, Pyrazol-3-yl,

Pyrazol-4-yl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,

5 worin (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Phenyl, Pyrazol-3-yl, Pyrazol-4-yl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl und Pyridyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl und -(C=O)-NR²¹R²² substituiert sein können,

worin

10 (C₁-C₆)-Alkyl mit einer Gruppe -NR¹³R¹⁴ substituiert sein kann,

worin

R¹³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

15 R¹⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, -(C=O)-R¹⁵ oder -S(O)₂-R¹⁶ steht,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R¹⁵ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

20 R¹⁶ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

oder

R¹³ und R¹⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

25 worin der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann,

und worin

R^{21} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^{22} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl seinerseits jeweils substituiert sein kann mit Hydroxy
oder Fluor,

oder

R^{21} und R^{22} zusammen mit dem Atom, an das sie jeweils gebunden sind, einen 4-
bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 oder 1 steht,

R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₆)-
Alkenyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel
-M-R¹² steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander
ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Cyano, Trifluormethyl,
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy,
substituiert sein kann,

worin (C₁-C₄)-Alkoxy mit Phenyl substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung, Methylen, Ethan-1,2-diyl oder Propan-1,3-diyl
steht,

5 R^{12} für $-(C=O)_r-OR^8$, $-(C=O)_r-NR^8R^9$, $-C(=S)-NR^8R^9$,
 $-NR^8-(C=O)-OR^{11}$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, Oxadiazolonyl,
 Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl,
 Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder
 Pyrazinyl steht,

worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10 R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff,
 Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl,
 Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidiny, Tetrahydro-
 furanyl, Pyrrolidiny, Tetrahydropyranyl,
 Piperidiny, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl,
 Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

15 worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1
 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander
 ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl,
 Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclo-
 pentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy,
 Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxy-
 carbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert
 20 sein können,

R^{11} für Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl,
 Cyclopentyl steht,

und

25 worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl,
 Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl,
 Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten
 unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor,
 Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl,
 30 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl,

Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

oder

5 R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

10 worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

15 R^2 für Benzyl 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,

wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl oder Methoxy substituiert ist,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

20 R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

25 R^5 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Vinyl, Ethinyl, Hydroxy, Pyrazol-5-yl oder Pyridyl steht,

worin Methyl, Ethyl, Vinyl und Ethinyl mit 1 Substituenten Cyclopropyl substituiert sind,

und

worin Pyridyl mit 1 Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

5 L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

10 R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel -M-R^{12} steht,

15 worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{12} für $\text{-(C=O)}_r\text{-NR}^8\text{R}^9$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl steht,

20 worin

r die Zahl 1 bedeutet,

R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

5 worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

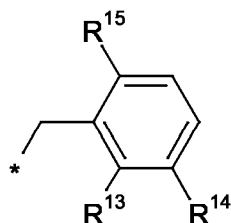
oder

10 R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,

15 R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

20 R^{13} für Fluor steht,

R^{14} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

R^{15} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

5 R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl, Ethinyl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl und Ethinyl mit 1 Substituenten Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyclopropyl oder - (C=O)-NR²¹R²² substituiert sein können,

10 worin Pyridyl mit 1 Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

worin 1,3-Thiazol-5-yl und 1,3,4-Thiadiazol-5-yl unabhängig voneinander mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Ethyl substituiert sein können,

worin Pyrrol-5-yl mit Methyl und Cyano substituiert sein kann,

15 und worin

R²¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

oder

für eine Gruppe -CH₂-NR¹³R¹⁴ oder -CH₂-CH₂-NR¹³R¹⁴ steht,

20 worin

R¹³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R¹⁴ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -(C=O)-R¹⁵ oder -S(O)₂-R¹⁶ steht,

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{15} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R^{16} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

oder

5 R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 5- oder 6-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

10 wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

15 R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluoreth-1-yl, Methyl, Ethyl, Allyl, But-3-en-1-yl, oder eine Gruppe der Formel -M-R^{12} steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

20 worin Methoxy und Ethoxy mit Phenyl substituiert sein können,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{12} für $\text{-(C=O)}_r\text{-NR}^8\text{R}^9$ oder 1,3,4-Thiadiazol-5-yl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

5 worin 1,3,4-Thiadiazol-5-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl oder Ethyl substituiert sein kann,

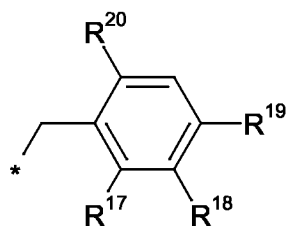
oder

10 R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

15 worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein kann,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

20 * für die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

und

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,

5

oder

R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

10 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR^5 steht,

wobei

15 R^5 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Ethinyl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,

worin Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl und Ethinyl mit 1 Substituenten Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyclopropyl oder $-(C=O)-NR^{21}R^{22}$ substituiert können,

20 worin Pyridyl mit 1 Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

worin 1,3-Thiazol-5-yl und 1,3,4-Thiadiazol-5-yl unabhängig voneinander mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Ethyl substituiert sein können,

worin Pyrrol-5-yl mit Methyl und Cyano substituiert sein kann,

25 und worin

- R^{21} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,
- R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,
- oder
- für eine Gruppe $-CH_2-NR^{13}R^{14}$ oder $-CH_2-CH_2-NR^{13}R^{14}$ steht,
- 5 worin
- R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht,
- R^{14} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, $-(C=O)-R^{15}$ oder $-S(O)_2-R^{16}$ steht,
- worin
- Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,
- 10 worin
- R^{15} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,
- R^{16} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,
- oder
- R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
- 15 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,
- worin der 5-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,
- L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,
- wobei
- 20 $\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,
- $\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,
- m für eine Zahl 0 steht,
- R^{6A} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluoreth-1-yl, Methyl, Ethyl, Allyl, But-3-en-1-yl oder eine Gruppe der Formel $-M-R^{12}$ steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Methoxy und Ethoxy mit Phenyl substituiert sein können,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{12} für $-(C=O)_r-NR^8R^9$ oder Thiadiazolyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

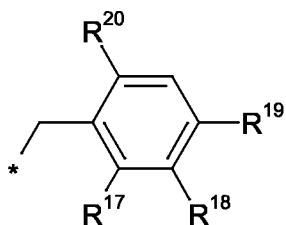
R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

oder

R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclobutyl- oder Cyclopentyl-Ring bilden,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

- R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,
- mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,
- 5 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,
- und
- mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,
- 10 oder
- R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,
- R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,
- R^4 für Wasserstoff steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
- 15 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher
- A für Stickstoff oder CR^5 steht,
- wobei
- R^5 für Methyl oder Pyrazol-5-yl steht,
- 20 worin Methyl mit einer Gruppe $-NR^{13}R^{14}$ substituiert ist,
- worin
- R^{13} für Wasserstoff steht,
- R^{14} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder $-S(O)_2R^{16}$ steht,
- worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{16} für Methyl oder Cyclopropyl steht,

oder

5 R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoff-atom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 5-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

10 wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

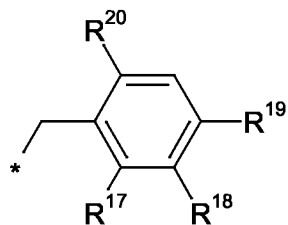
m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Methyl steht,

15 R^{6B} für Methyl steht,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

20 * für die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

5 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist, und

mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

10 R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR^5 steht,

15 wobei

R^5 für Wasserstoff steht,

L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

20 $\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel $-M-R^{12}$ steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

und worin

5 M für eine Bindung steht,

R^{12} für $-(C=O)_r-NR^8R^9$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

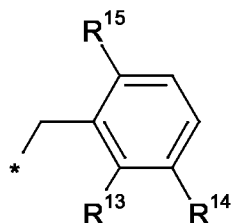
10 R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

15 worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

20 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

R¹³ für Fluor steht,

R¹⁴ für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

R¹⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 R⁴ für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

10 wobei

R⁵ für Wasserstoff steht,

L für eine Gruppe #¹-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-#² steht,

wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

15 #² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

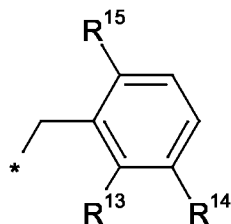
m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Methyl oder Hydroxy steht,

R^{6B} für Pentafluorethyl oder Cyclopropylmethyl steht,

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,

20 R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

R¹³ für Fluor steht,

5 R¹⁴ für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

R¹⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

R⁵ für Wasserstoff steht,

15 L für eine Gruppe #¹-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-#² steht,

wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

#² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

20 R^{6A} für Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel $-M-R^{12}$ steht,

worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{12} für $-(C=O)_r-NR^8R^9$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

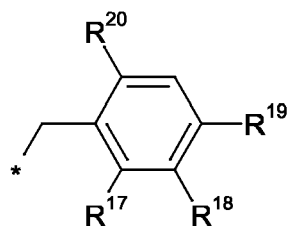
R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

- * die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,
- und
- R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,
- 5 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,
- mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,
- und
- 10 mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,
- R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,
- R^4 für Wasserstoff steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
- 15 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher
- A für Stickstoff oder CR^5 steht,
- wobei
- R^5 für Wasserstoff steht,
- 20 L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,
- wobei
- $\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,
- $\#^2$ für die Anknüpfstelle an den an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,
- m für eine Zahl 0 steht,

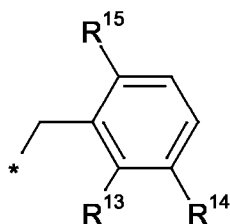
R^{6A} für Hydroxy steht,

R^{6B} für 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

worin (C_1-C_4) -Alkyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

5 R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

10 R^{13} für Fluor steht,

R^{14} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

R^{15} für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff oder CR^5 steht,

wobei

20 R^5 für Wasserstoff steht,

L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,

wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

#² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

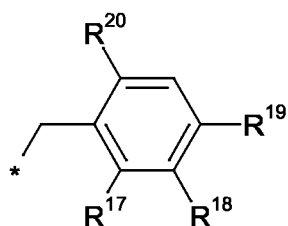
5 R^{6A} für Hydroxy steht,

R^{6B} für 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 R² für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

15 R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ oder R²⁰ von Wasserstoff verschieden sind,

20 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ oder R²⁰ Wasserstoff ist,

und

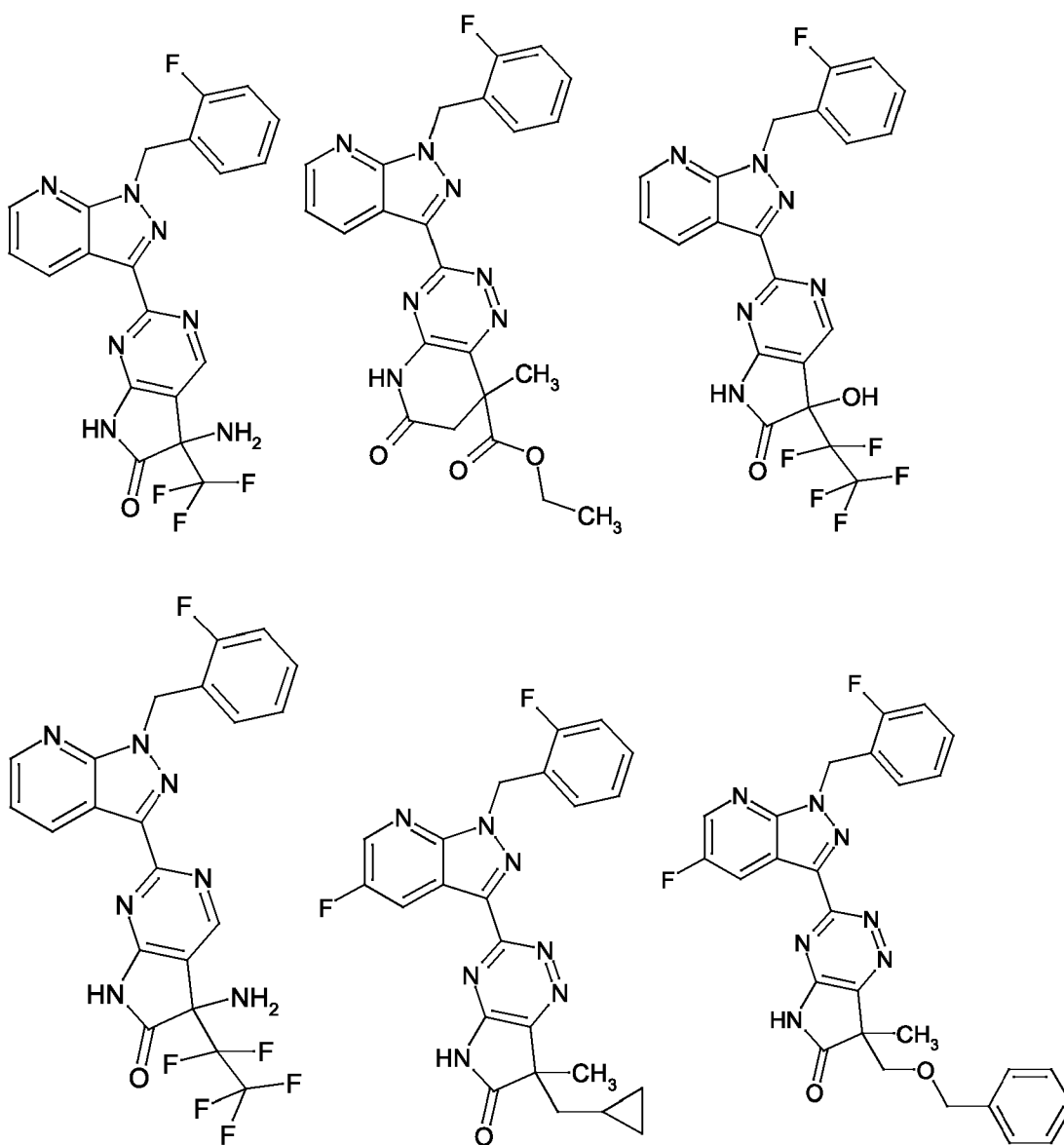
mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,

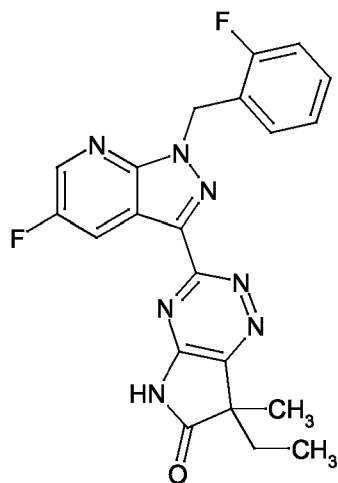
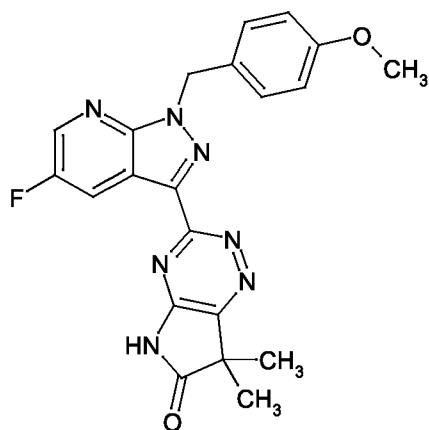
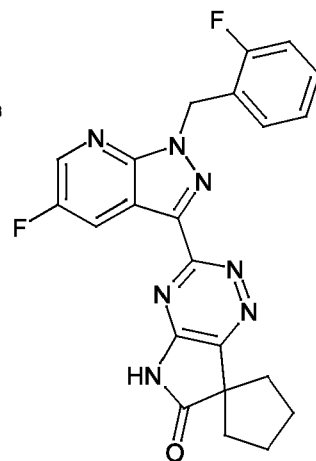
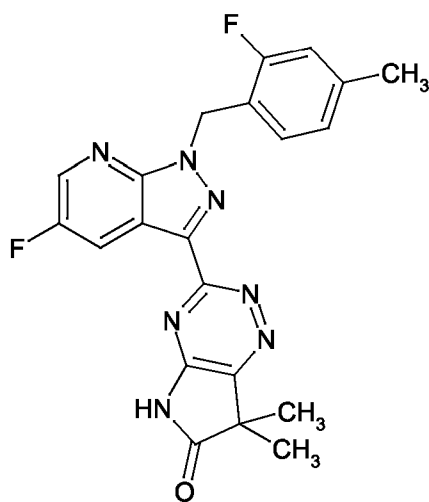
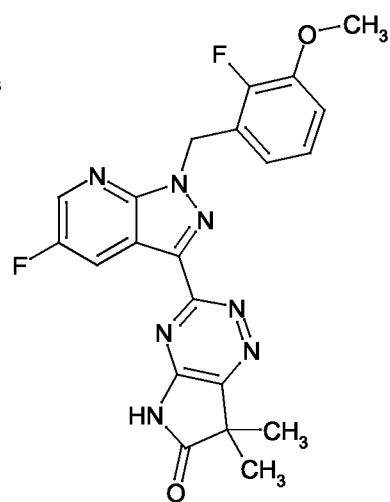
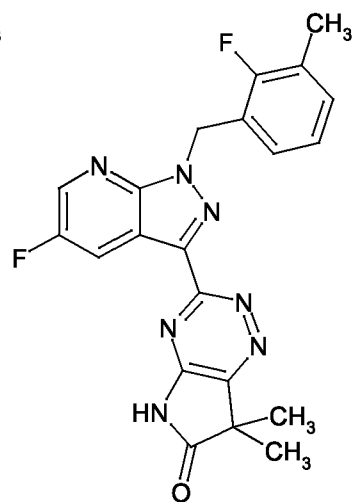
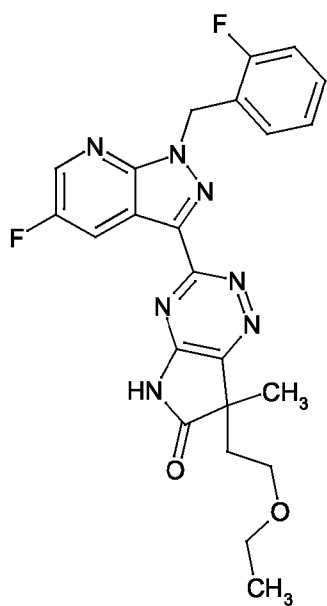
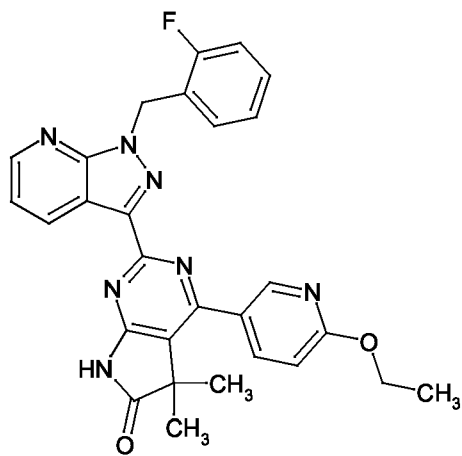
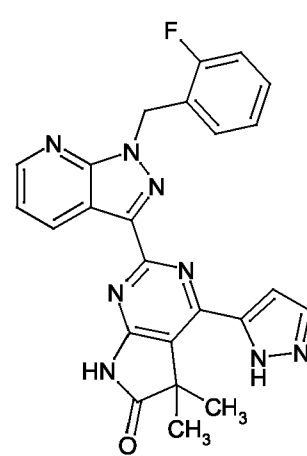
R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

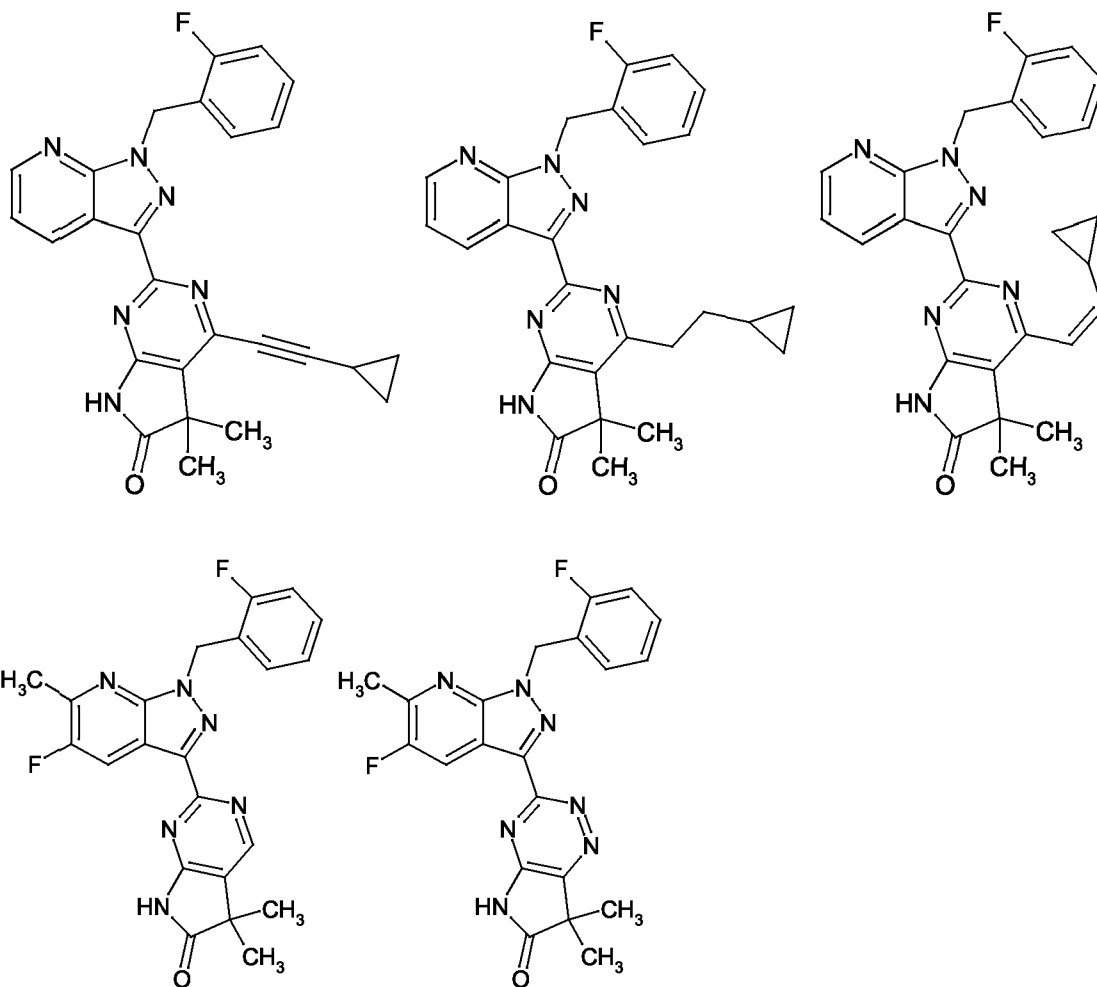
R^4 für Wasserstoff steht,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

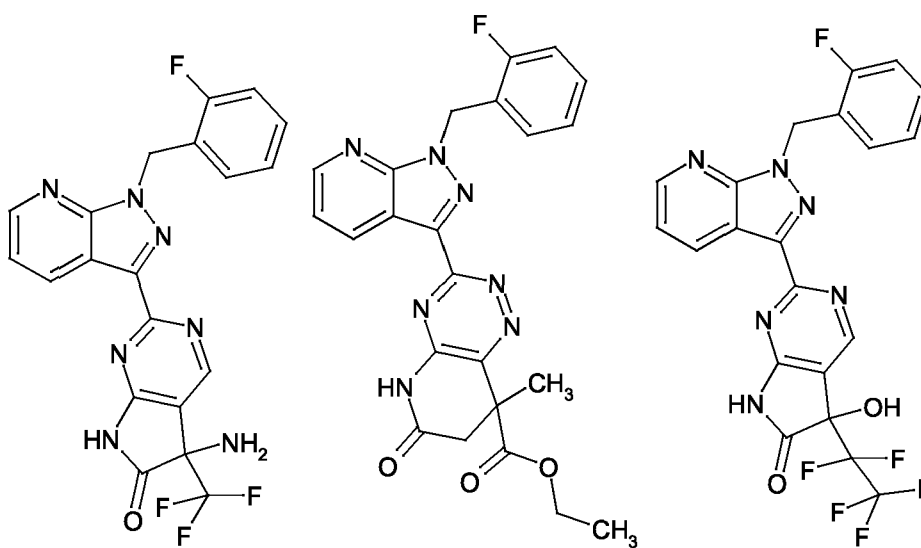
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindungen gemäß der folgenden Strukturformeln:

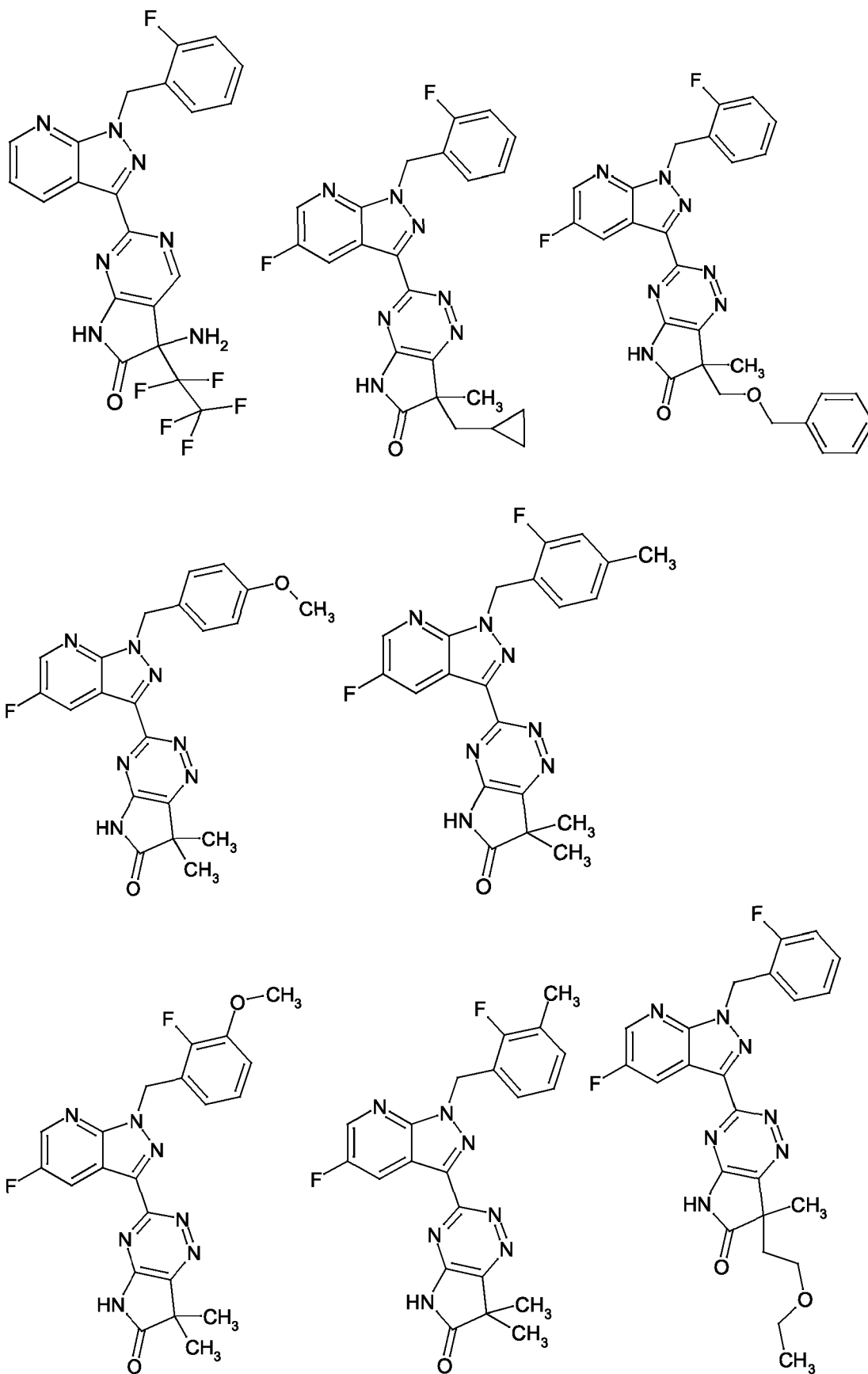


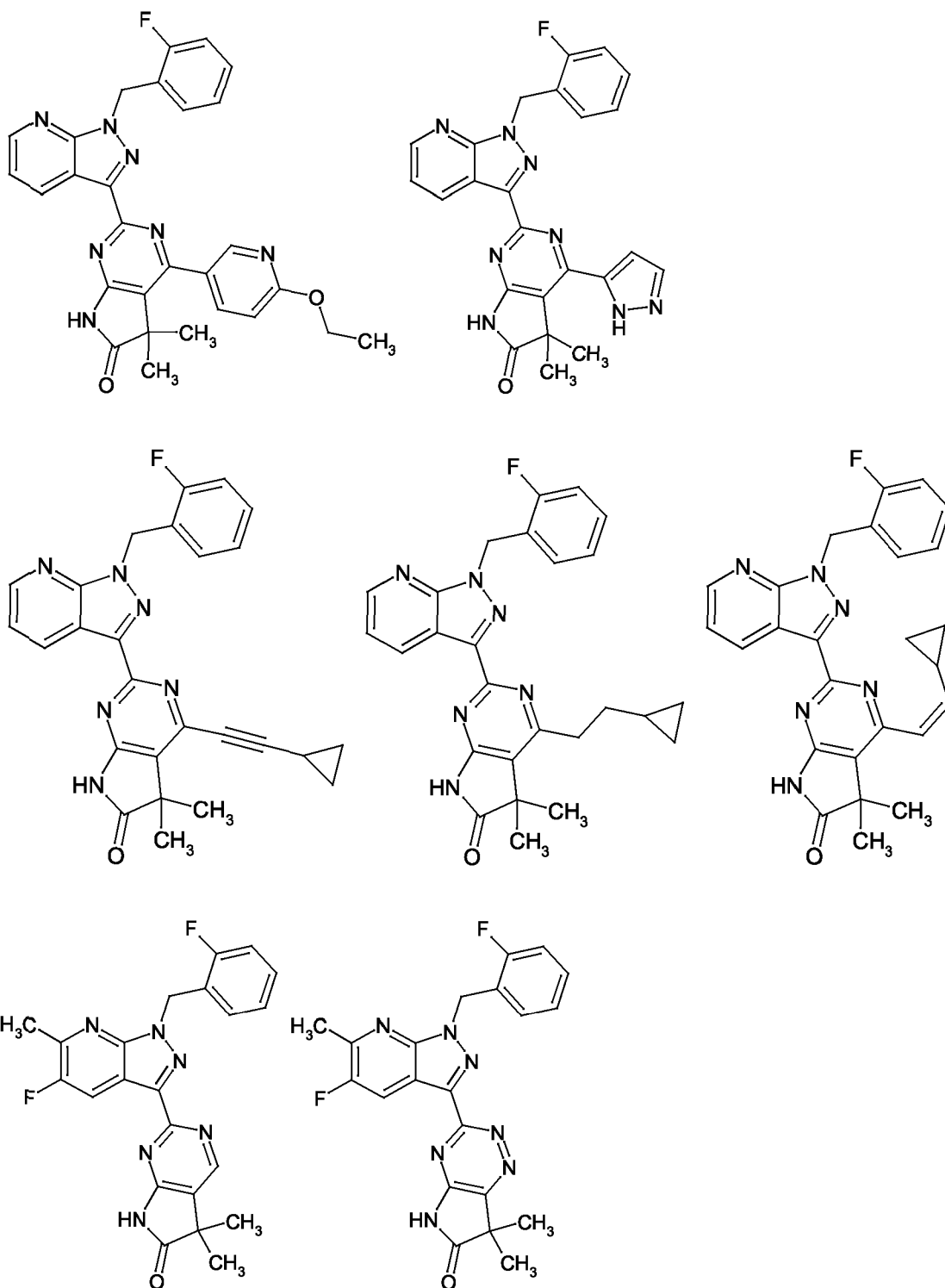




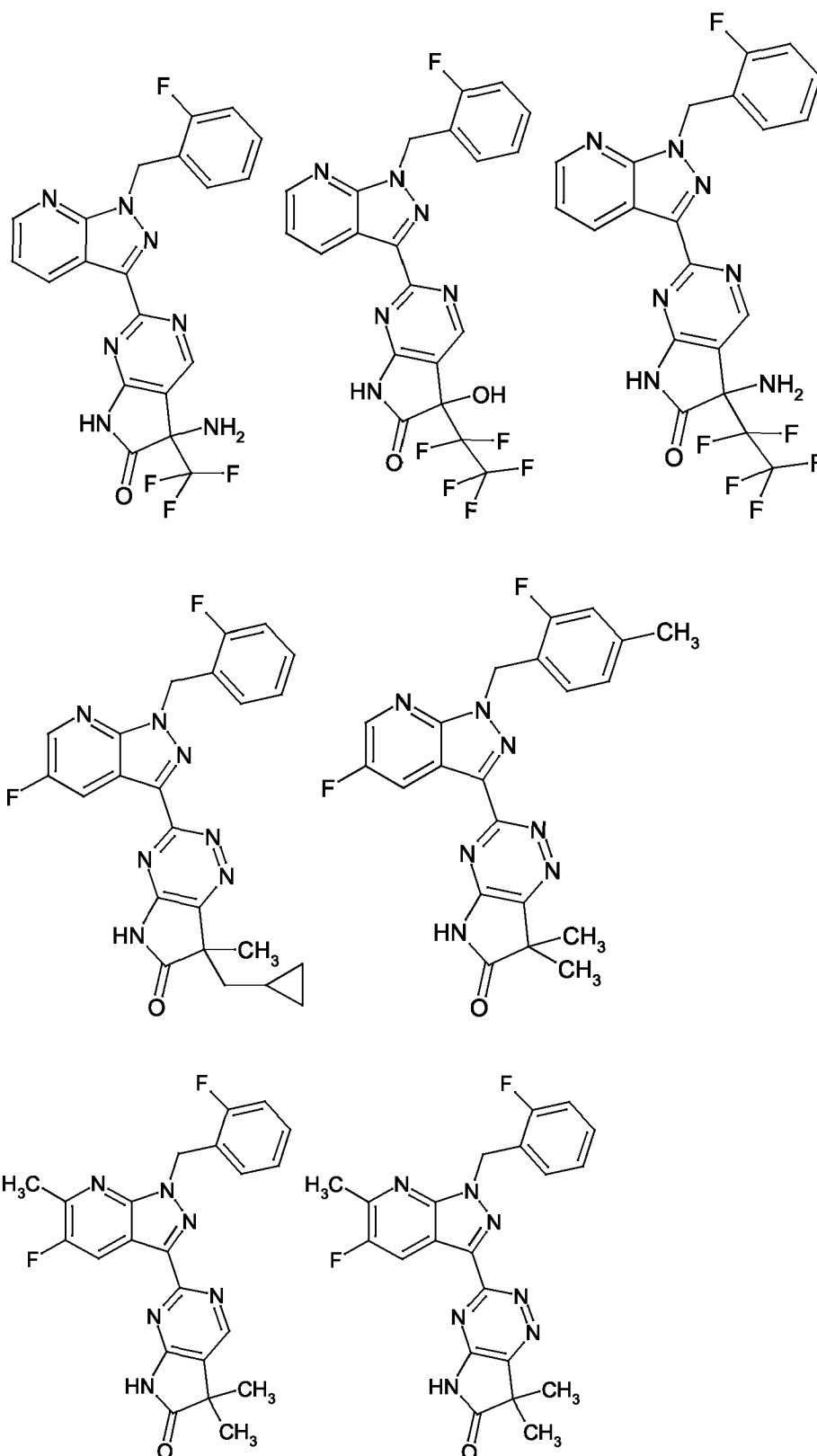
Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindungen gemäß der folgenden Strukturformeln:



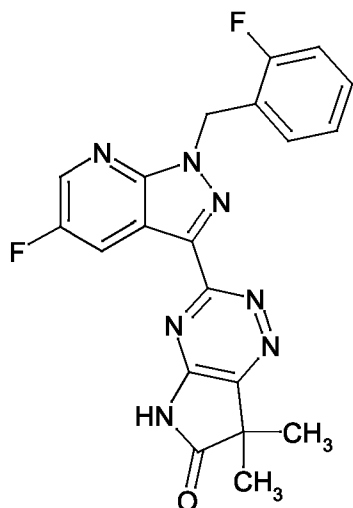
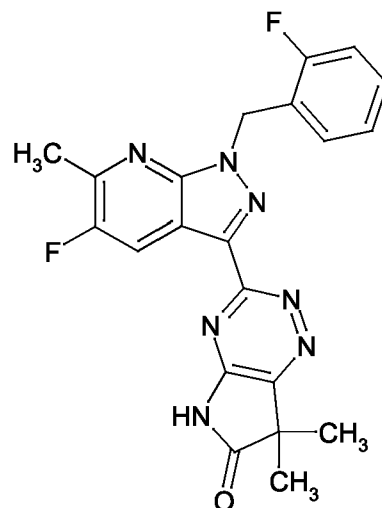
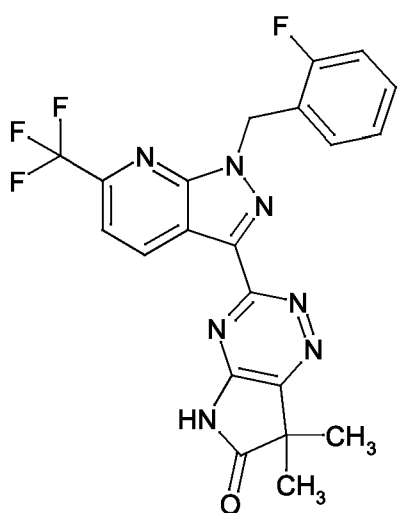
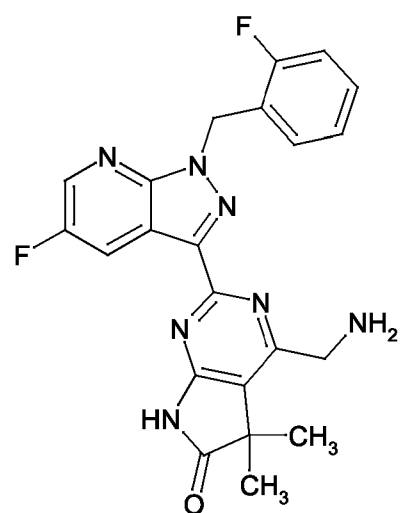
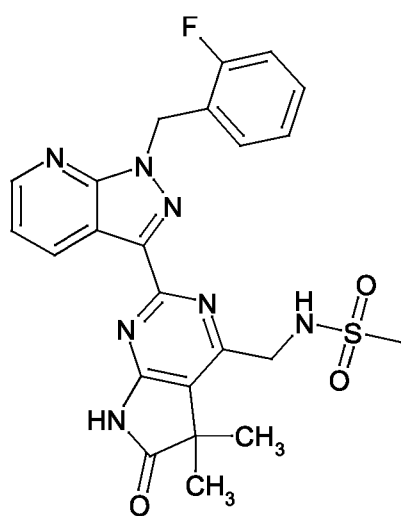
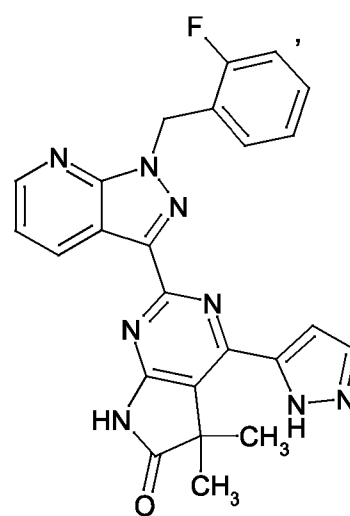




Ganz besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindungen gemäß der
5 folgenden Strukturformeln:



- 5 Ganz besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindungen gemäß der folgenden Strukturformeln:



sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für CR⁵ steht,

5 wobei

R⁵ für (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

10 worin (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sind,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für Stickstoff steht,

L für eine Gruppe #¹-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-#² steht,

wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

20 #² für die Anknüpfstelle an den Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Amino steht,

25 R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -M-R¹² steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und worin

5 M für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,

R¹² für -(C=O)_r-OR⁸, -(C=O)_r-NR⁸R⁹, -C(=S)-NR⁸R⁹, -NR⁸-(C=O)-R¹¹,
-NR⁸-(C=O)-OR¹¹, -NR⁸-(C=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-SO₂-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-SO₂-R¹¹,
-S(O)_s-R¹¹, -SO₂-NR⁸R⁹, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5-
oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

10 worin

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff,
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 4- bis 7-
gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-
gliedriges Heteroaryl stehen,

oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils
gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

20 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1
oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt
aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-
Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-
25 (C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

oder

R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils
gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

5 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

10 R⁸ und R¹¹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

15 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

und

20 worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

25 worin die zuvor genannten (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₆)-Alkyl-, (C₃-C₈)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen, sofern nicht anders angegeben, jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, 30 (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 A für Stickstoff steht,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Triazinring steht,

10 m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Amino steht,

R^{6B} für Difluormethyl, Trifluormethyl oder $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

worin $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkyl}$ mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, $(C_3\text{-}C_7)\text{-Cycloalkyl}$, Difluormethoxy,

15 Trifluormethoxy und $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkoxy}$ substituiert sein kann,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die zuvor angegebenen Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für H steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Fluor steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

25 R^2 für 2-Fluor-3-methylbenzyl, 2-Fluor-4-methylbenzyl, 2-Fluor-3-methoxybenzyl oder 4-Methoxybenzyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 2-Fluorbenzyl steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für H steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 für H steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A für N oder CH steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A für CH steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A für N steht, sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $^* - CR^{6A}R^{6B} - (CR^{7A}R^{7B})_p - \#$ steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

20 p für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Amino steht,

R^{6B} für Pentafluorethyl, Ethoxyethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, (Benzyloxy)methyl oder Cyclopropylmethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

25 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $^*-\text{CR}^{6\text{A}}\text{R}^{6\text{B}}-(\text{CR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}})_p\text{-\#}$ steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

5 p für eine Zahl 0 steht,

$\text{R}^{6\text{A}}$ für Methyl steht,

$\text{R}^{6\text{B}}$ für Pentafluorethyl, Ethoxyethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, (Benzyloxy)methyl oder Cyclopropylmethyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

L für eine Gruppe $^*-\text{CR}^{6\text{A}}\text{R}^{6\text{B}}-(\text{CR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}})_p\text{-\#}$ steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

15 # für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

p für eine Zahl 0 steht,

$\text{R}^{6\text{A}}$ für Methyl steht,

$\text{R}^{6\text{B}}$ für Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

20 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für Stickstoff steht,

L für eine Gruppe $^*-\text{CR}^{6\text{A}}\text{R}^{6\text{B}}-(\text{CR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}})_p\text{-\#}$ steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

p für eine Zahl 0 steht,

5 R^{6A} für Methyl steht,

R^{6B} für Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

10 A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Ethinyl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,

15 worin Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl und Ethinyl mit 1 Substituenten Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyclopropyl oder -(C=O)-NR²¹R²² substituiert können,

worin Pyridyl mit 1 Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

20 worin 1,3-Thiazol-5-yl und 1,3,4-Thiadiazol-5-yl unabhängig voneinander mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Ethyl substituiert sein können,

worin Pyrrol-5-yl mit Methyl und Cyano substituiert ist,

worin

R²¹ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25 und

worin Methyl und Ethyl mit einer Gruppe $-NR^{13}R^{14}$ substituiert sein können,

worin

R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{14} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, $-(C=O)-R^{15}$ oder $-S(O)_2-R^{16}$ steht,

5

worin

Ethyl mit 1 bis 5 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{15} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R^{16} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

10

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 5-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,

15 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

A für CR^5 steht,

wobei

20

R^5 für Methyl oder Pyrazol-5-yl steht,

worin Methyl mit einer Gruppe $-NR^{13}R^{14}$ substituiert ist,

worin

R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder $-S(O)_2-R^{16}$ stehen,

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{16} für Methyl oder Cyclopropyl steht,

5

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoff-atom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10

worin der 5-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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.

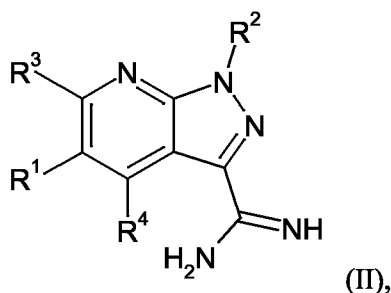
15

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im Einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

20

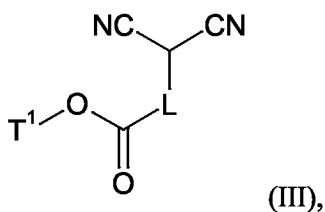
Besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

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



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

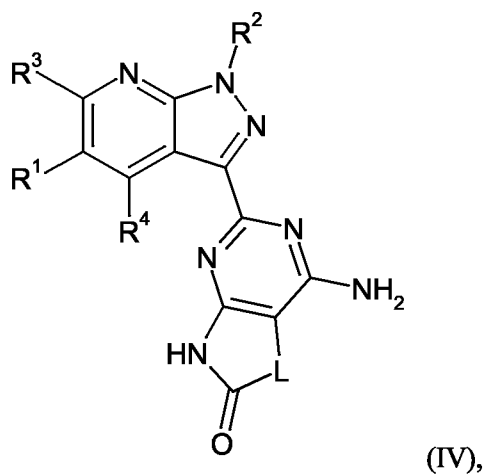
[A] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)



5 in welcher L die oben genannte Bedeutung hat und

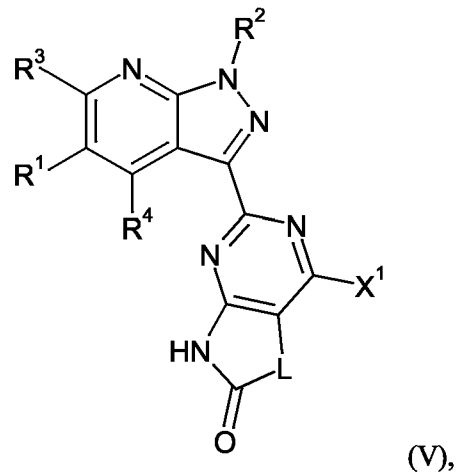
T^1 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

zu einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher L, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 umsetzt, diese dann mit iso-Pentylnitrit und einem Halogen-Äquivalent in eine Verbindung der Formel (V)

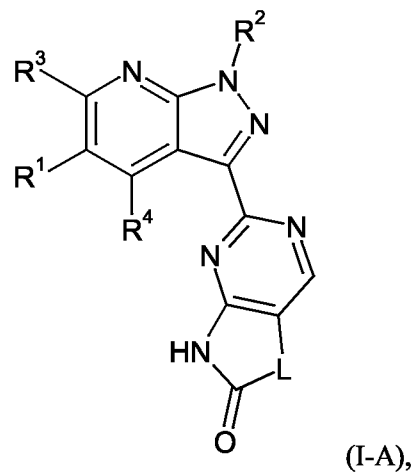


in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

X¹ für Chlor, Brom oder Iod steht,

überführt, und diese im Anschluss in einen inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators zu einer Verbindung der Formel (I-A)

5



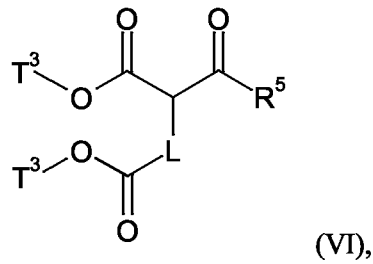
in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

10 [B] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI)

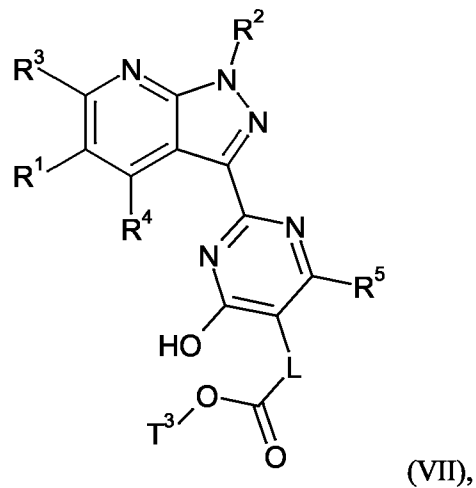
- 60 -



in welcher L und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

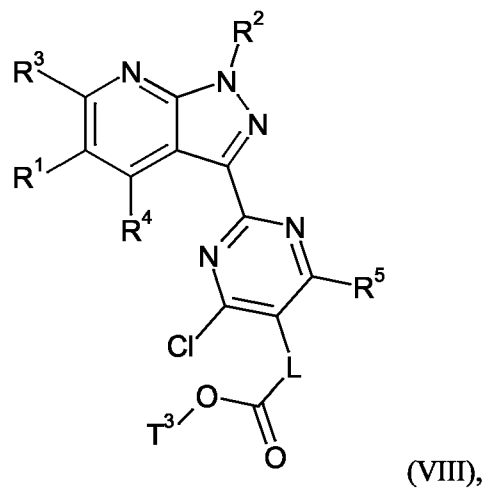
zu einer Verbindung der Formel (VII)



5

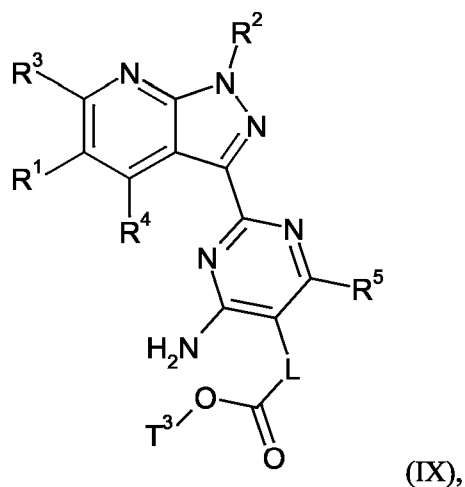
in welcher L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und T³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese anschliessend mit Phosphorylchlorid in eine Verbindung der Formel (VIII)



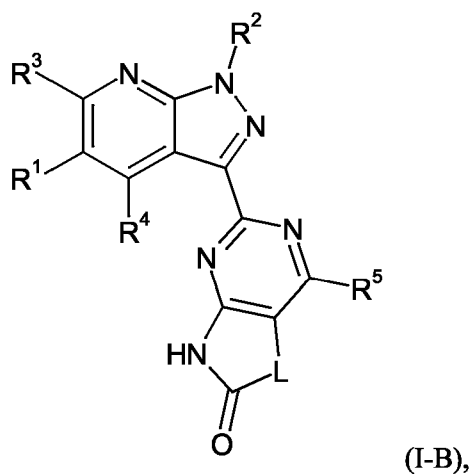
in welcher L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und T³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel in eine entsprechende Azid-Verbindung überführt und diese direkt zu einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 reduziert, und diese dann in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (I-B)

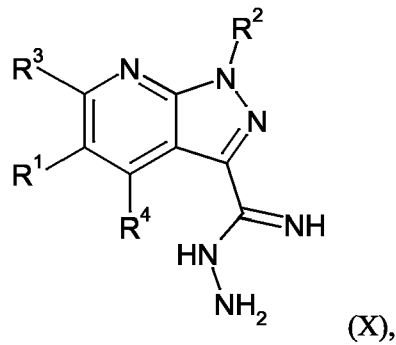


in welcher L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

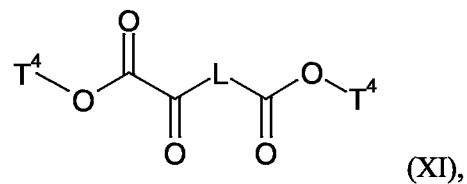
10 oder

[C] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit Hydrazinhydrat zu einer Verbindung der Formel (X)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

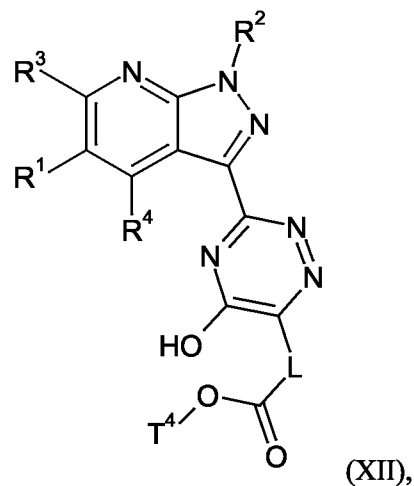
umsetzt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (XI)



5 in welcher L die oben angegebene Bedeutung hat und

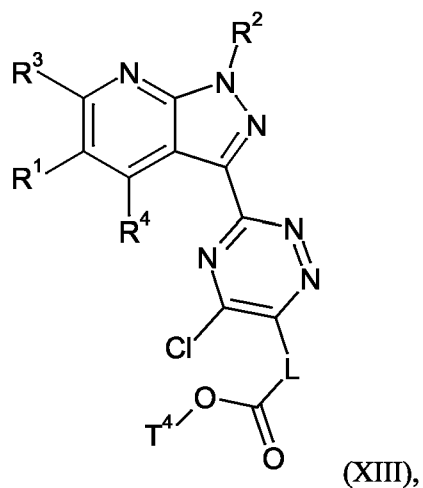
T^4 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

zu einer Verbindung der Formel (XII)



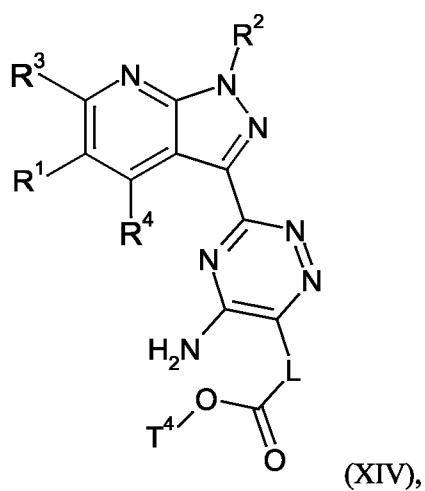
in welcher L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und T^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 reagiert, diese anschliessend mit Phosphorylchlorid in eine Verbindung der Formel (XIII)



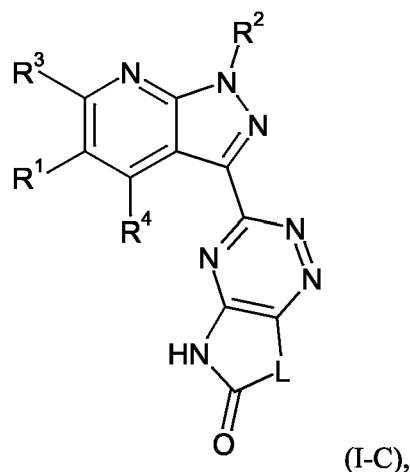
in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und T⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, und diese direkt mit Ammoniak zu einer Verbindung der Formel (XIV)



5 in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und T⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

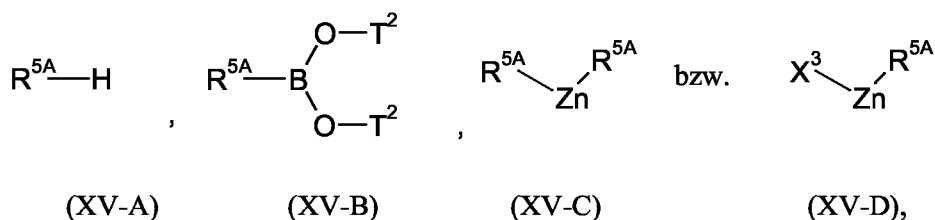
umsetzt, und schliesslich in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (I-C)



in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
cyclisiert,

oder

- 5 [D] eine Verbindung der Formel (V) in einen inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators mit einer Verbindung der Formel (XV-A), (XV-B), (XV-C) bzw. (XV-D)



in welchen

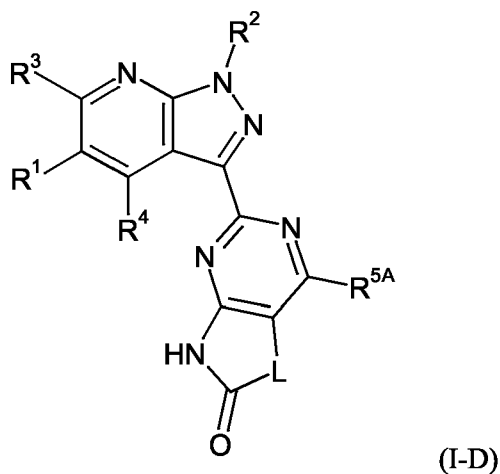
- 10 R^{5A} in (XV-A) für (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkynyl steht,
- R^{5A} in (XV-B), (XV-C) und (XV-D) für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,
- 15 worin (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

T² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht, oder beide Reste R¹¹ zusammen eine -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

und

X³ für Brom oder Iod steht,

5 zu einer Verbindung der Formel (I-D)



in welcher n, L, R¹, R², R³, R⁴ und R^{5A} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

oder

10 [E] eine Verbindung der Formel (V) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (XVI)

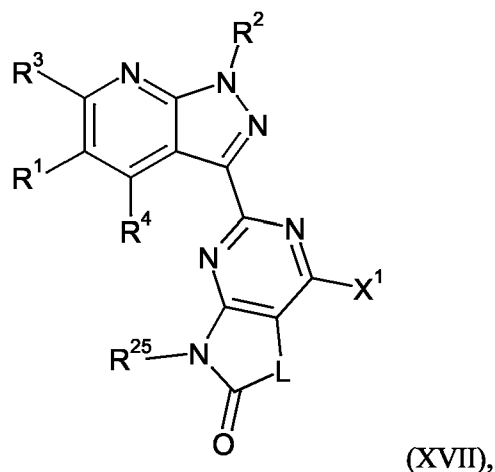


in welcher R²⁵ für 4-Methoxy-benzyl (PMB) oder Trimethylsilyl-ethyl-oxy-methyl (SEM) steht,

15 und

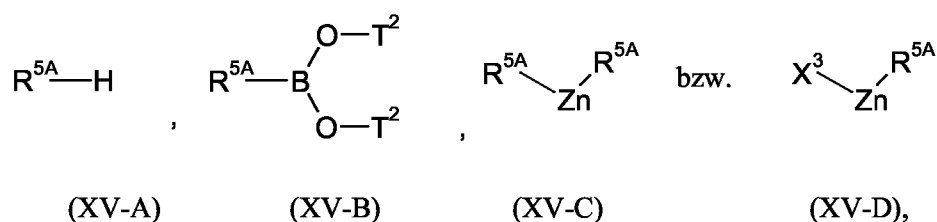
Y für Chlor steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (XVII)



in welcher L, R¹, R², R³, R⁴, X¹ und R²⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten
 5 Übergangsmetallkatalysators mit einer Verbindung der Formel (XV-A), (XV-B), (XV-C) bzw. (XV-D)



in welchen

R^{5A} in (XV-A) für (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkynyl steht,

10 R^{5A} in (XV-B), (XV-C) und (XV-D) für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

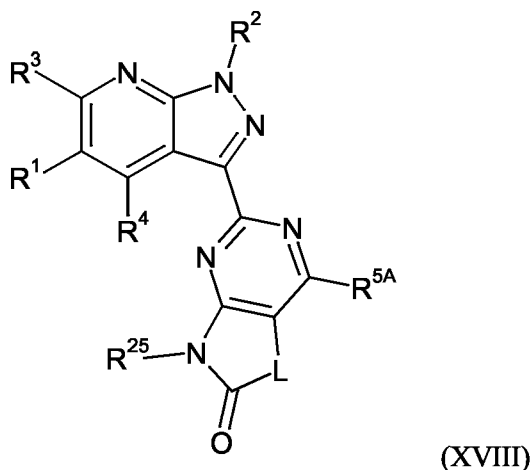
15 worin (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Cyano, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

T² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht, oder beide Reste R¹¹ zusammen eine -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

20 und

X^3 für Brom oder Iod steht,

zu einer Verbindung der Formel (XVIII)

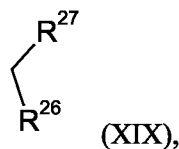


in welcher n, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5A} und R^{25} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

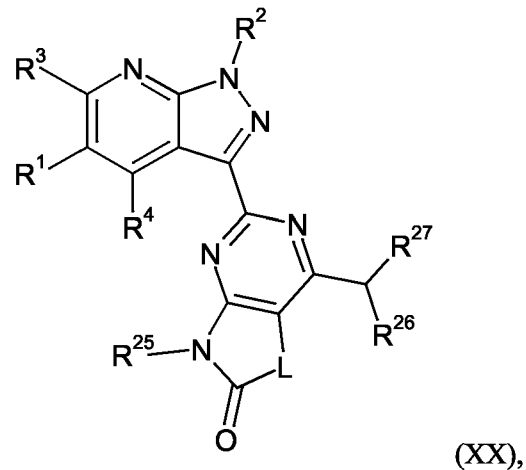
umsetzt, und von dieser die PMB Schutzgruppe durch Umsetzung mit einer Mischung aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Trifluoressigsäure oder Trifluoressigsäure und Trifluormethansulfonsäure oder Cer(IV)ammoniumnitrat sowie die SEM Schutzgruppe durch Umsetzung zunächst mit Trifluoressigsäure und anschließend mit wäßriger Mineralsäure in geeigneten Lösungsmitteln abspaltet,

oder

[F] eine Verbindung der Formel (XVII) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (XIX)



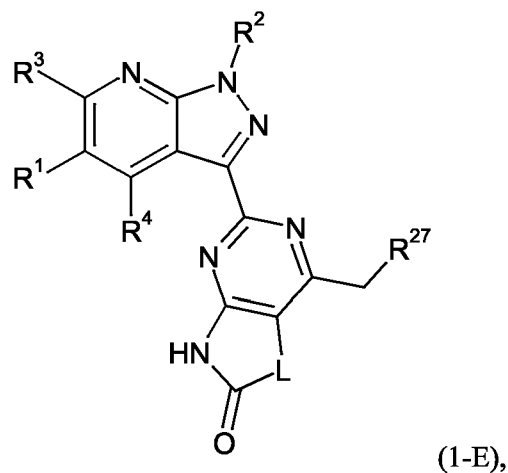
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (XX)



in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und R²⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben und

R²⁶ und R²⁷ unabhängig voneinander für Cyano oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl stehen,

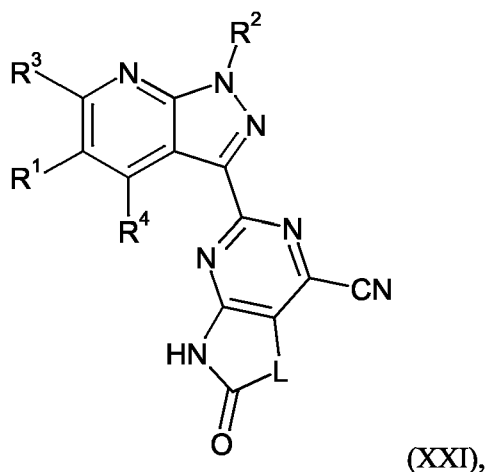
umsetzt, und im Folgenden die Schutzgruppe R²⁵ wie in [E] beschrieben abspaltet, wobei
5 durch Hydrolyse und Decarboxylierung Verbindung (1-E) gebildet wird,



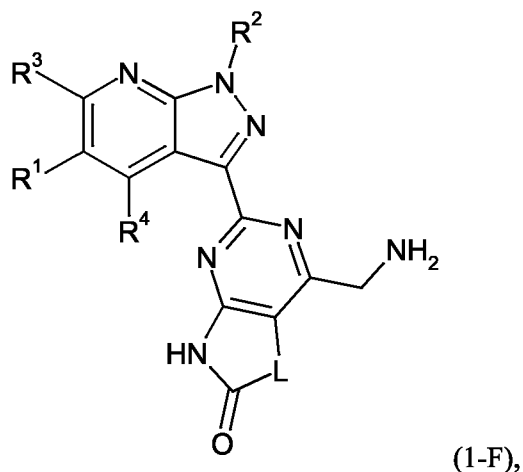
oder

[G] eine Verbindung der Formel (V) durch Umsetzung mit CuCN in einem inerten Lösungsmittel
10 in eine Verbindung (XXI) überführt,

in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und die oben genannten Bedeutungen haben

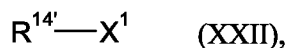


umsetzt, und diese durch Hydrierung nach üblichen bekannten Methoden in ein Amin der Formel (1-F)



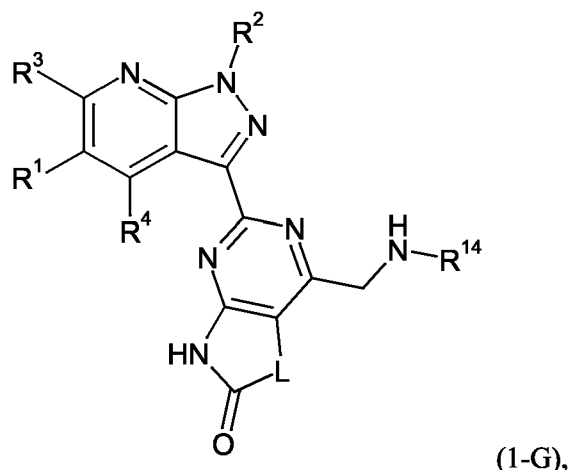
5 in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannten Bedeutungen haben,

überführt, und dieses schließlich in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (XXII)



10 in welcher R^{14'} die oben für R¹⁴ genannten Bedeutungen haben, mit der Ausnahme, dass R^{14'} nicht für Wasserstoff stehen kann,

X¹ für eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, steht, zu einer Verbindung der Formel (1-G)



umsetzt,

und gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C) I-D), (I-E), (I-D)
und (I-G) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen
5 in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) und (I-G) bilden zusammen die
Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) sind beispielsweise Alkohole wie
Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether,
10 Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether,
Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder
andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethyl-
propylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril, Sulfolan oder auch
Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist
15 tert.-Butanol oder Methanol.

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) sind Alkalihydroxide wie
beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Lithium-, Natrium-,
Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogen-
carbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat
20 oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin,
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt
ist Kalium-tert.-butylat oder Natriummethanolat.

Die Reaktion (II) + (III) → (IV) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis
+150°C, bevorzugt bei +75°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, durchgeführt. Die

Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Halogen-Quelle bei der Umsetzung (IV) $\rightarrow$ (V) eignen sich beispielsweise Diiodmethan, eine Mischung aus Cäsiumiodid, Iod und Kupfer-(I)-iodid oder Kupfer -(II)-bromid.

- 5 Der Verfahrensschritt (IV) $\rightarrow$ (V) erfolgt im Fall von Diiodmethan als Halogenquelle mit einem Molverhältnis von 10 bis 30 Mol Isopentylnitrit und 10 bis 30 Mol des Iod-Äquivalents bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV).

Der Verfahrensschritt (IV) $\rightarrow$ (V) erfolgt mit oder ohne Lösungsmittel. Als Lösungsmittel eignen sich alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Bevorzugtes

- 10 Lösungsmittel ist Dimethoxyethan.

Die Reaktion (IV) $\rightarrow$ (V) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C, bevorzugt im Bereich von +50°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 15 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) $\rightarrow$ (I-A) sind Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 1,2-Ethandiol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich,
- 20 Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Die Reduktion (V) $\rightarrow$ (I-A) erfolgt mit Wasserstoff in Verbindung mit Übergangsmetallkatalysatoren wie beispielsweise Palladium (10% auf Aktivkohle), Raney-Nickel oder Palladiumhydroxid.

- Die Reaktion (V) $\rightarrow$ (I-A) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +50°C. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im
- 25 Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (VI) $\rightarrow$ (VII) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder
- 30 andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethyl-

propylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Methanol oder Ethanol.

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (II) + (VI) → (VII) sind Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Lithium-, Natrium-,
5 Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkohlolate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Natriummethanolat oder Natriumethanolat.

10 Die Reaktion (II) + (VI) → (VII) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +120°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzungen (VII) → (VIII) und (XII) → (XIII) können in einem unter den
15 Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Sulfolan.

Die Reaktionen (VII) → (VIII) und (XII) → (XIII) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +70°C bis +150°C, bevorzugt von +80°C bis +130°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden
20 (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Insbesondere bevorzugt erfolgt die Umsetzung (XII) → (XIII) ohne Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (VIII) → (IX) erfolgt durch Reaktion mit Natriumazid unter intermediärer Bildung der Azid-Derivate, die direkt weiter zu den entsprechenden Aminen reduziert werden. Inerte
25 Lösungsmittel für die Azidbildung sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder Sulfolan. Ebenso ist es
30 möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Die Azidbildung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +100°C, bevorzugt von +60°C bis +80°C, bei Normaldruck.

Die Reduktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 1,2-Ethandiol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder
5 anderen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Die Reduktion erfolgt bei +10°C bis +30°C mit Wasserstoff in Verbindung mit Übergangsmetall-
10 katalysatoren wie beispielsweise Palladium (10% auf Aktivkohle), Platindioxid oder Palladiumhydroxid, oder ohne Wasserstoff mit Zinn(II)chlorid und Salzsäure.

Alternativ kann die Umsetzung (VIII) → (IX) auch in einer Stufe analog zum Verfahrensschritt (XIII) → (XIV) durchgeführt werden.

Der Verfahrensschritt (XIII) → (XIV) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten
15 Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder anderen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Acetonitril.

20 Die Reaktion (XIII) → (XIV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C, bevorzugt von +40°C bis +70°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Cyclisierungen (IX) → (I-B) und (XIV) → (I-C) erfolgen in einem unter den
25 Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran (THF), Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder Sulfolan. Ebenso
30 ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist THF.

Geeignete Basen für die Verfahrensschritte (IX) → (I-B) und (XIV) → (I-C) sind Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt ist Kalium-tert.-butylat.

Die Reaktionen (IX) → (I-B) und (XIV) → (I-C) erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C, bevorzugt von +10°C bis +30°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bevorzugt erfolgt die Cyclisierung zu (I-B) bzw. (I-C) direkt bei der Reduktion des Azids zum entsprechenden Amin (IX) bzw. bei der Umsetzung (XIII) → (XIV) ohne Zugabe weiterer Reagentien.

Bevorzugt werden in den Verfahren [B] bzw. [C] die Umwandlungen (VIII) → (IX) → (I-B) bzw. (XIII) → (XIV) → (I-C) ohne Isolierung der Zwischenstufen durchgeführt.

Bevorzugt erfolgen die Umsetzungen (XIII) → (XIV) → (XV) → (I-D) ohne Isolierung der Zwischenstufen.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) + (XI) → (XII) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Methanol oder Ethanol.

Die Reaktion (X) + (XI) → (XII) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +50°C bis +120°C, bevorzugt von +50°C bis +100°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) → (X) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan,

Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, 5 Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Ethanol.

Geeignete Basen für den Verfahrensschritt (II) → (X) sind Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkali-alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN). Bevorzugt Triethylamin. 10

Die Reaktion (II) → (X) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C, bevorzugt von +10°C bis +30°C. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck 15 durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (V) + (XV-A) bzw. (XV-B) bzw. (XV-C) bzw. (XV-D) → (I-D) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder anderen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Acetonitril, Dioxan und Tetrahydrofuran. 20

Gegebenenfalls kann die Umsetzung (V) + (XV-A) bzw. (XV-B) bzw. (XV-C) bzw. (XV-D) → 25 (I-D) in Gegenwart eines geeigneten Palladium- und/oder Kupferkatalysators erfolgen. Als Palladium-Katalysator ist beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid, [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) und entsprechender Dichlormethan-Komplex, gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosphanliganden wie 30 beispielsweise (2-Biphenyl)di-*tert.*-butylphosphin, Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPHOS), Bis(2-phenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) or 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) [vgl. z.B. Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469

(2002)] geeignet. Als Kupfer-Katalysatoren eignen sich beispielsweise Kupferbronze, Kupfer(I)-oxid, Kupfer(I)-iodid oder Kupfer(I)-bromid.

Die Umsetzung (V) + (XV-A) bzw. (XV-B) bzw. (XV-C) bzw. (XV-D) $\rightarrow$ (I-D) erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Bevorzugt wird Diisopropylamin verwendet.

Die Reaktion (V) + (XV-A) bzw. (XV-B) bzw. (XV-C) bzw. (XV-D) $\rightarrow$ (I-D) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +150°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Ist der Rest R^{5A} ungesättigt, kann dieser anschließend vollständig oder teilweise gesättigt werden. Die Reduktion erfolgt mit Wasserstoff in Verbindung mit Übergangsmetallkatalysatoren wie beispielsweise Palladium (10% auf Aktivkohle), Raney-Nickel oder Palladiumhydroxid. Die Reduktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +50°C. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 1 bis 150 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei 1 bis 3 bar.

Der Verfahrensschritt (V) + (R²⁵-Y) $\rightarrow$ (XVII) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (R²⁵-Y) $\rightarrow$ (XVII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Essigsäureethylester, Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Dimethylformamid oder *N*-Methylpyrrolidon (NMP) verwendet.

Die Umsetzung $(V) + (R^{25}-Y) \rightarrow (XVII)$ erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-
5 Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Cäsiumcarbonat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
10 (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Bevorzugt wird Cäsiumcarbonat verwendet.

Die Reaktion $(V) + (R^{25}-Y) \rightarrow (XVII)$ wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von - 20°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +100°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15 Der Verfahrensschritt $(XVII) + (XV-A)$ bzw. $(XV-B)$ bzw. $(XV-C)$ bzw. $(XV-D) \rightarrow (XVIII)$ erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder anderen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Toluol,
20 Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dioxan und Tetrahydrofuran.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung $(XVII) + (XV-A)$ bzw. $(XV-B)$ bzw. $(XV-C)$ bzw. $(XV-D) \rightarrow (XVIII)$ in Gegenwart eines geeigneten Palladium- und/oder Kupferkatalysators erfolgen. Als Palladium-Katalysator ist beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Tetrakis-
25 (triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid, [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) und entsprechender Dichlormethan-Komplex, gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosphanliganden wie beispielsweise (2-Biphenyl)di-*tert*.-butylphosphin, Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPHOS), Bis(2-phenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) or 4,5-Bis(diphenyl-
30 phosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) [vgl. z.B. Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)] geeignet. Als Kupfer-Katalysatoren eignen sich beispielsweise Kupferbronze, Kupfer-(I)-oxid, Kupfer-(I)-iodid oder Kupfer-(I)-bromid.

Die Umsetzung (XVII) + (XV-A) bzw. (XV-B) bzw. (XV-C) bzw. (XV-D) → (XVIII) erfolgt in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat oder organische Amine wie
5 Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Bevorzugt wird Triethylamin oder Natriumhydrogencarbonat verwendet.

Die Reaktion (XVII) + (XV-A) bzw. (XV-B) bzw. (XV-C) bzw. (XV-D) → (XVIII) wird im
10 Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +150°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (XVIII) → (I-D) erfolgt im Fall von PMB durch Umsetzung mit einer Mischung aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Trifluoressigsäure oder Trifluoressigsäure
15 und Trifluormethansulfonsäure oder durch Cer(IV)ammoniumnitrat in geeigneten Lösungsmitteln wie Acetonitril, DMF oder NMP sowie im Fall von SEM als Schutzgruppe durch Umsetzung zunächst mit Trifluoressigsäure in geeigneten Lösungsmitteln wie Dichlormethan und anschließend mit wässriger Mineralsäure in geeigneten Lösungsmitteln wie Ethanol, THF oder Dioxan.

20 Die Reaktion (XVIII) → (I-D) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +150°C, gegebenenfalls in der Mikrowelle, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 20 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei 0.5 bis 10 bar.

Der Verfahrensschritt (XVIII) + (XIX) → (XX) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen
25 inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder Sulfolan. Ebenso ist es
30 möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF.

Die Umsetzung (XVIII) + (XIX) → (XX) erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-,

Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Bevorzugt wird Kalium-tert.-butylat verwendet.

Die Reaktion (XVIII) + (XIX) → (XX) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +20°C bis +100°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (V) + Kupfercyanid → (XXI) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder Sulfolan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMSO.

Die Reaktion (V) + Kupfercyanid → (XXI) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +40°C bis +180°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Reduktion (XXI) → (I-F) erfolgt mit Wasserstoff in Verbindung mit Übergangsmetallkatalysatoren wie beispielsweise Palladium (10% auf Aktivkohle), Raney-Nickel oder Palladiumhydroxid.

Die Reaktion (XXI) → (I-F) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0.5 bis 100 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei 1 bis 3 bar.

Der Verfahrensschritt (I-F) + (XXII) → (I-G) erfolgt in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, Ether wie

Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder

5 Sulfolan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist DMF oder eine Mischung von DMF und Dichlormethan

Die Umsetzung (I-F) + (XXII) $\rightarrow$ (I-G) erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-,

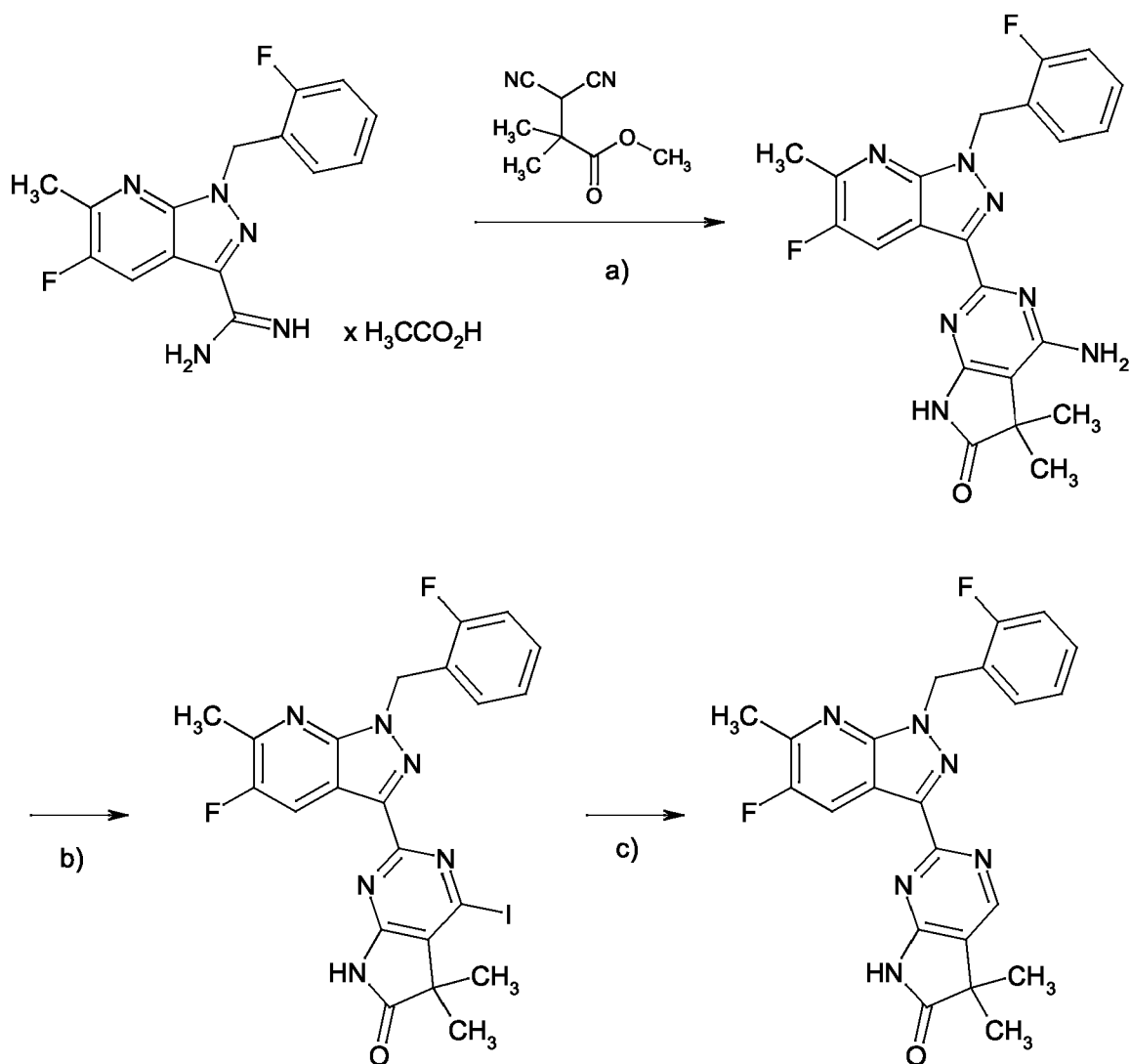
10 Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin, Pyridin, β -Dimethylamino-pyridin, 1,5-

15 Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Bevorzugt wird *N,N*-Diisopropylethylamin verwendet.

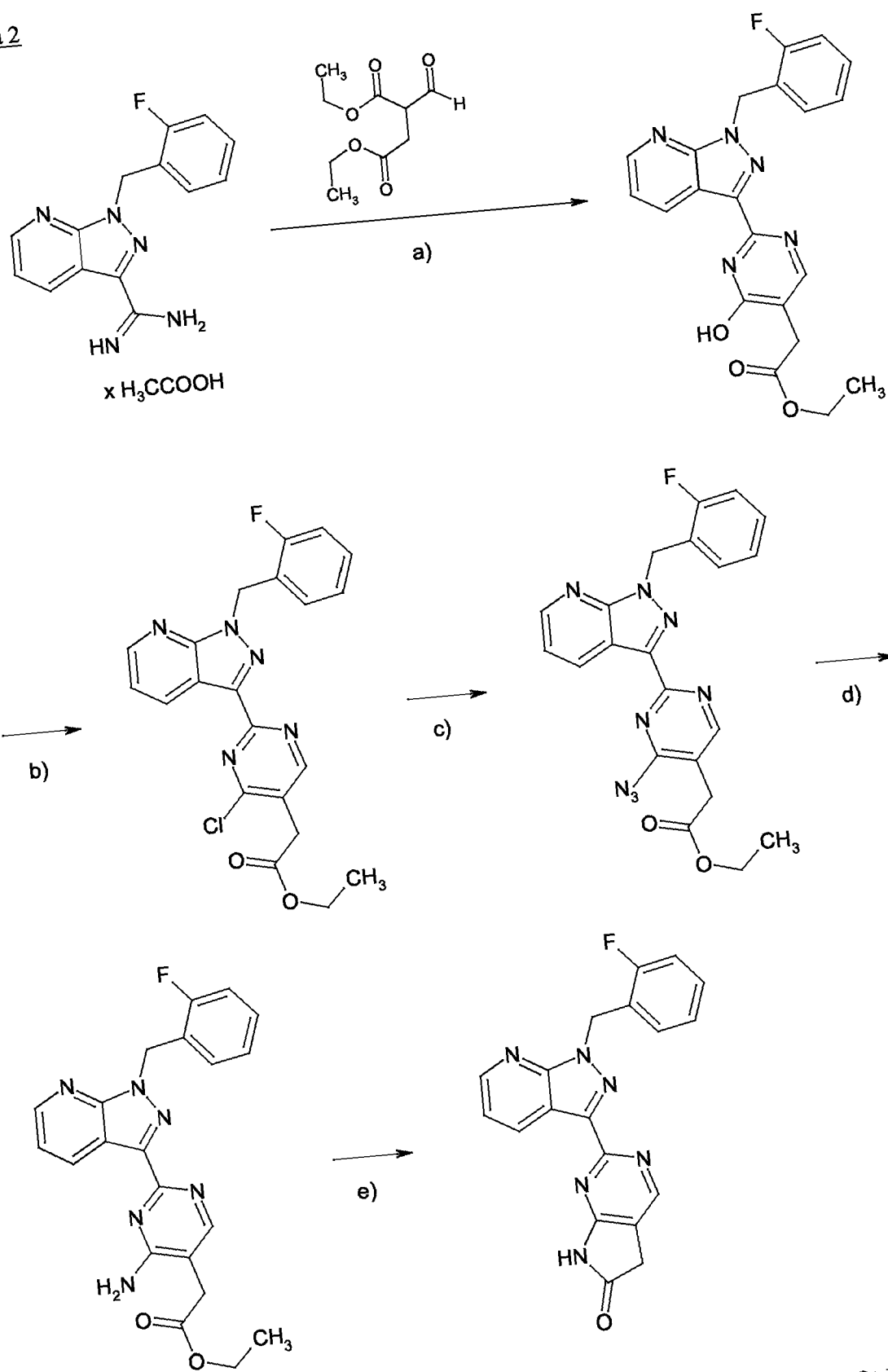
Die Reaktion (I-F) + (XXII) $\rightarrow$ (I-G) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +200°C, bevorzugt bei +10°C bis +50°C durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei

20 Normaldruck

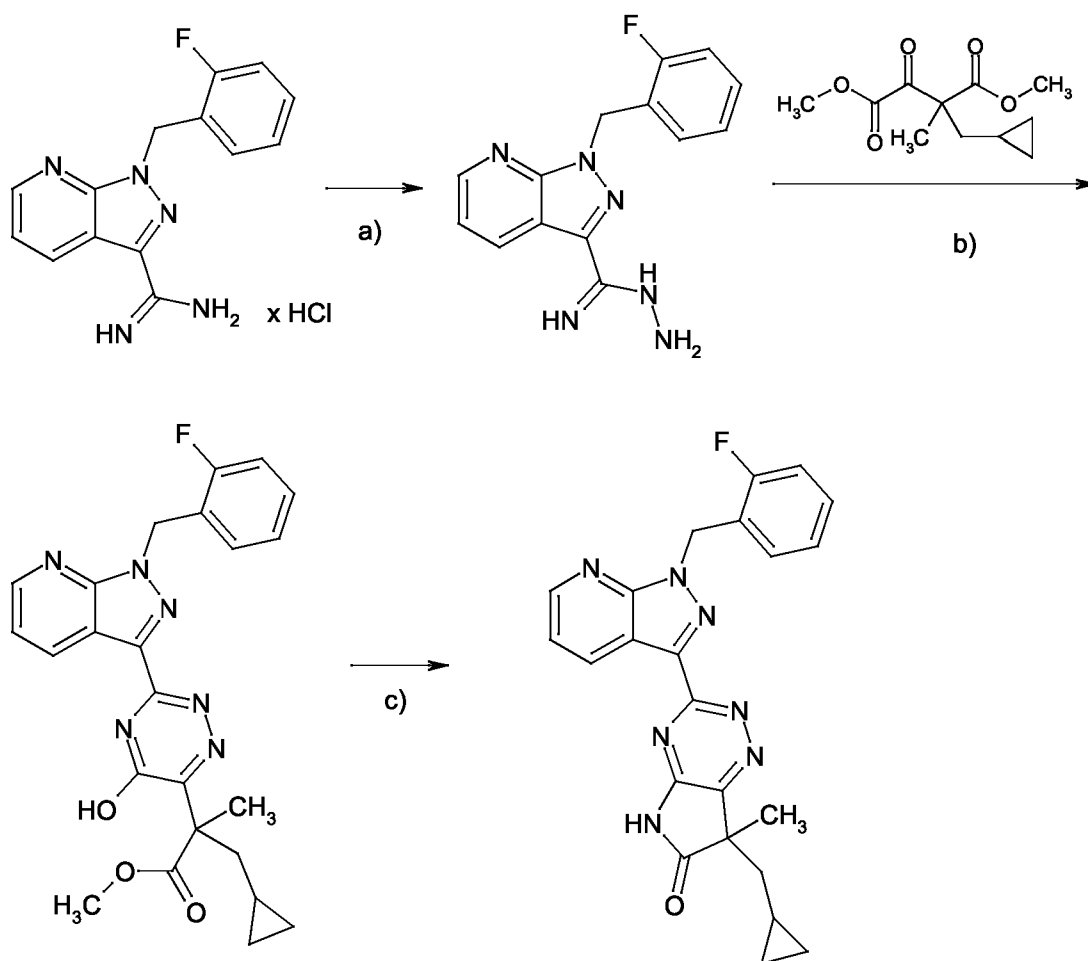
Die beschriebenen Herstellverfahren können durch die folgenden Syntheschemata (Schema 1 bis 8) beispielhaft verdeutlicht werden:

Schema 1

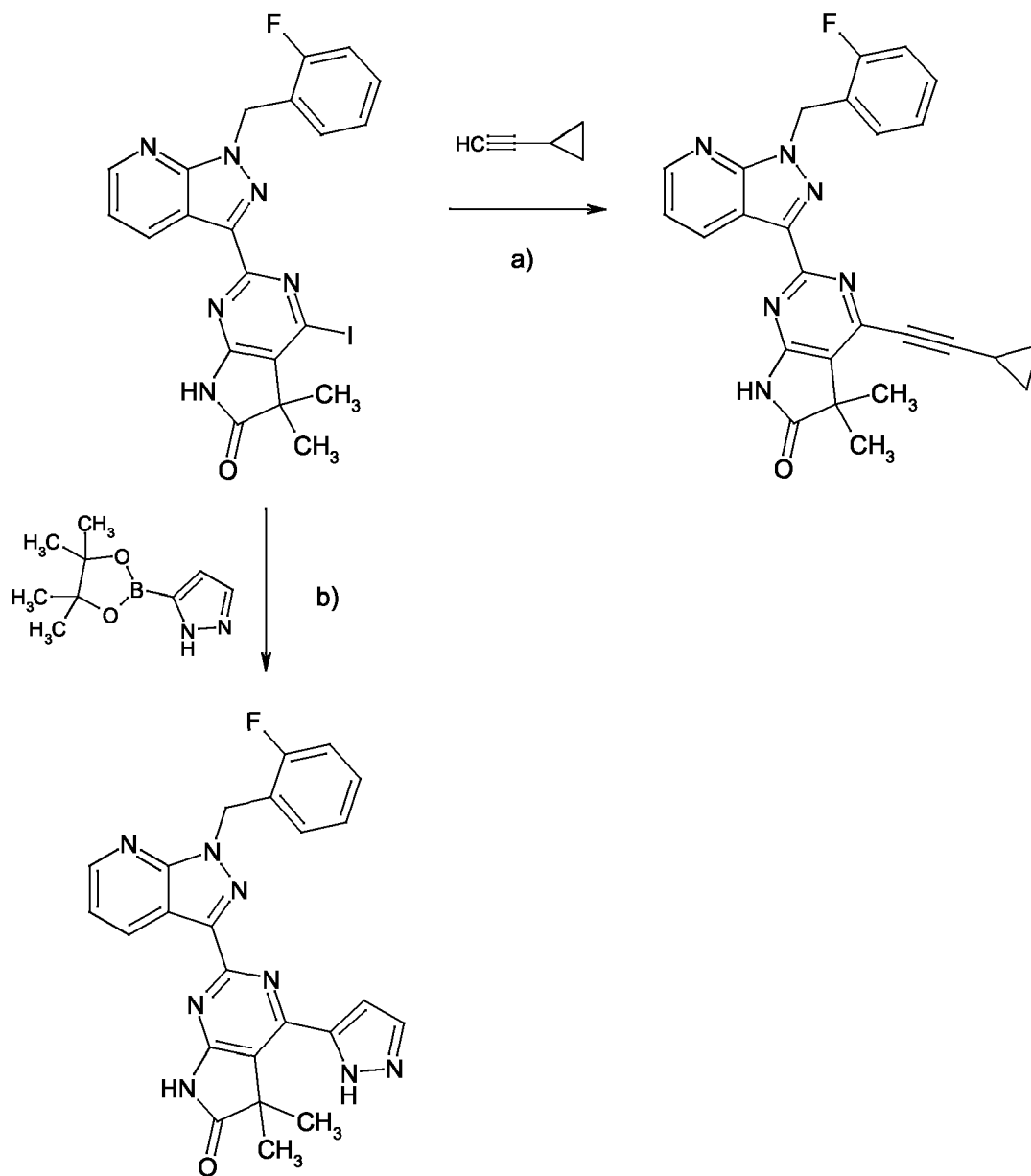
[a): K⁺Ot-Bu, tert.-Butanol; b): Diiodmethan, iso-Pentylnitrit; c): Pd/C, Wasserstoff, DMF].



[a): NaOMe, MeOH; b): POCl₃, Sulfolan; c): NaN₃, DMF; d): Pd/C, H₂, DMF; e) KOt-Bu, THF].

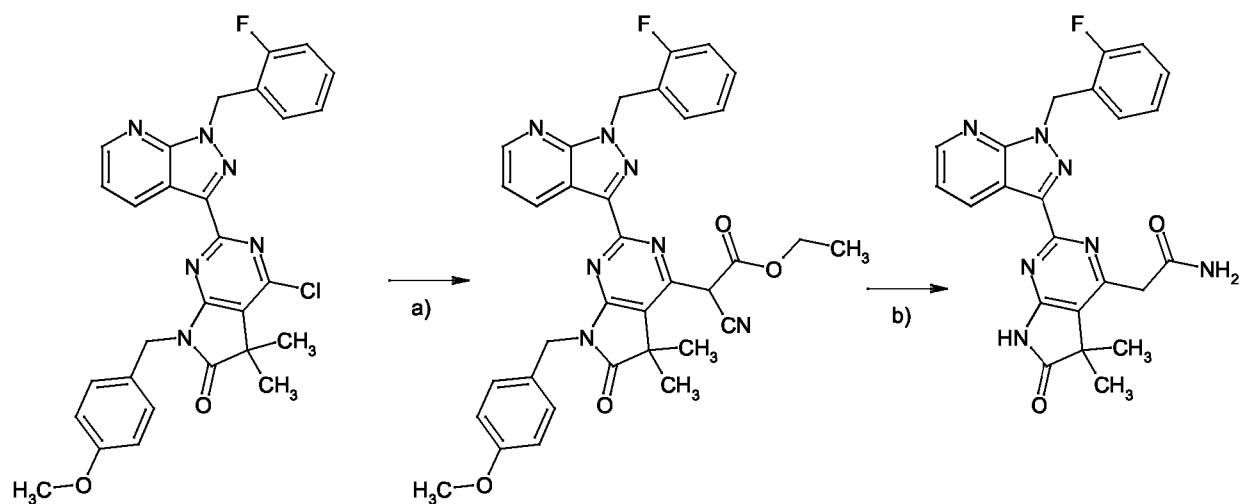
Schema 3

[a): Hydrazinhydrat, NEt_3 , EtOH b): EtOH c): 1. POCl_3 ; 2. konz. NH_3 , Acetonitril].

Schema 4

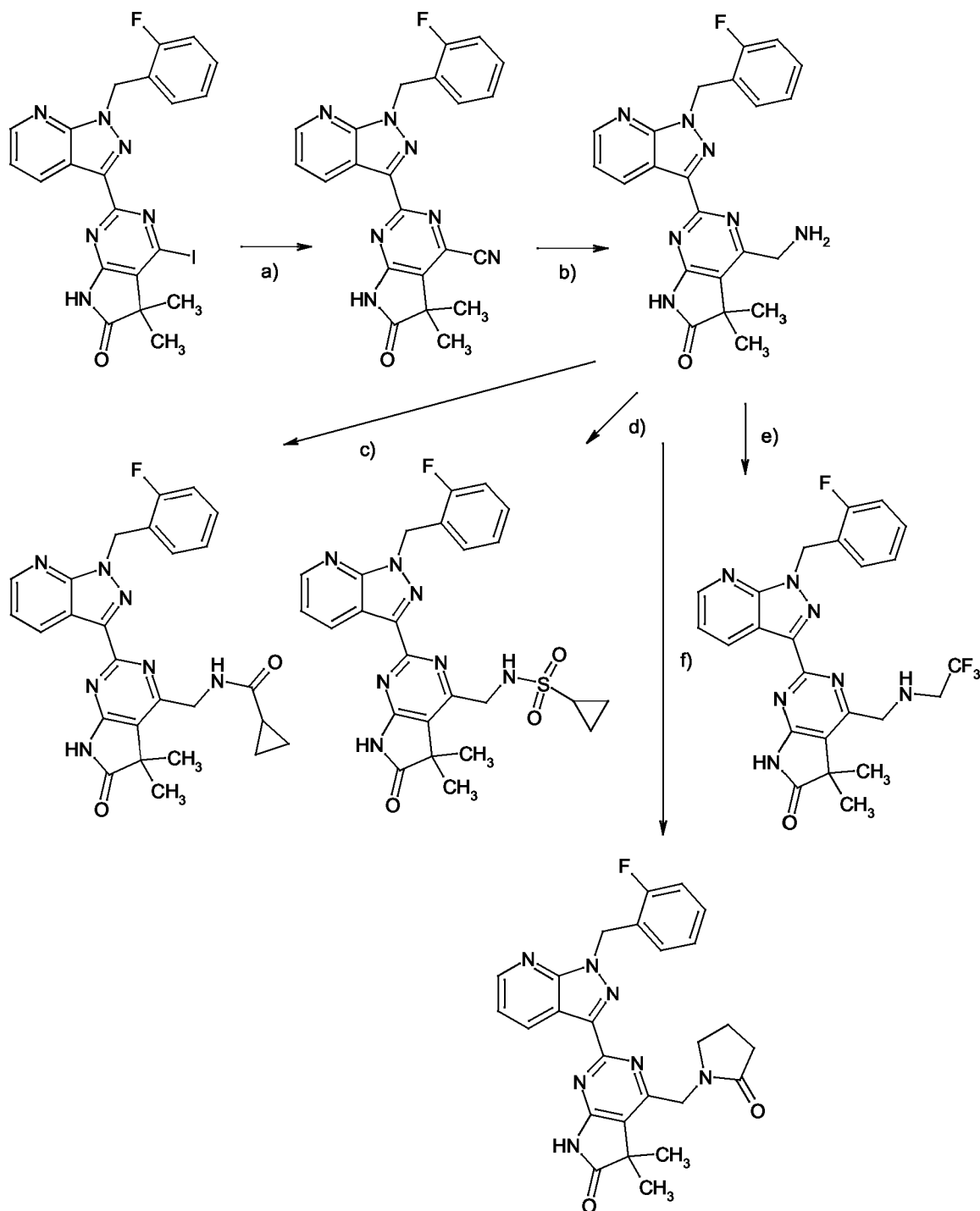
[a): Diisopropylamin, CuI, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, THF, Rückfluss; b): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , H_2O , Dioxan, 140°C].

5 Schema 5



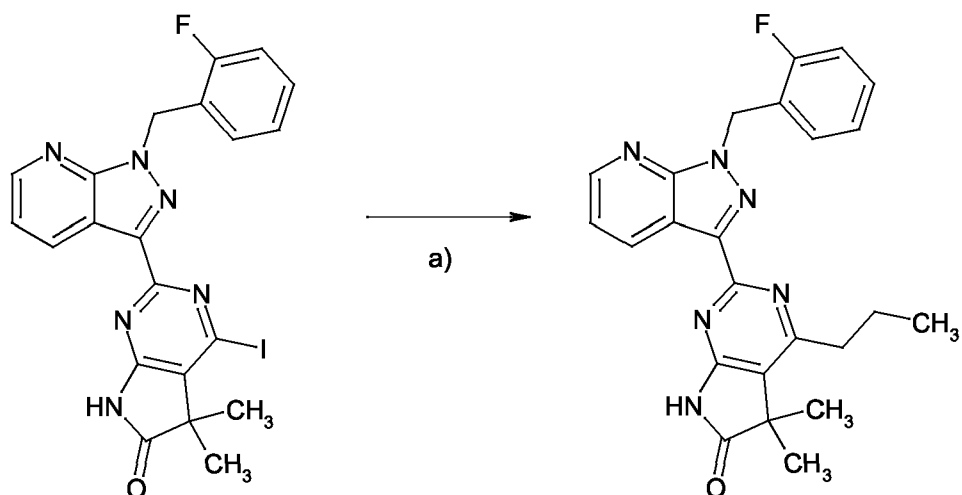
[a): Cyanessigsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat, DMF; b): Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäureanhydrid].

5 Schema 6



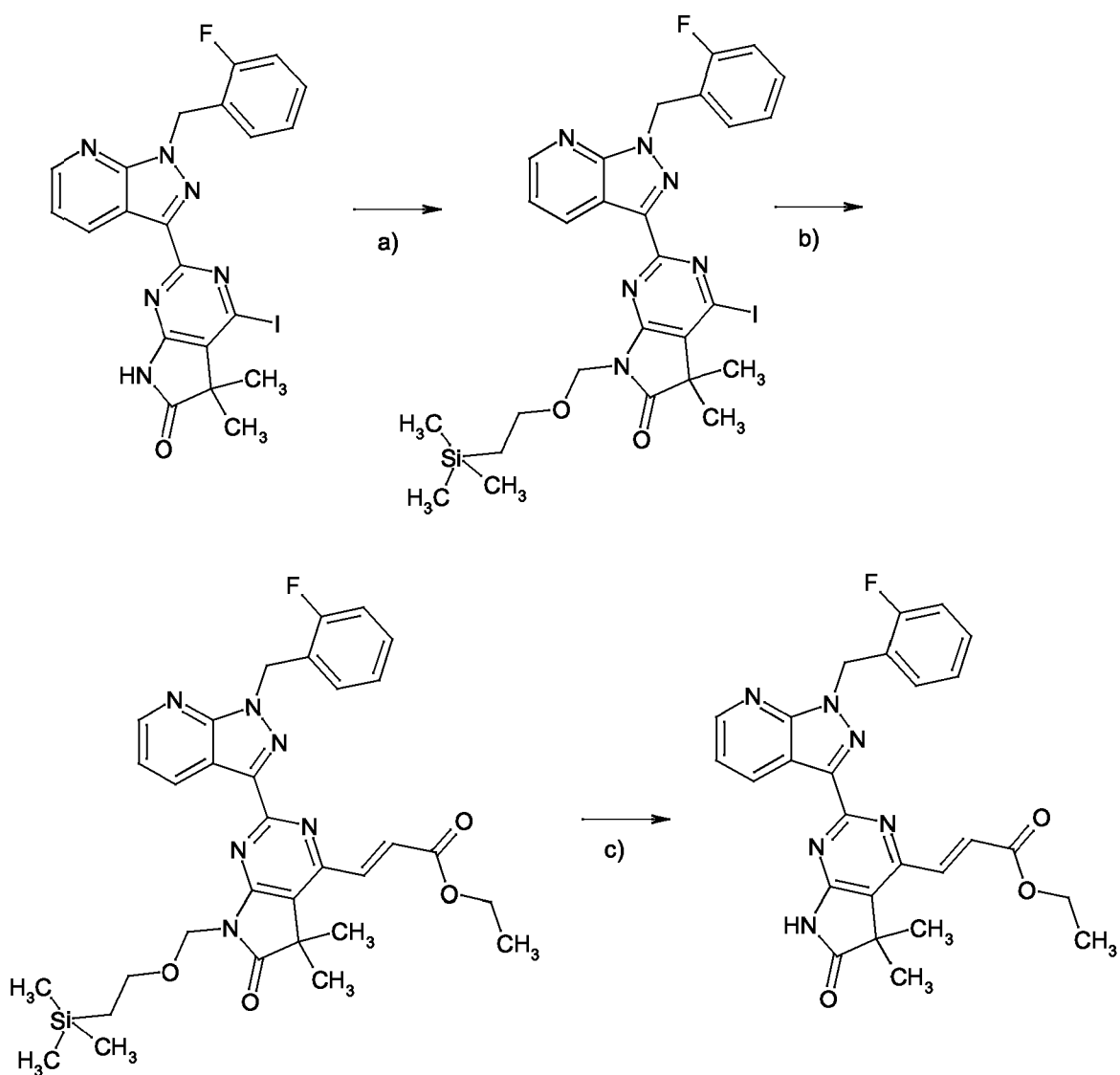
- [a): Kupfer(I)cyanid, DMSO; b): Wasserstoff, Palladium/Kohle, Essigsäure; c): Cyclopropan-carbonsäurechlorid, N,N-Diisopropylethylamin, Dichlormethan, DMF; d): Cyclopropansulfonyl-chlorid, N,N-Diisopropylethylamin, Dichlormethan, DMF; e): 2,2,2-Trifluorethyl-trichlormethan-sulfonat, N,N-Diisopropylethylamin, DMF; f): 1. 4-Chlorbutanoylchlorid, N,N-Diisopropylethylamin, Dichlormethan, DMF, 2. Natriumhydrid].

Schema 7



[a): n-Propylzinkbromid, CuI, PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂, Dioxan, THF].

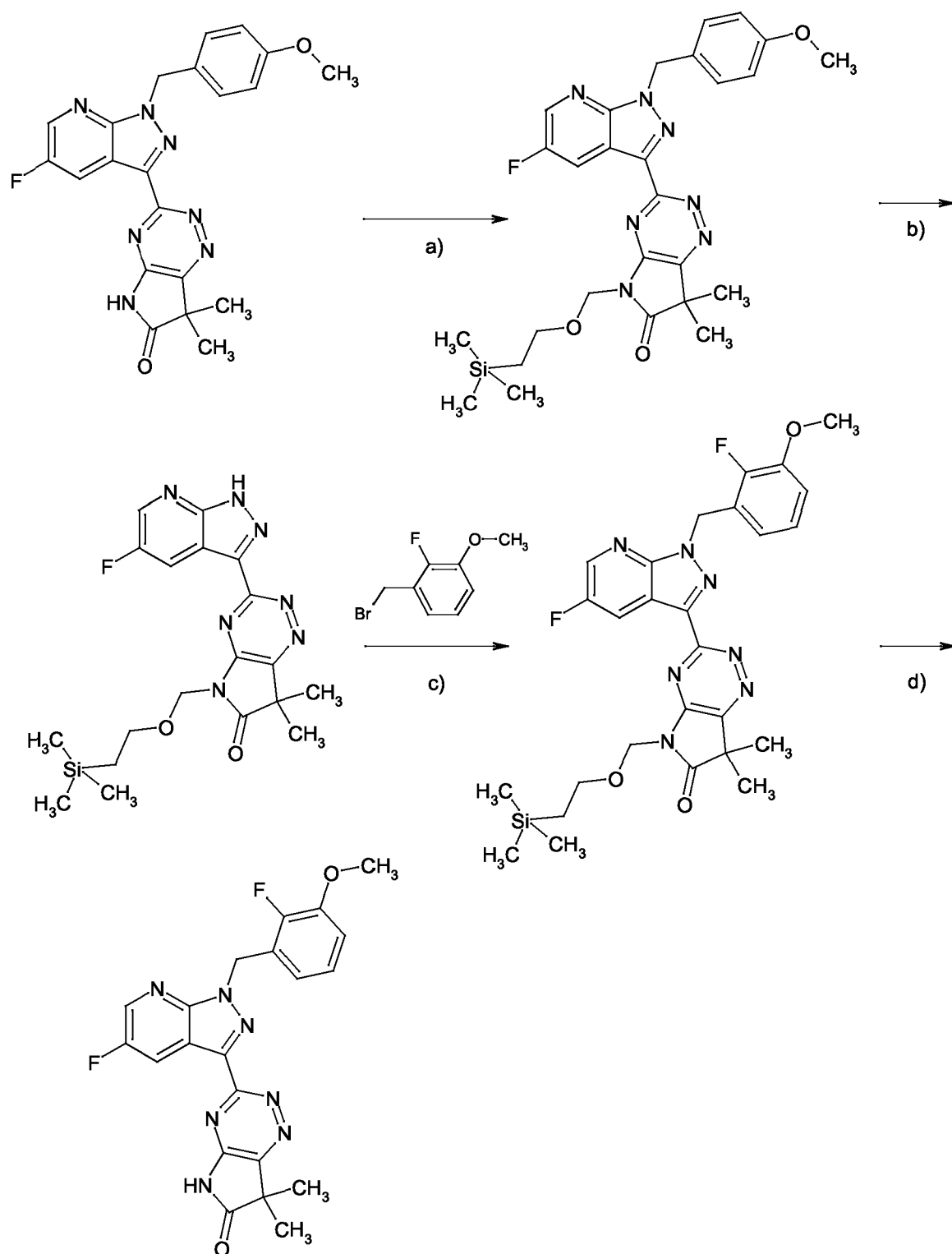
Schema 8



[a) : 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid, Cs_2CO_3 , DMF; b): Acrylsäureethylester, Palladium(II)acetat, Tetra-n-butylammoniumiodid, Triethylamin, DMF, Wasser c): 1. Trifluoressigsäure, Dichlormethan, 2. Salzsäure, Dioxan].

- In einem alternativen Verfahren kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der
- 5 Formel (I) durch Umkehrung der Reaktitionsschritte unter Verwendung von Schutzgruppenchemie erfolgen, wie im nachfolgenden Syntheschema (Schema 9) beispielhaft gezeigt:

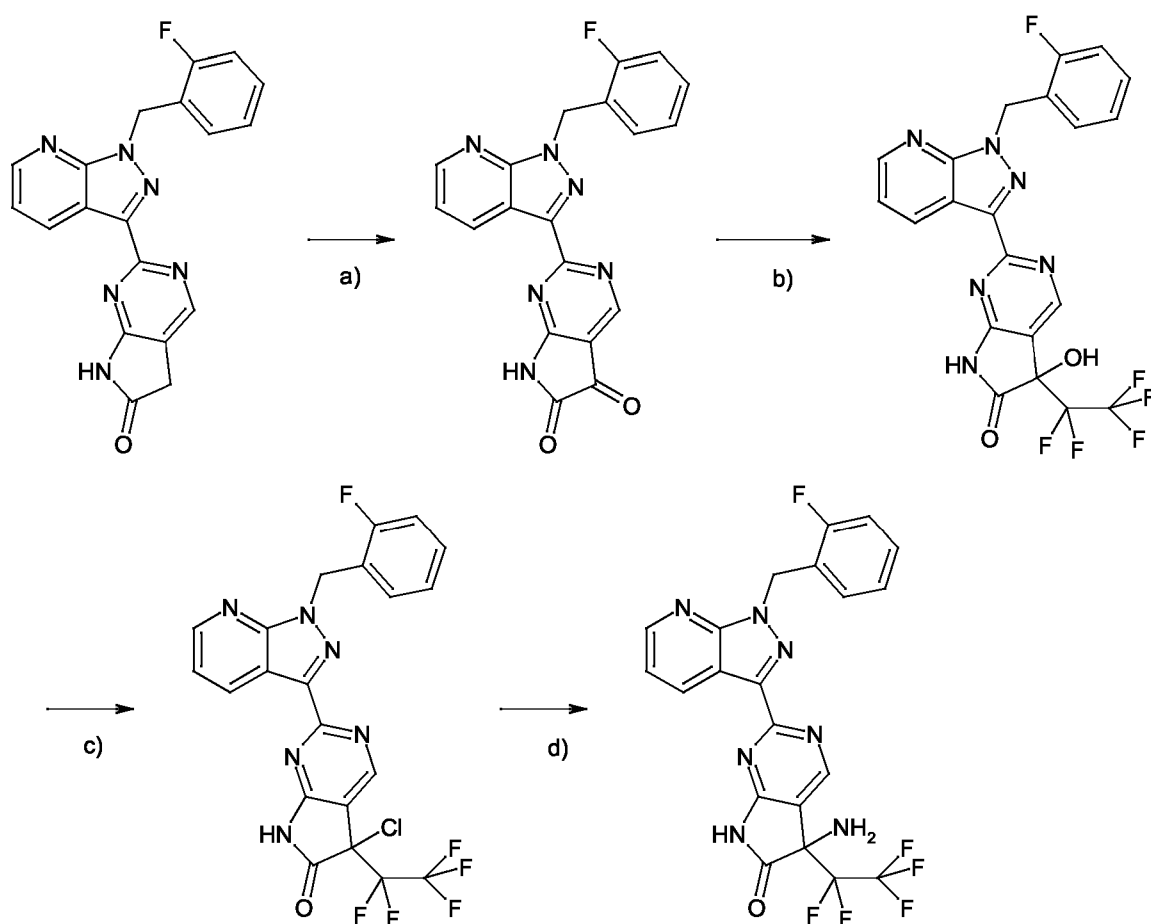
Schema 9



[a): 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid, Cs₂CO₃, DMF; b): Ammoniumcer(IV)-nitrat, Acetonitril, Wasser; c): Cs₂CO₃, DMF; d): 1) TFA, Dichlormethan, 2) HCl, Ethanol].

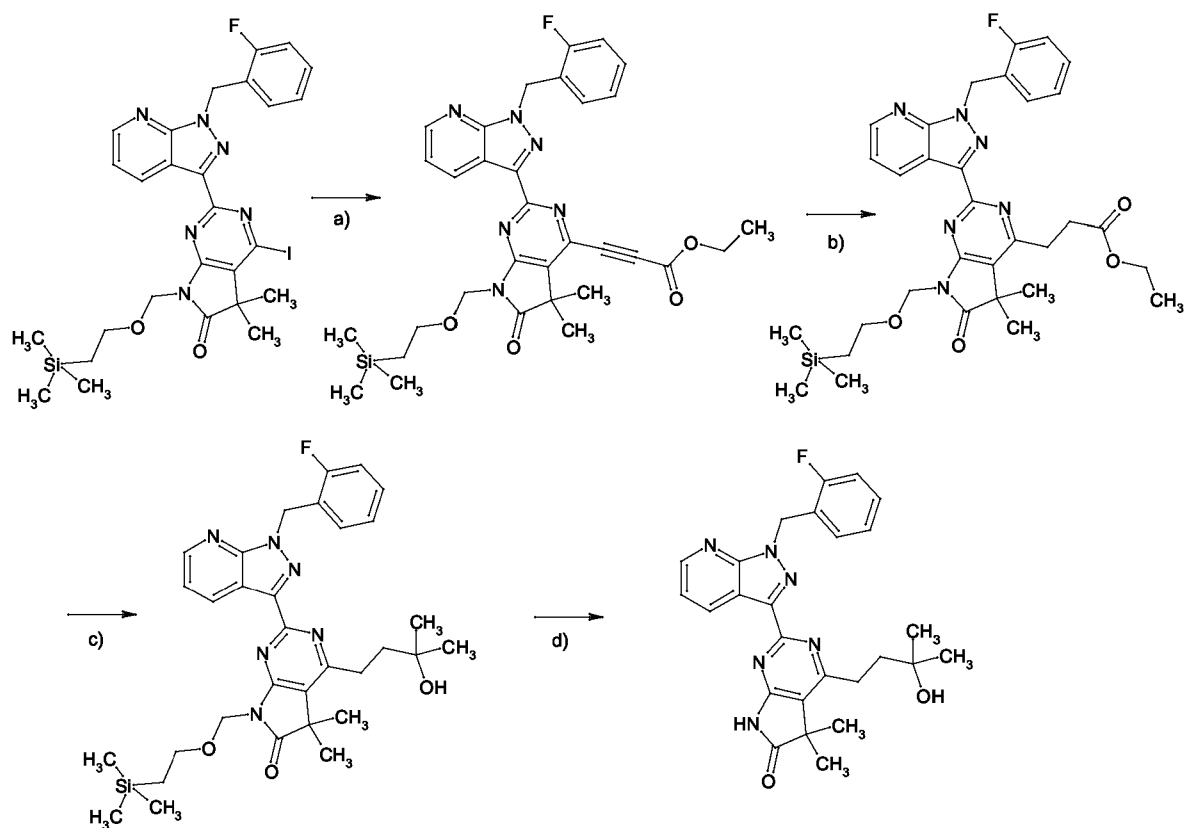
Weitere erfindungsgemäße Verbindungen können gegebenenfalls auch hergestellt werden durch Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Substituenten, insbesondere den unter L und R⁵ aufgeführten, ausgehend von den nach obigen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I), (V), (VIII) bzw. (XIII). Diese Umwandlungen werden nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie nukleophile und elektrophile Substitutionen, Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, Grignard-Reaktionen, Eliminierungen, Alkylierung, Acylierung, Aminierung, Veresterung, Esterspaltung, Veretherung, Etherspaltung, Bildung von Carbonamiden, sowie Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen. Anhand der folgenden Syntheseschemata (Schema 10-13) werden bevorzugte Umwandlungen beispielhaft verdeutlicht:

Schema 10



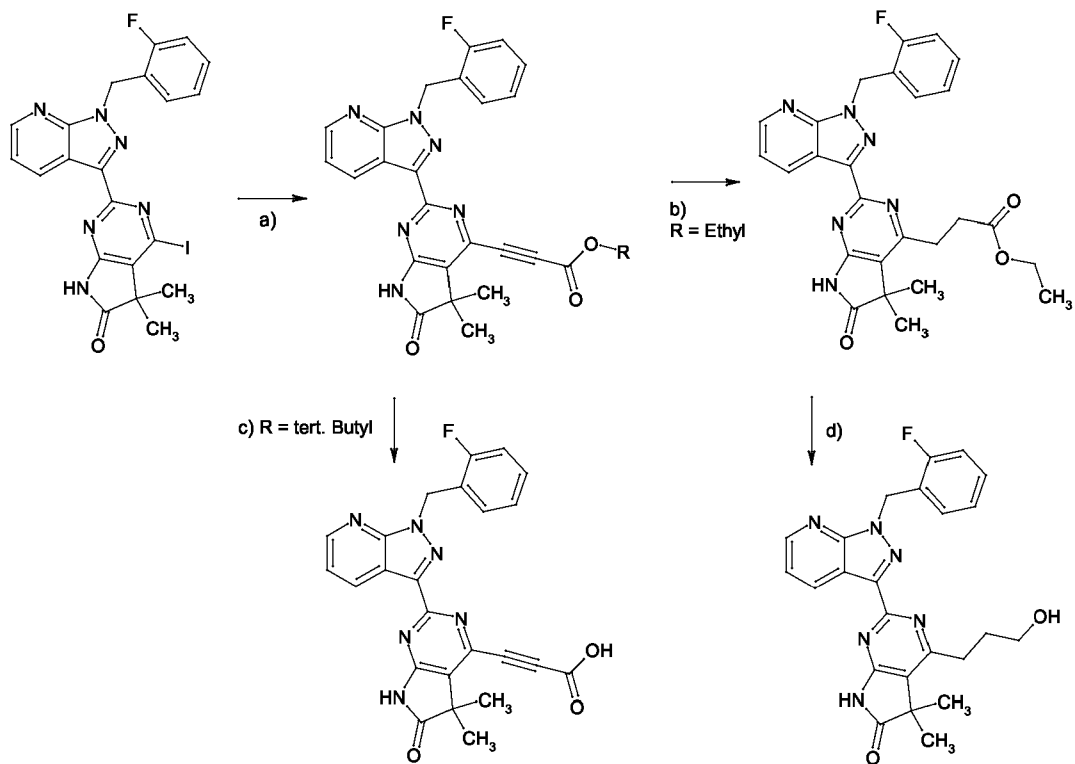
[a): Selendioxid, Dioxan; b): CsF, (Pentafluorethyl)-trimethylsilan, DMF; c): Thionylchlorid, Triethylamin, CH₂Cl₂; d): NH₃ in Ethanol (2M), Mikrowelle, 100°C].

15 Schema 11



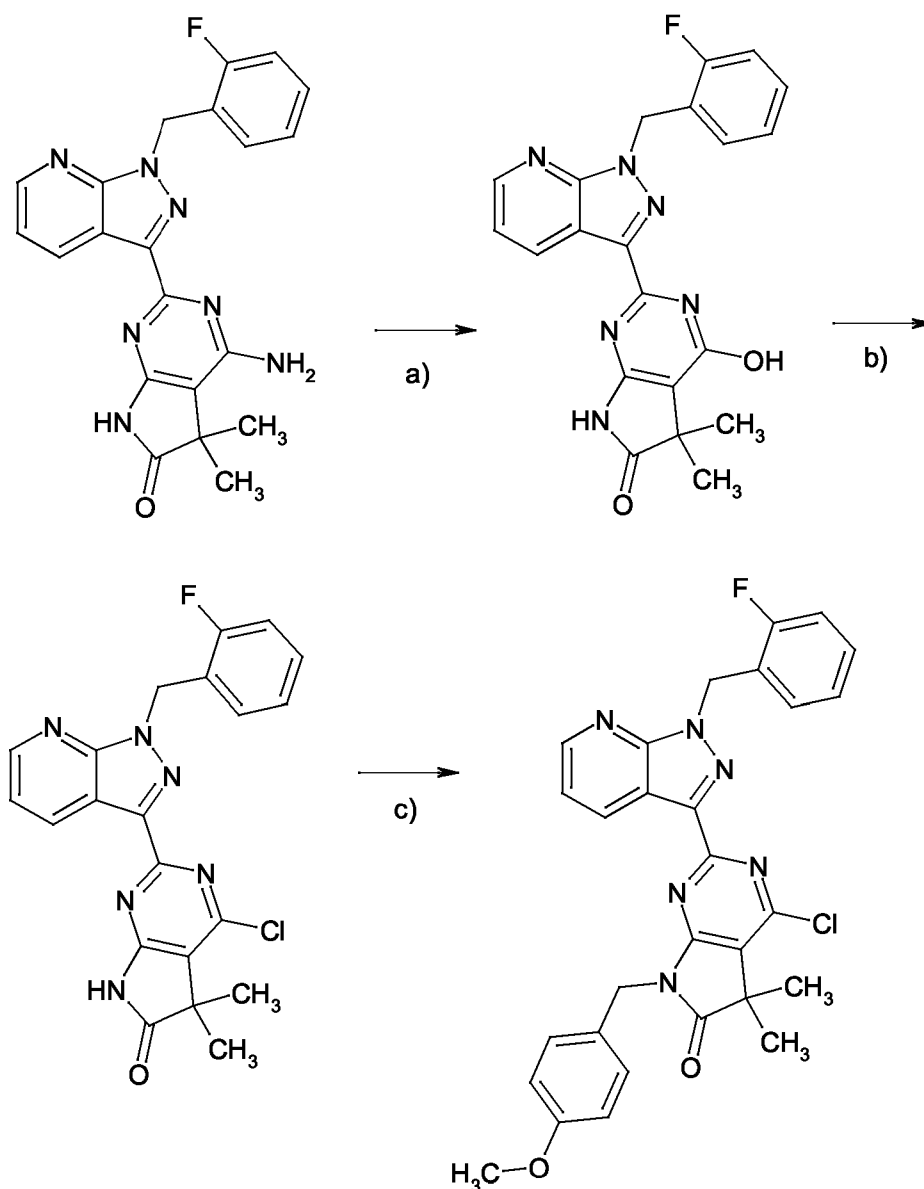
- [a): Propiolsäureethylester, Kupfer(I)iodid, Natriumhydrogencarbonat, Dichlorbistriphenylphosphin-palladium(II), DMF; b): Palladium/Kohle, Wasserstoff, Essigsäureethylester c):
 5 Methylmagnesiumbromid, THF d): 1. Trifluoressigsäure, Dichlormethan, 2. Salzsäure, Dioxan.

Schema 12



[a): Propiolsäureethylester, Kupfer(I)iodid, Natriumhydrogencarbonat, Dichlorbistriphenylphosphin-palladium(II), DMF; b): Palladium/Kohle, Wasserstoff, Essigsäureethylester c): Trifluoressigsäure, Dichlormethan; d): Lithium-triethylborhydrid, THF].

5 Schema 13



[a): Natriumnitrit, Trifluoressigsäure/Wasser; b): Phosphoroxychlorid; c): 4-Methoxy-benzylchlorid, Cs_2CO_3 , DMF].

Die Verbindungen der Formel (II) sind literaturbekannt (siehe z.B. WO 2011/147809, WO 03/095451, Beispiel 6A) oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (VI), (XI), (XV-A), (XV-B), (XV-C), (XV-D), (XVI), (XIX) und (XXII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Vorschriften hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Inhibitoren von Phosphodiesterase-5, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, und

weisen ein verbessertes therapeutisches Profil auf, wie beispielsweise hinsichtlich ihrer *in-vivo* Eigenschaften und/oder ihres pharmakokinetischen Verhaltens und/oder metabolischen Profils. Sie eignen sich daher zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

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

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

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher in Arzneimitteln zur Behandlung und/oder
- 15 Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck (Hypertonie), resistente Hypertonie, akute und chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, Rhythmusstörungen der Vorhöfe und der Kammern sowie Überleitungsstörungen wie beispielsweise atrio-ventrikuläre Blockaden Grad I-III (AB-Block I-III), supraventrikuläre Tachyarrhythmie,
- 20 Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Kammerflimmern, Kammerflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade de pointes-Tachykardie, Extrasystolen des Vorhofs und des Ventrikels, AV-junktionale Extrasystolen, Sick-Sinus Syndrom, Synkopen, AV-Knoten-Reentrytachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, von akutem Koronarsyndrom (ACS), autoimmune Herzerkrankungen (Perikarditis, Endokarditis, Valvulitis, Aortitis, Kardiomyopathien), Schock wie kardiogenem Schock, septischem
- 25 Schock und anaphylaktischem Schock, Aneurysmen, Boxerkardiomyopathie (premature ventricular contraction (PVC)), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hirnschlag, Herzhypertrophie, transitorischen und ischämischen Attacken, Präeklampsie, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Ödembildung wie
- 30 beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, peripheren Durchblutungsstörungen, Reperfusionsschäden, arterielle und venöse Thrombosen, Mikroalbuminurie, Herzmuskelschwäche, endotheliale Dysfunktion, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen, sowie

mikro- und makrovaskuläre Schädigungen (Vasculitis), erhöhte Spiegel von Fibrinogen und von LDL geringer Dichte sowie erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion und weiblicher sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

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

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

- Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen, von Mikrozirkulationsstörungen, Claudicatio, peripheren und autonomen Neuropathien, diabetischen Mikroangiopathien, diabetischer Retinopathie, diabetischen Geschwüren an den Extremitäten, Gangren, CREST-Syndrom, Erythematose, Onychomykose, rheumatischen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung der Muskeldystrophie, wie der Muskeldystrophie Becker-Kiener (BMD) und Muskeldystrophie Duchenne (DMD).

- 30 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung urologischer Erkrankungen wie beispielsweise benignes Prostata-Syndrom (BPS), benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), benigne Prostata Vergrößerung (BPE), Blasenentleerungsstörung (BOO), untere Harnwegssyndrome (LUTS, einschließlich Felines Urologisches Syndrom (FUS)), Erkrankungen des

Urogenital-Systems einschliesslich neurogene überaktive Blase (OAB) und (IC), Inkontinenz (UI) wie beispielsweise Misch-, Drang-, Stress-, oder Überlauf-Inkontinenz (MUI, UII, SUI, OUI), Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

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

- Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV,
- 30 Sichelzellanämie, Thromboembolien (CTEPH), Sarkoidose, COPD oder Lungenfibrose assoziierte pulmonale Hypertonie, der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), des akuten Atemwegssyndrom (ARDS), der akuten Lungenschädigung (ALI), der alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD), der Lungenfibrose, des Lungenemphysem (z.B. durch Zigarettenrauch induziertes

Lungenemphysem) und der zystischen Fibrose (CF). Außerdem können die genannten Verbindungen als Bronchodilatoren eingesetzt werden.

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

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

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

Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen der inneren Organe, wie beispielsweise der Lunge, des Herzens, der Niere, des Knochenmarks und insbesondere der Leber, sowie dermatologischer Fibrosen und fibrotischer Erkrankungen des Auges, geeignet. Im Sinne der vorliegenden Erfindungen umfasst der Begriff

5 fibrotischer Erkrankungen insbesondere die folgenden Begriffe Leberfibrose, Leberzirrhose, Lungenfibrose, Endomyocardfibrose, Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nierenfibrose, fibrotische Schäden in Folge von Diabetes, Knochenmarksfibrose und ähnliche fibrotische Erkrankungen, Sklerodermie, Morphaea, Keloide, hypertrophe Narbenbildung (auch nach chirurgischen Eingriffen), Naevi, diabetische Retinopathie, proliferative Vitroretinopathie und

10 Erkrankungen des Bindegewebes (z.B. Sarkoidose).

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

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

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

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

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur

25 Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/ oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankun-

30 gen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

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

5 Arteriosklerose.

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder

10 Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen

15 Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin,
- 20 Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil;
- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombo-
- 25 zytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika; und/oder
- 30 • den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise

HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
15 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, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112,
20 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
25 in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie der Diuretika verstanden.
30

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, wie beispielsweise Furosemid, Torasemid, Bumetanid und Piretanid, mit kaliumsparenden Diuretika wie beispielsweise Amilorid und
30 Triamteren, mit Aldosteronantagonisten, wie beispielsweise Spironolacton, Kaliumcanrenoat und

Eplerenon sowie Thiaziddiuretika, wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid, und Indapamid, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone
30 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
5 in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

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

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen
10 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-
15 635, 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.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungs-
20 gemäße 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,
25 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 erfindungs-
30 gemäßen 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
5 Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine kapseln), 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
10 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
15 applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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

20 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,
25 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
30 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 0.001 bis 2 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.001 bis 1 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 auszu-
- 5 kommen, 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.

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

A. Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

aq.	wässrige Lösung
ber.	berechnet
br s	breites Singulett (bei NMR)
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-
	Palladium(II) dichlorid Dichlormethan Komplex
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

LC/MS- und MS-Methoden:**Methode 1 (LC-MS):**

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A Ofen: 50 °C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 30 x 2 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A $\rightarrow$ 0.5 min 97% A $\rightarrow$ 3.2 min 5% A $\rightarrow$ 4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.0 min 10% A, Ofen: 55°C; Fluss 2ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.1 min 90% A $\rightarrow$ 1.5 min 10% A $\rightarrow$ 2.2 min 10% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (MS):

Instrument: Thermo Fisher-Scientific DSQ; chemische Ionisierung; Reaktantgas NH_3 ; Quelltemperatur: 200°C; Ionisierungsenergie 70eV.

5 Methode 7 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: YMC-Triart C18 3 μ 50 x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 2.75 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm

10 Methode 8:

Instrument: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0.33 μm ; konstanter Fluss mit Helium: 1.20 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 220°C; Gradient: 60°C, 30°C/min $\rightarrow$ 300°C (3.33 min halten).

Methode 9:

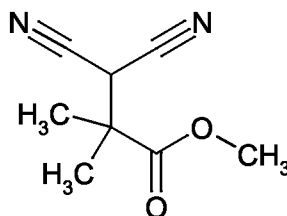
- 15 Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95% A $\rightarrow$ 6.0 min 5% A $\rightarrow$ 7.5 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 10:

- 20 Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0.33 μm ; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min $\rightarrow$ 310°C (3 min halten).

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

Methyl-3,3-dicyan-2,2-dimethylpropanoat



- 5 In THF (91 ml) wurden 1.816 g (45.411 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) langsam mit 3 g (45.411 mmol) Malonsäuredinitril versetzt. Anschliessend wurden 5.876 ml (45.411 mmol) Methyl-2-brom-2-methylpropanoat zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden nochmals 5.876 ml (45.411 mmol) Methyl-2-brom-2-methylpropanoat zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 50°C erhitzt. Dann
- 10 wurden abermals 1.762 ml (13.623) mmol) Methyl-2-brom-2-methylpropanoat zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 4h auf 50°C erhitzt. Es wurde dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 8.9 g
- 15 Rohprodukt, welches per Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan-Essigsäureethylester 4:1) gereinigt wurde.

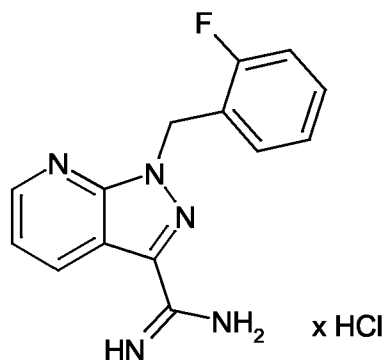
Ausbeute: 6.47 g (85% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.27 (s, 1H).

Beispiel 2A

- 20 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Hydrochlorid

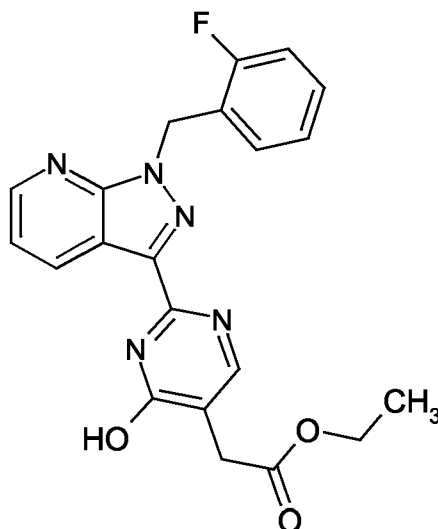
- 110 -



Die Synthese dieser Verbindung ist beschrieben in WO 03/095451, Beispiel 6A.

Beispiel 3A

Ethyl-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxypyrimidin-5-yl}acetat



5

7.519 g (327 mmol) Natrium wurden in Ethanol (660 ml) gegeben und unter Argon vollständig umgesetzt. Danach wurden 50.00 g (163.53 mmol) Beispiel 2A und nach 5 min 40.45 g (188.01 mmol) Diethyl-2-formylbutandioat (Synthese beschrieben in WO 2005/73234, Seite 43) zugegeben. Anschliessend wurde für 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das

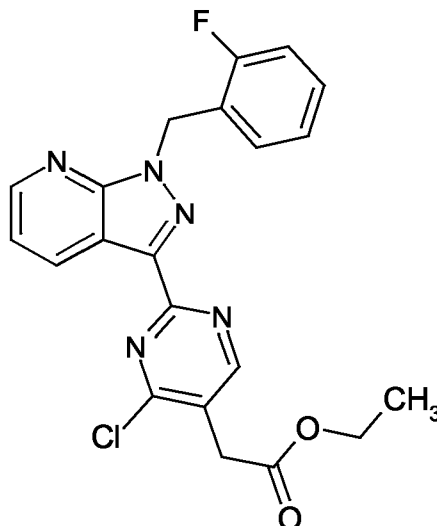
10 Reaktionsgemisch mit Wasser und danach mit 1N Salzsäure versetzt. Der sich bildende Niederschlag wurde abgesaugt und nacheinander mit Wasser-Ethanol (1:1, 200 ml), Ethanol (100 ml) und abschliessend mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 58.0 g der Titelverbindung erhalten (83 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 408$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.19 (t, 3H), 3.48 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 8.10 (s br, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 12.83 (s br, 1H).

Beispiel 4A

- 5 Ethyl-{4-chlor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}acetat



55.00 g (135 mmol) Beispiel 3A wurden in Sulfolan (220 ml) vorgelegt und mit 41.40 g (270 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Danach wurde für 1 h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde auf warmes Wasser (1500 ml) gegeben und danach mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert.

- 10 Der sich bildende Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Danach wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:2) weiter gereinigt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 43.0 g der Titelverbindung erhalten (73 % d. Th.).

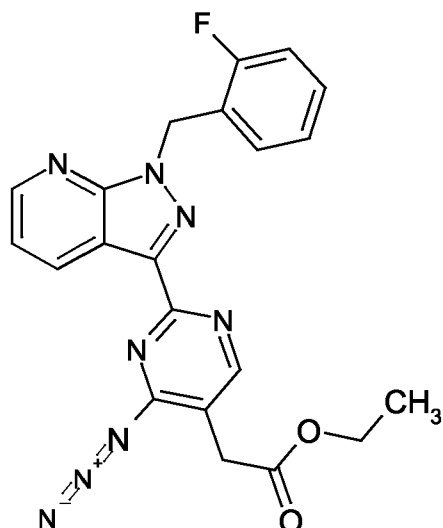
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 426 ($M+H$)⁺

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H).

Beispiel 5A

Ethyl-{4-azido-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}acetat

- 112 -

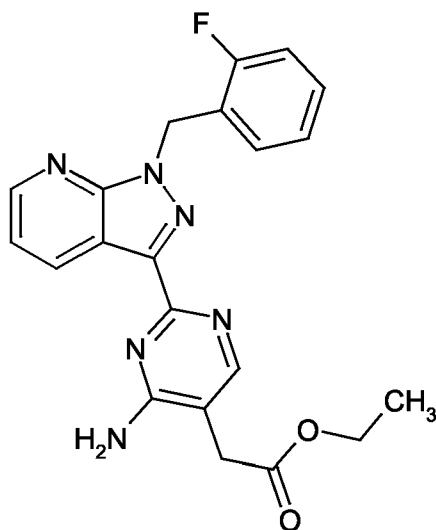


- 10.00 g (23.482 mmol) Beispiel 4A wurden in DMF (200 ml) vorgelegt und mit 2.290 g (35.223 mmol) Natriumazid versetzt. Danach wurde für 1 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Beispiel 6A

- 10 Ethyl-{4-amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}acetat

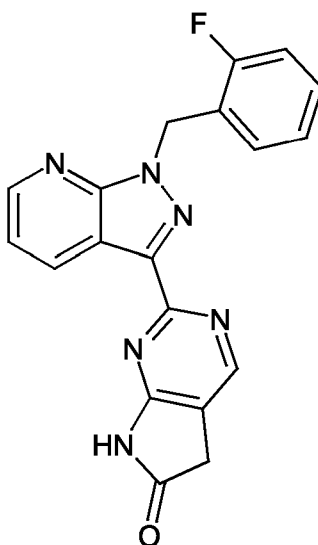


10.15 g (23.482 mmol) Rohprodukt aus Beispiel 5A wurden in DMF (400 ml) mit Palladium auf Kohle (10 %) über Nacht bei Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Danach wurde über Celite filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H)⁺

5 **Beispiel 7A**

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



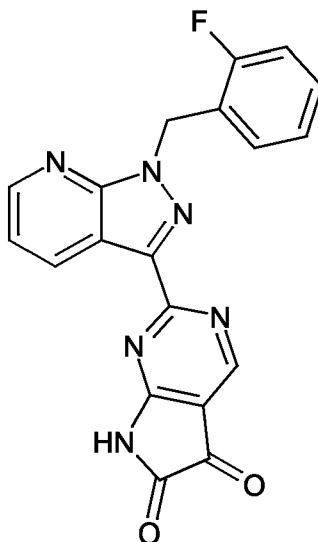
9.46 g (23.276 mmol) Beispiel 6A wurden in THF (400 ml) vorgelegt und mit 2.612 g (23.726 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Es wurde für 1 h bei RT gerührt und anschließend mit Wasser versetzt und mit Essigsäure auf pH=5 eingestellt und danach 10 min bei RT gerührt. Im Anschluss daran wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit Methanol gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 6.61 g der Titelverbindung als Feststoff (78 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.58 (s, 1H).

Beispiel 8A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5,6(7H)-dion



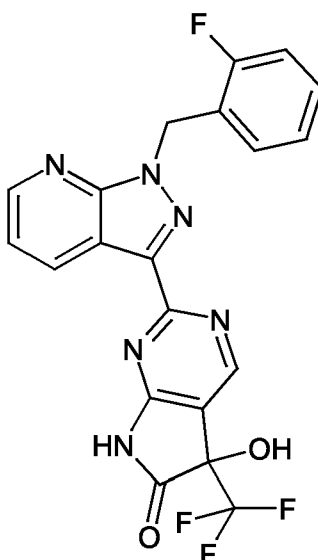
2.00 g (5.550 mmol) Beispiel 7A wurden in Dioxan (200 ml) vorgelegt und mit 3.079 g (27.751
5 mmol) Selendioxid versetzt und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde filtriert und das
Filtrat wurde eingeeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/
Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Es wurden 890 mg der Titelverbindung erhalten (42 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.91 (s, 2H), 7.17 (ddd, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.27-
10 7.31 (ddd, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.89 (dd, 1H), 12.21
(s, 1H).

Beispiel 9A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 5 405 mg (2.671 mmol) Cäsiumfluorid wurden für 1 h am Hochvakuum getrocknet und anschliessend unter Argon mit einer Lösung von 1.00 g (2.671 mmol) Beispiel 8A in 20 ml DMF versetzt. Danach wurden 3.945 ml (26.714 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Im Anschluss daran wurde das Reaktionsgemisch über Celite fitriert, mit DMF nachgewaschen und das Filtrat wurde eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Acetonitril gelöst
- 10 (30 ml) und mit 2 ml Wasser versetzt und für 30 min gerührt. Anschliessend wurde bis zur Trockene eingengt und der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 290 mg der Titelverbindung erhalten (24% d. Th.).

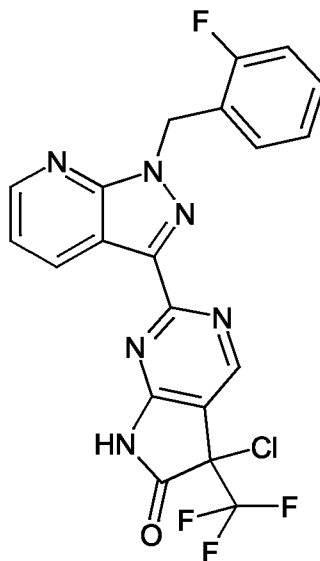
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 445$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.88 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 12.28 (s, 1H).
- 15

Beispiel 10A

5-Chlor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(trifluormethyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 116 -



232 mg (0.522 mmol) Beispiel 9A in Dichlormethan (14 ml) wurden auf 0°C abgekühlt und danach mit 436 µl (3.133 mmol) Triethylamin versetzt. Danach wurden 190 µl (2.611 mmol) Thionylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch Ansatz 15 min bei 0°C gerührt. Im Anschluss daran wurde das

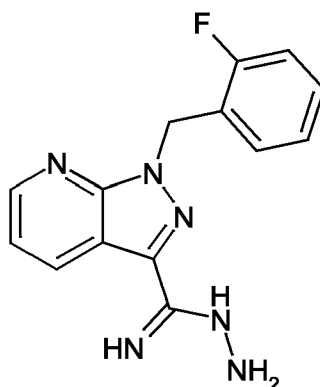
5 Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit Wasser extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 120 mg der Titelverbindung erhalten (50% d. Th.).

10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 463$ (^{35}Cl), 465 (^{37}Cl) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 5.89 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 8.98 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).

Beispiel 11A

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

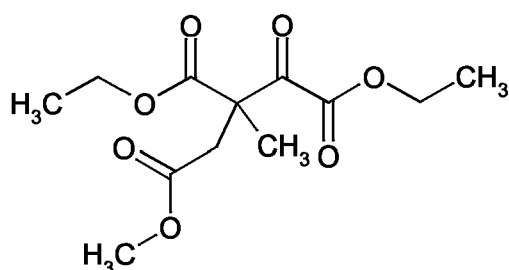


20.000 g (65.414 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A wurden in 320 ml Ethanol gelöst und bei 0°C mit 26.477 g (261.656 mmol) Triethylamin sowie 4.093 g (65.414 mmol) Hydrazinhydrat (80%-ige Lösung in Wasser) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurden 26.84 g (100 % d. Th., 69%-ige
5 Reinheit) der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 285$ ($M+H$)⁺

Beispiel 12A

1,2-Diethyl-3-methyl-2-methyl-1-oxopropan-1,2,3-tricarboxylat

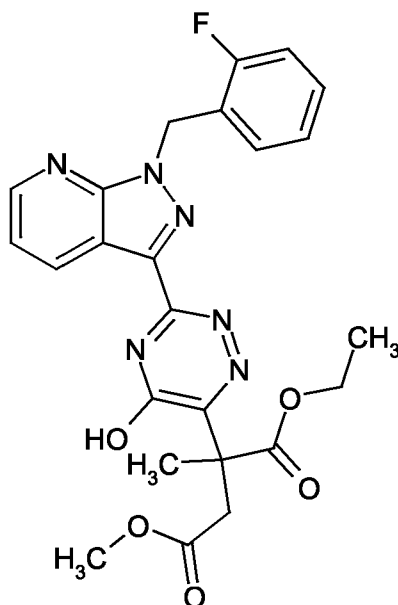


10 624 mg (5.564 mmol) Kalium-tert.-butylat wurden in Toluol (40 ml) vorgelegt und langsam mit 0.932 ml (4.945 mmol) Diethyl-2-methyl-3-oxobutandioat versetzt. Anschliessend wurden 3.073 ml (32.457 mmol) Bromessigsäuremethylester und 122 mg (0.465 mmol) 18-Krone-6 zugegeben und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 5°C abgekühlt und auf Diethylether und 7-%ige Salzsäure gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase
15 wurde noch einmal mit 7-%iger Salzsäure und zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde danach mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Nacht am Hochvakuum getrocknet und anschliessend ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wurden 1.45 g der Titelverbindung erhalten die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 275$ ($M+H$)⁺

Beispiel 13A

1-Ethyl-4-methyl-2-{3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylbutandioat



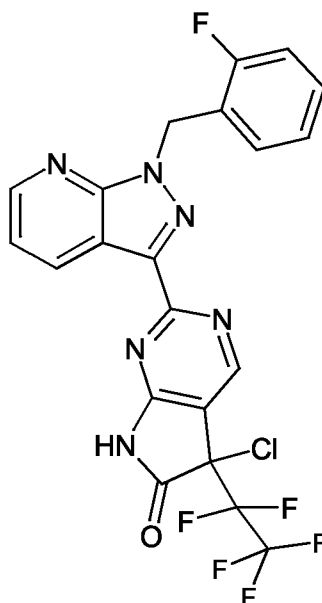
1.45 g (ca. 4.950 mmol) Beispiel 12A wurden in Ethanol (20 ml) vorgelegt, mit einer Suspension von 1.37 g (ca. 3.300 mmol) Beispiel 11A in 20 ml Ethanol tropfenweise versetzt und anschliessend über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde von einem Niederschlag filtriert und mit

5 Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Es wurde abermals von einem Niederschlag filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt und danach mittels präparativer HPLC gereinigt (Methanol:Wasser - Gradient). Es wurden 297 mg der Titelverbindung erhalten (18% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺

10 **Beispiel 14A**

5-Chlor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(pentafluorethyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



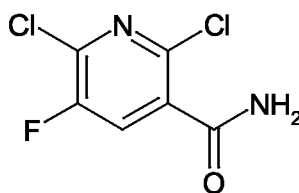
337 mg (0.682 mmol) Beispiel 3 wurden in Analogie zu Beispiel 10A umgesetzt. Es wurden 236 mg der Titelverbindung erhalten (67% d. Th.).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 513$ (^{35}Cl), 515 (^{37}Cl) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.89 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).

Beispiel 15A

2,6-Dichlor-5-fluornicotinamid



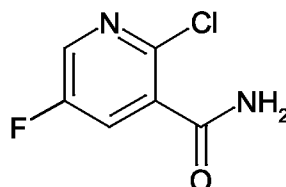
- 10 Eine Suspension aus 25 g (130.90 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluor-3-cyanopyridin in konz. Schwefelsäure (125 ml) wurde 1 h bei 60-65°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Kolbeninhalt auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 ml) und anschliessend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer
- 15 eingengt. Das erhaltene Material wurde am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 24.5 g (90% d. Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.95 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H).

Beispiel 16A

2-Chlor-5-fluornicotinamid



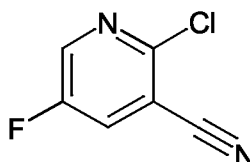
- 5 Zu einer Suspension von 21.9 g (335.35 mmol) Zink in Methanol (207 ml) wurden bei RT 44 g (210.58 mmol) 2,6-Dichlor-5-fluornicotinamid gegeben. Danach wurde mit Essigsäure (18.5 ml) versetzt und unter Rühren für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde der Kolbeninhalt vom Zink dekantiert und Essigsäureethylester (414 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (414 ml) zugegeben und intensiv ausgerührt. Anschliessend wurde über
- 10 Kieselgur abgesaugt und dreimal mit Essigsäureethylester (je 517 ml) nachgewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (258 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (414 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit Dichlormethan (388 ml) versetzt und 20 min. ausgerührt. Es
- 15 wurde erneut abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen und trockengesaugt.

Ausbeute: 20.2 g (53% d. Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.87 (br s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H).

Beispiel 17A

2-Chlor-5-fluornicotinonitril



20

Eine Suspension von 46.2 g (264.66 mmol) 2-Chlor-5-fluornicotinamid in Dichlormethan (783 ml) wurde mit 81.2 ml (582.25 mmol) Triethylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wurden dann 41.12 ml (291.13 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft und 1.5 h bei 0°C

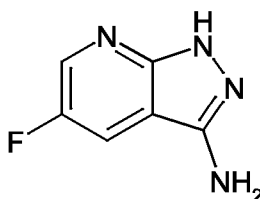
nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde danach zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 391 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 42.1 g (90% d. Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.66 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H).

5 **Beispiel 18A**

5-Fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin



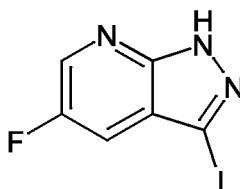
10 Eine Suspension aus 38.5 g (245.93 mmol) 2-Chlor-5-fluornicotinonitril wurde in 1,2-Ethandiol (380 ml) vorgelegt und danach mit Hydrazinhydrat (119.6 ml) versetzt. Es wurde unter Rühren für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fiel das Produkt aus. Die Kristalle wurden mit Wasser (380 ml) versetzt und 10 min bei RT ausgerührt. Anschliessend wurde die Suspension über eine Fritte abgesaugt, mit Wasser (200 ml) und mit -10°C-kaltem THF (200 ml) nachgewaschen. Trocknung im Hochvakuum über Phosphorpentoxid.

Ausbeute: 22.8 g (61 % d. Theorie)

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.38 (m, 1H), 12.07(m, 1H).

Beispiel 19A

5-Fluor-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



20 In THF (329 ml) wurden 10 g (65.75 mmol) 5-Fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschliessend wurden 16.65 ml (131.46 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex langsam zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde weiter auf -10°C abgekühlt. Danach wurde eine Lösung von 10.01 g (85.45 mmol) Isopentylnitrit in THF (24.39 ml) langsam zugefügt

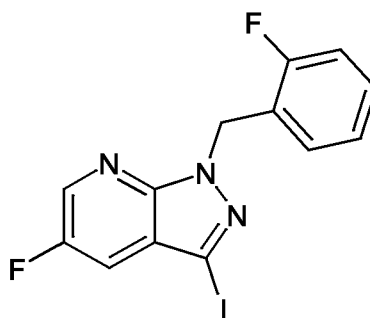
und weitere 30 min nachgerührt. Die Mischung wurde mit kaltem Diethylether (329 ml) verdünnt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das so hergestellte Diazoniumsalz wurde portionsweise in eine 0°C kalte Lösung von 12.81 g (85.45 mmol) Natriumiodid in Aceton (329 ml) gegeben und die Mischung 30 min bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser (1.8 l) gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (je 487 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (244 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 12.1 g (86%-ige Reinheit, 60 % d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.68$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 264$ (M+H)⁺

Beispiel 20A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



In DMF (217 ml) wurden 12.1 g (ca. 39.65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A vorgelegt und anschließend 8.25 g (43.62 mmol) 2-Fluorbenzylbromid sowie 14.21 g (43.62 mmol) Cäsiumcarbonat zugefügt. Die Mischung wurde zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Wasser (1.17 l) gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester (502 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (335 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/ Essigsäureethylester 97:3) chromatographiert und die Produktfraktionen eingengt. Man erhielt 9.0 g (61 % d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff. Der Feststoff wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 10%-iger wässriger Natriumthiosulfatlösung und danach mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt.

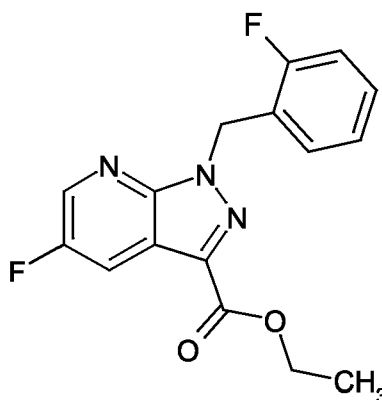
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.57$ min

25 MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.73 (s, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 3H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.69 - 8.73 (m, 1H).

Beispiel 21A

Ethyl-5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxylat



5

13.487 g (51.228 mmol) Ethyl-5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (Darstellung beschrieben für Beispiel 20A in WO 00/06569) wurden in 300 ml Dioxan vorgelegt und bei RT mit 6 g (51.228 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-fluoracrylaldehyd (Darstellung beschrieben in *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1970**; 99 – 107) versetzt. Anschliessend wurden 4.736 ml (61.473 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und es wurde für 3 Tage unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschliessend zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (22 g) wurde anschliessend durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt 5.67 g (35 % d. Th.) der Titelverbindung.

15

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.17 min

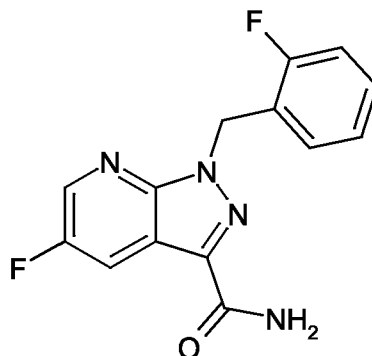
MS (ESIpos): m/z = 318 ($M+H$) $^+$

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.37 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.15 - 7.27 (m, 3H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s br., 1H).

Beispiel 22A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid

- 124 -



1.00 g (3.152 mmol) Beispiel 21A wurden in 10 ml einer 7N Lösung von Ammoniak in Methanol bei RT für drei Tage gerührt. Anschliessend wurde im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 908 mg (99 % d. Th.) der Titelverbindung.

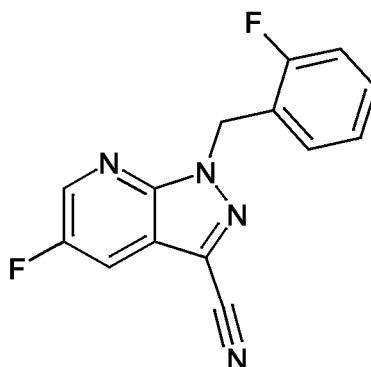
5 LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.85$ min

MS (ESIpos): $m/z = 289$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.87$ (s, 2H), 7.12 - 7.26 (m, 3H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.60 (s br., 1H), 7.87 (s br., 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H).

Beispiel 23A

10 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



Variante A:

Eine Suspension aus 16.03 g (43.19 mmol) 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 20A) und 4.25 g (47.51 mmol) Kupfercyanid wurden in DMSO (120 ml) vorgelegt und 2 h bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen wurde der Kolbeninhalt auf ca. 40°C abgekühlt, auf eine Lösung aus konz. Ammoniakwasser (90 ml) und Wasser (500 ml) gegossen, mit Essigsäureethylester (200 ml) versetzt und kurz ausgerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch zweimal mit Essigsäureethylester (je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden zweimal mit 10%-iger wässriger Natriumchlorid-Lösung (je 100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 11.1 g (91 % d. Theorie)

Variante B:

- 5 900 mg (3.122 mmol) der unter Beispiel 22A erhaltenen Verbindung wurden in THF (14 ml) gelöst und mit 0.646 ml (7.993 mmol) Pyridin versetzt. Danach wurden unter Rühren 1.129 ml (7.993 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft und anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger
- 10 Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1N Salzsäure extrahiert und danach mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt 850 mg (99 % d. Th.) der Titelverbindung.

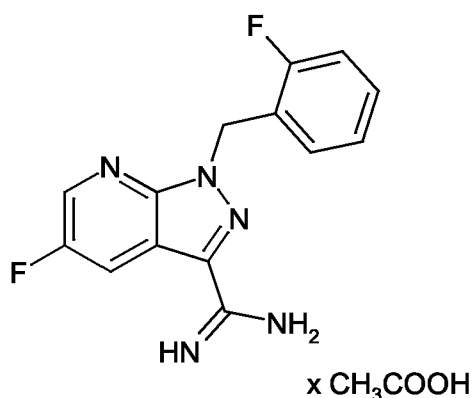
LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.06$ min

MS (ESIpos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.87$ (s, 2H), 7.17 - 7.42 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H).

Beispiel 24A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat



- 20 Zu 2.22 g (41.07 mmol) Natriummethanolat in Methanol (270 ml) wurden 11.1 g (41.07 mmol) 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Beispiel 23A) gegeben und 2 h bei RT gerührt. Danach wurden 2.64 g (49.29 mmol) Ammoniumchlorid und Essigsäure (9.17 ml) zugegeben und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde bis zur Trockene eingeeengt und der

Rückstand in Wasser (100 ml) und Essigsäureethylester (100 ml) aufgenommen und mit 2N Natronlauge auf pH 10 gestellt. Es wurde für ca. 1 h bei RT intensiv gerührt. Die erhaltene Suspension wurde abgesaugt und mit Essigsäureethylester (100 ml), Wasser (100 ml) und nochmals Essigsäureethylester (100 ml) nachgewaschen. Der Rückstand wurde über Phosphorpentoxid im
5 Hochvakuum getrocknet.

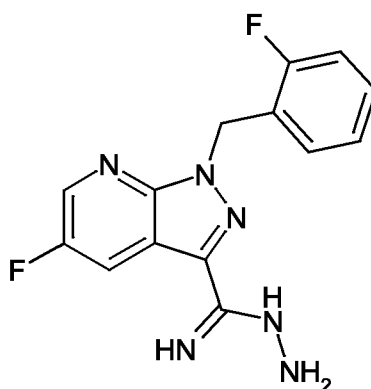
Ausbeute: 9.6 g (78 % d. Theorie)

MS (ESIpos): $m/z = 288$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.85$ (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H).

10 **Beispiel 25A**

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid



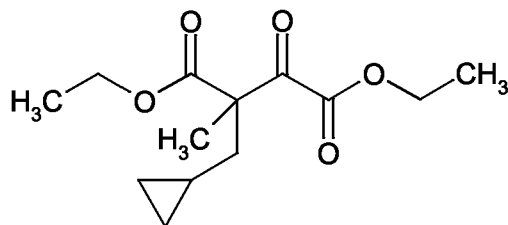
23.000 g (66.22 mmol) Beispiel 24A wurden in 322 ml Ethanol gelöst und bei 0°C mit 26.804 g (264.88 mmol) Triethylamin sowie 6.027 g (66.22 mmol) Hydrazinhydrat (55%-ige Lösung in
15 Wasser) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend auf 1.715 l einer 10%-igen wässrigen Natriumchlorid-Lösung gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10%-iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5). Es wurden 15.000
20 g (75 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 303$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.38 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H).

Beispiel 26A

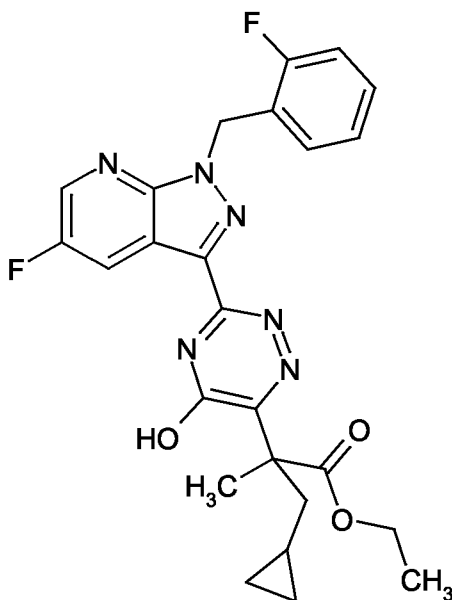
Diethyl-2-(cyclopropylmethyl)-2-methyl-3-oxobutandioat



In Analogie zu Beispiel 12A wurden 2.796 ml (14.836 mmol) Diethyl-2-methyl-3-oxobutandioat mit
5 9.444 ml (97.370 mmol) (Brommethyl)cyclopropan versetzt. Es wurden 3.62 g der Titelverbindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

MS (Methode 6): MS m/z = 257 ($M+H$)⁺**Beispiel 27A**

Ethyl-3-cyclopropyl-2-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-
10 1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat



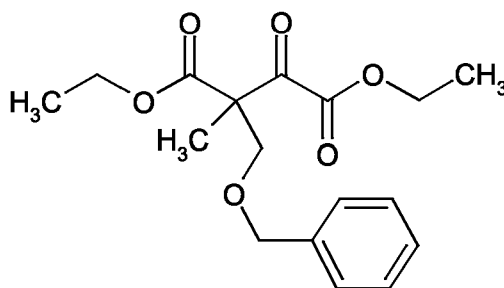
1.272 g (ca. 4.962 mmol) Beispiel 26A wurden in 10 ml Ethanol vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Dazu wurde einer Suspension von 1.00 g (3.308 mmol) Beispiel 25A in 40 ml Ethanol getropft. Nach Erhitzen über Nacht wurden weitere 2.24 g Beispiel 26A zugegeben und es wurde
15 eine weitere Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde ein Feststoff abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer

HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser - Gradient). Es wurden 270 mg (16 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.15 - -0.09 (m, 1H), -0.01-0.02 (m, 1H, von TMS-Signal überlagert), 0.27-0.34 (m, 1H), 0.36-0.42 (m, 1H), 0.56-0.62 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.85 (dd, 1H), 1.95 (dd, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.16 (dt, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H), 14.55 (br s, 1H).

Beispiel 28A

Diethyl-2-[(benzyloxy)methyl]-2-methyl-3-oxobutandioat

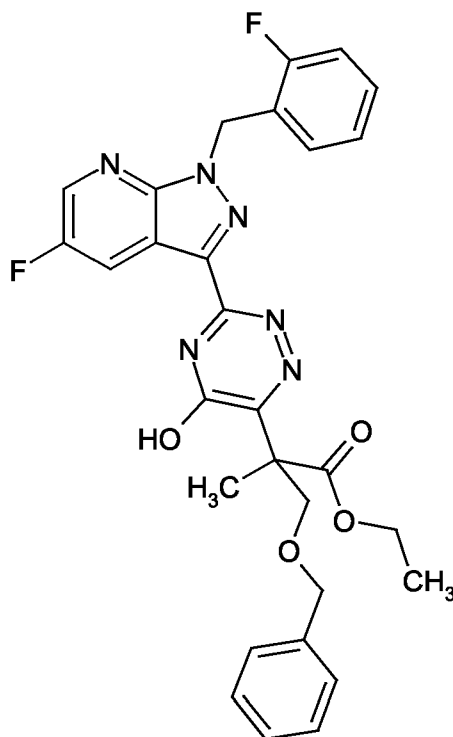


- 10 In Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 12A wurden 2.796 ml (14.836 mmol) Diethyl-2-methyl-3-oxobutandioat mit 13.495 ml (97.370 mmol) Benzyl-chlormethylether versetzt. Es wurden nach Filtration über Kieselgel 2.15 g der Titelverbindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung in den Folgestufen eingesetzt wurden.

MS (Methode 6): MS m/z = 323 (M+H)⁺

Beispiel 29A

Ethyl-3-(benzyloxy)-2-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat

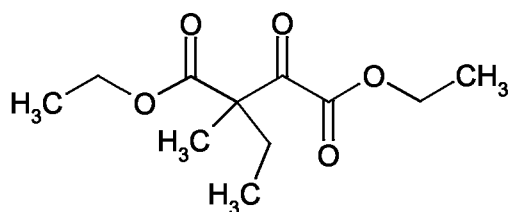


1.600 g (4.962 mmol) der Rohverbindung aus Beispiel 28A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 27A umgesetzt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser - Gradient). Es wurden 450 mg (24 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

Beispiel 30A

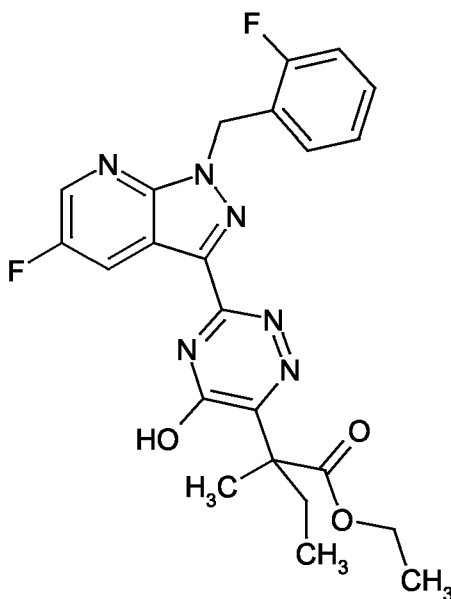
Diethyl-2-ethyl-2-methyl-3-oxobutandioat



- 10 In Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 12A wurden 2.796 ml (14.836 mmol) Diethyl-2-methyl-3-oxobutandioat mit 7.788 ml (97.370 mmol) Iodethan versetzt. Es wurden 3.40 g der Titelverbindung erhalten, welches ohne weitere Reinigung in den Folgestufen eingesetzt wurde.

Beispiel 31A

Ethyl-2-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylbutanoat

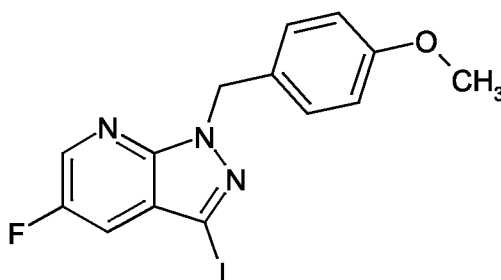


- 1.143 g (4.962 mmol) Beispiel 30A wurden in Analogie zu Beispiel 27A umgesetzt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser(+1% Trifluoressigsäure) - Gradient). Es wurden 334 mg (21 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺

Beispiel 32A

5-Fluor-3-iod-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



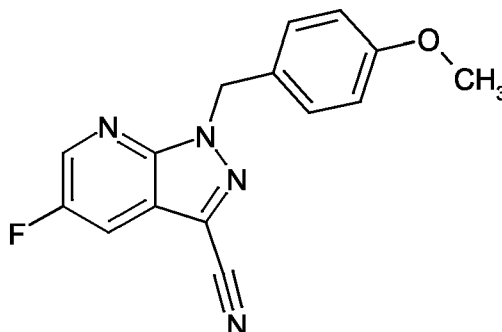
- 10 10.00 g (38.021 mmol) Beispiel 19A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 20A mit 4-Methoxybenzylchlorid umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan-Essigsäurethylester-Gemisch) 8.94 g (61 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.25$ min

MS (ESIpos): $m/z = 384$ (M+H)⁺

Beispiel 33A

5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



8.94 g (23.332 mmol) Beispiel 32A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 23A, Variante
5 A umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

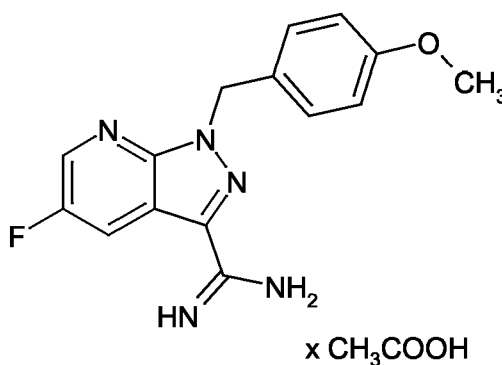
Ausbeute: 6.52 g (99 % d. Theorie)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min

MS (ESIpos): $m/z = 283$ ($M+H$)⁺

Beispiel 34A

10 5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat



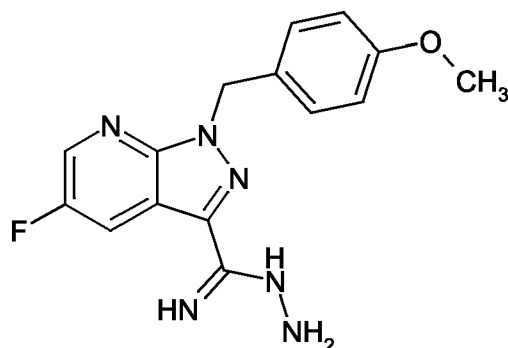
6.52 g (23.098 mmol) Beispiel 33A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 24A
umgesetzt. Ausbeute: 6.16 g (74 % d. Theorie)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.55$ min

15 MS (ESIpos): $m/z = 300$ ($M+H$)⁺

Beispiel 35A

5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid

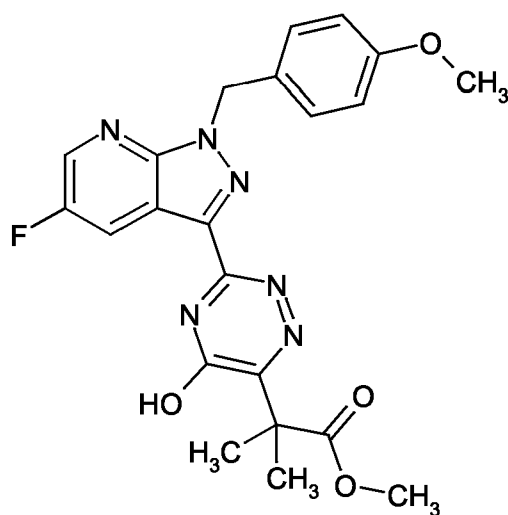


6.16 g (17.141 mmol) Beispiel 34 A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 25A
 5 umgesetzt. Eine Reinigung an Kieselgel wurde nicht durchgeführt. Es wurden 4.90 g (90 % d. Th.)
 der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 315$ ($M+H$)⁺

Beispiel 36A

Methyl-2-{3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-
 10 triazin-6-yl}-2-methylpropanoat



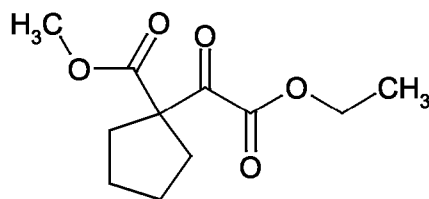
4.89 g (15.557 mmol) der Rohverbindung aus Beispiel 35A wurden in Analogie zur Vorschrift unter
 Beispiel 27A mit 4.391 g (23.336 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat (beschrieben in J.
 Am. Chem. Soc. 124(14), 3680-3691; 2002) umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung wurde ein

Feststoff abfiltriert, welcher mit Ethanol nachgewaschen und anschliessend am Hochvakuum getrocknet wurde. Es wurden 6.04 g (85 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

Beispiel 37A

5 Methyl-1-[ethoxy(oxo)acetyl]cyclopentancarboxylat



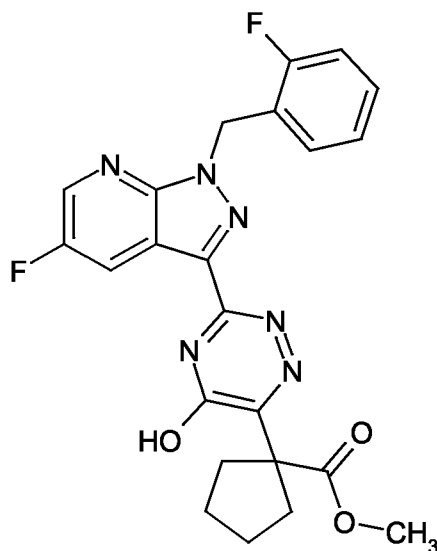
- 10.00 g (78.020 mmol) Methylcyclopentancarboxylat und 13.683 g (93.624 mmol) Oxalsäurediethylester wurden in 200 ml Tetrahydrofuran bei -78°C vorgelegt und mit 46.812 ml
- 10 (93.624 mmol) Lithiumdiisopropylamid (2M in Tetrahydrofuran/Heptan/Ethylbenzol) versetzt und anschliessend 1 h bei -78°C gerührt. Danach wurde das Kältebad entfernt und es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran wurde auf 0°C gekühlt und mit 1M Salzsäure versetzt. Danach wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die organischen Phasen wurden vereinigt. Es wurde mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
- 15 Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Essigsäureethylester Gradient). Es wurden 12.28 g (68 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

MS (Methode 6): MS: $m/z = 229$ ($M+H$)⁺

Beispiel 38A

- 20 Methyl-1-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}cyclopentancarboxylat

- 134 -

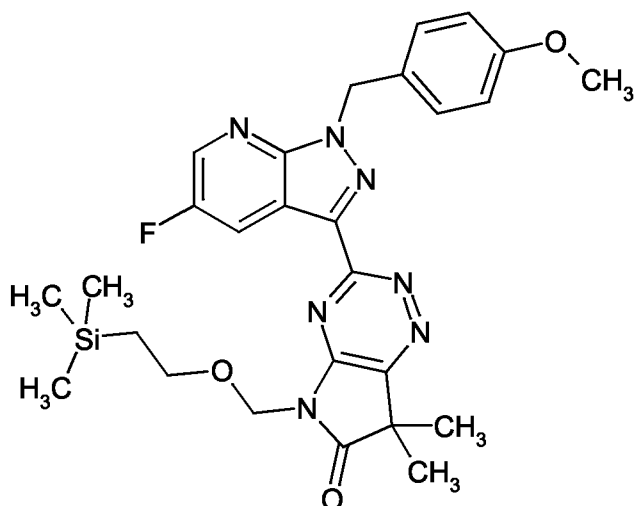


1.00 g (3.308 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 27A mit 1.510 g (6.616 mmol) Beispiel 37A umgesetzt. Es wurden 0.458 g (29 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

Beispiel 39A

3-[5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



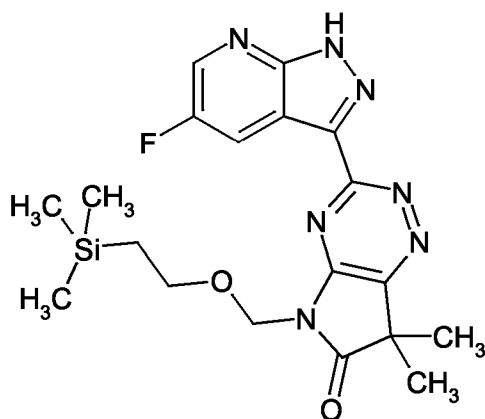
- 10 2.45 g (5.768 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 wurden mit 2.067 g (6.345 mmol) Cäsiumcarbonat in DMF (30 ml) versetzt. Danach wurden 1.221 ml (6.922 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid zugegeben und es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde von Feststoffen filtriert, mit DMF nachgewaschen, eingengt und der

Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 4.45 g der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurden.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.43$ min; MS (EIpos): $m/z = 550$ $[M+H]^+$.

Beispiel 40A

- 5 3-(5-Fluor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-7,7-dimethyl-5- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on

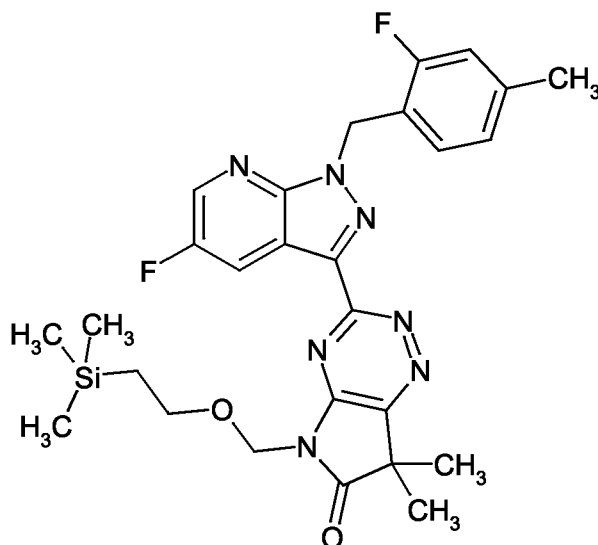


- 4.148 g (7.546 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A wurden in Acetonitril (110 ml) und Wasser (55 ml) aufgenommen und mit 12.411 g (22.638 mmol) Ammoniumcer(IV)-nitrat versetzt und für 20
10 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit viel Wasser versetzt und von einem Niederschlag filtriert. Dieser Feststoff wurde mit Wasser und anschliessend mit wenig Diethylether gewaschen. Es wurden 1.53 g (47 % d. Theorie) der Titelverbindung nach Trocknung am Hochvakuum erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (EIpos): $m/z = 430$ $[M+H]^+$.

- 15 **Beispiel 41A**

3-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on

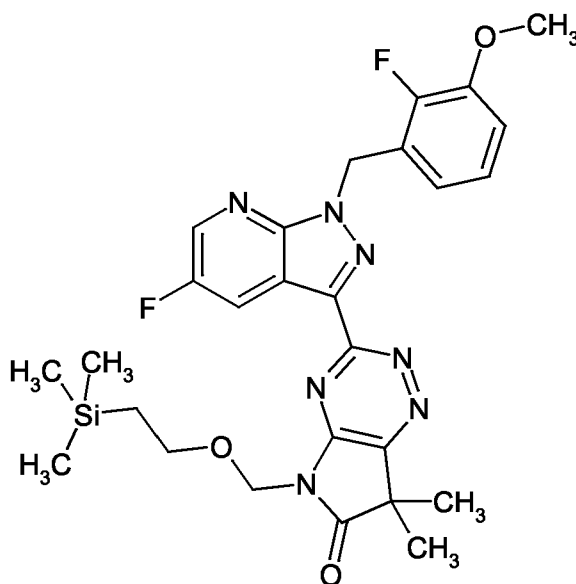


- 0.150 g (0.349 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A wurden in Tetrahydrofuran (8 ml) mit 136 mg (0.419 mmol) Cäsiumcarbonat und 78 mg (0.384 mmol) 2-Fluor-4-methylbenzylbromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 112 mg der Titelverbindung als Gemisch von Isomeren (N1/N2-benzyliert, Verhältnis 2.3:1) erhalten (58% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.45 min (N2) und 1.50 min (N1); MS (EIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$.

Beispiel 42A

- 10 3-[5-Fluor-1-(2-fluor-3-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on

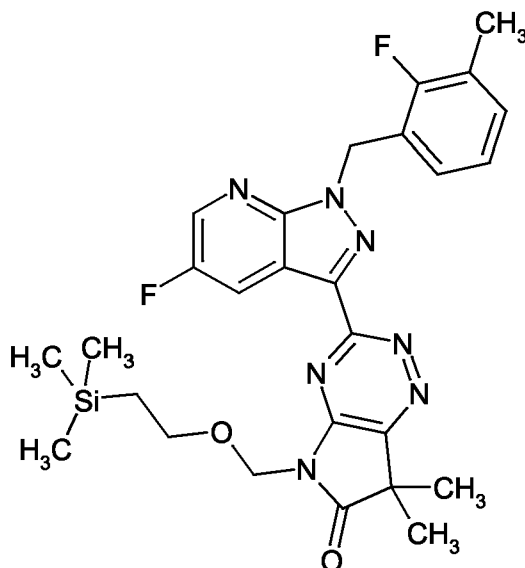


0.150 g (0.349 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 41A mit 2-Fluor-3-methoxybenzylbromid umgesetzt. Nach Filtration wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 92 mg der Titelverbindung (46% d. Th.) erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.43$ min; MS (EIpos): $m/z = 568$ $[M+H]^+$.

Beispiel 43A

3-[5-Fluor-1-(2-fluor-3-methylbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



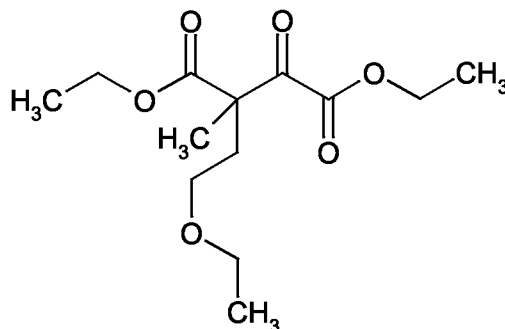
- 10 0.150 g (0.349 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 41A mit 1-(Brommethyl)-2-fluor-3-methylbenzol umgesetzt. Nach Filtration wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 83 mg der Titelverbindung (44% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.50$ min; MS (EIpos): $m/z = 551$ $[M+H]^+$.

Beispiel 44A

Diethyl-2-(2-ethoxyethyl)-2-methyl-3-oxobutandioat

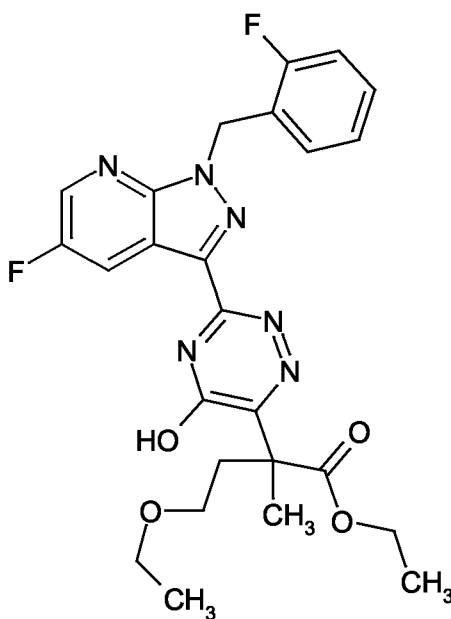
- 138 -



In Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 12A wurden 2.796 ml (14.836 mmol) Diethyl-2-methyl-3-oxobutandioat mit 10.980 ml (97.370 mmol) 2-Bromethyl-ethylether versetzt. Es wurden 3.38 g der Titelverbindung erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

5 Beispiel 45A

Ethyl-4-ethoxy-2-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylbutanoat

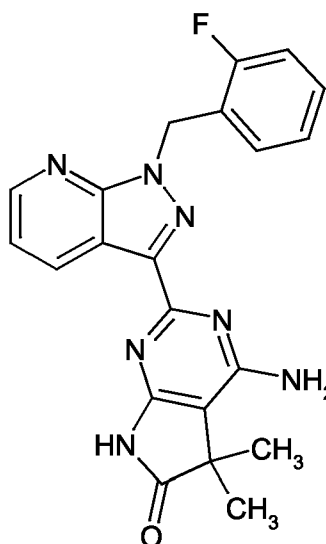


- 10 0.50 g (1.654 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 27A mit 907 mg (3.308 mmol) Beispiel 25A umgesetzt. Es wurden 42 mg (5 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 513$ (M+H)⁺

Beispiel 46A

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 5 5.887 g (19.256 mmol) Beispiel 2A wurden in tert.-Butanol (50 ml) vorgelegt und mit 2.593 g (23.107 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Anschliessend wurden 3.2 g (19.256 mmol) Beispiel 1A in tert.-Butanol (25 ml) zugetropft und die Mischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wurden nochmal 0.64 g (3.851 mmol) Beispiel 1A zugegeben und es wurde für einen weiteren Tag zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde ein Niederschlag abfiltriert, welcher mit
- 10 Diethylether nachgewaschen wurde. Anschliessend wurde in Wasser aufgeschlämmt und ein weiteres Mal abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 6.65 g der Titelverbindung erhalten (85 % d. Th.).

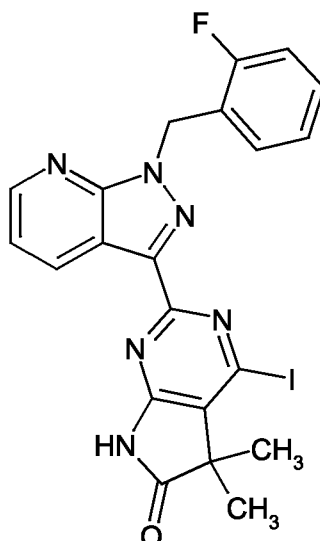
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H)⁺

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 5.82 (s, 2H), 6.82 (br s, 2H), 7.14-7.25
- 15 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 8.63 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H), 10.98 (s br, 1H).

Beispiel 47A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 140 -



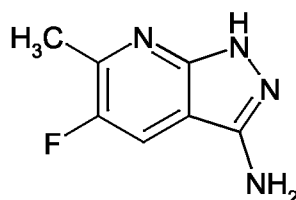
5.00 g (12.394 mmol) von Beispiel 46A wurden in iso-Pentylnitrit (35.87 ml) und Diiodmethan (1.16 mol, 93.71 ml) vorgelegt und für 12 h auf 85°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde von Feststoffen
 5 filtriert, eingeeengt und anschliessend durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: erst Cyclohexan-Dichlormethan Gradient, dann Dichlormethan-Methanol Gradient). Es wurden 5.50 g der Titelverbindung erhalten (67% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 515$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H), 11.78 (s br, 1H).

10 Beispiel 48A

5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin

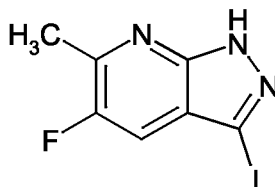


58 g (340.027 mmol) 2-Chlor-5-fluor-6-methylnicotinonitril (Darstellung beschrieben in WO2007/41052, Beispiel U-2, Seite 80) wurden in 1,2-Ethandiol (580 ml) vorgelegt und danach mit
 15 Hydrazinhydrat (24.813 ml) und 56.091 ml (340.027 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Es wurde unter Rühren für 16 h auf 80°C und danach für 66 h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser (2.5 l) und Essigsäureethylester (2.5 l) versetzt und abgesaugt. Der erhaltene Feststoff wurde getrocknet. Man erhielt so 28.4 g (47% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 7): $R_t = 1.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 167$ (M+H)

Beispiel 49A

5-Fluor-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

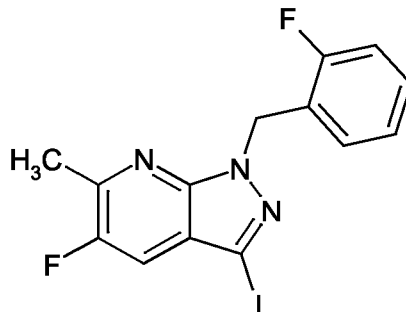


- 5 28 g (168.513 mmol) Beispiel 48A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 19A umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäurethylester 9:1) 14.9 g (31 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 278$ (M+H)

Beispiel 50A

- 10 5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

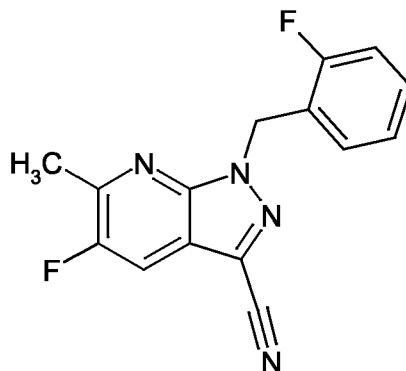


13 g (46.925 mmol) Beispiel 49A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 20A umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäurethylester Gradient) 8.4 g (43 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 386$ (M+H)

Beispiel 51A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril

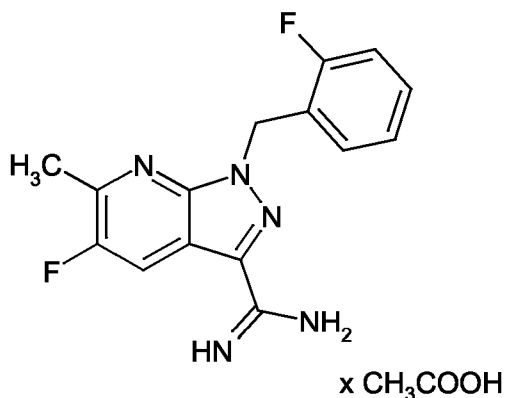


9.3 g (24.146 mmol) Beispiel 50A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 23A, Variante A, umgesetzt. Man erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäurethylester Gradient) 5.7 g (80 % d. Th., ca 95 %ig) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 285$ ($M+H$)⁺

Beispiel 52A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid-Acetat

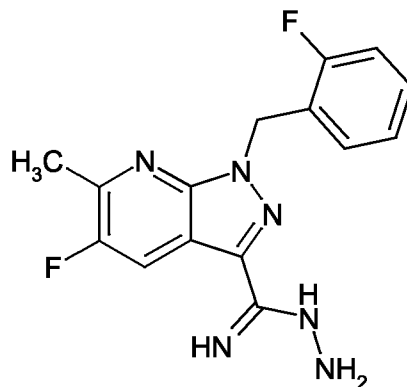


- 5.7 g (18.908 mmol, ca 95%ig) Beispiel 51A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 24A umgesetzt. Man erhielt 6.6 g (96 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 302$ ($M+H$)⁺

Beispiel 53A

5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid

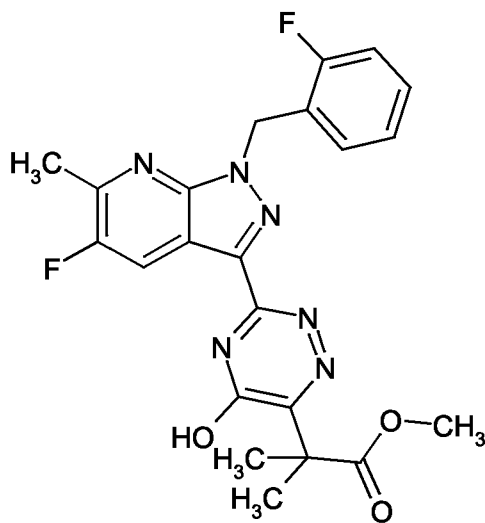


500 mg (1.384 mmol) Beispiel 52A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 25A umgesetzt. Es wurden 365 mg (83 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 317$ ($M+H$)⁺

5 Beispiel 54A

Methyl-2-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat

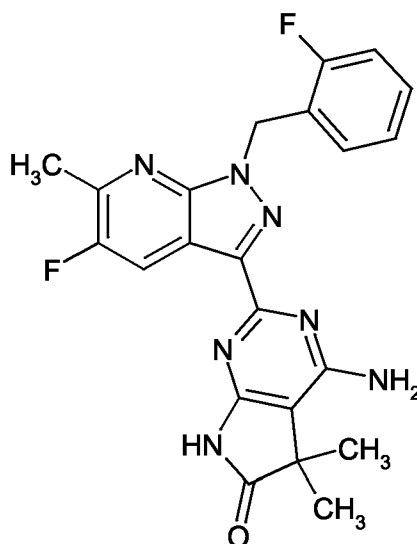


365 mg (1.154 mmol) Beispiel 53A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 13A mit 325 mg (1.731 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat umgesetzt. Man erhielt 589 mg (92 % d. Th., 82% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 455$ ($M+H$)⁺

Beispiel 55A

4-Amino-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

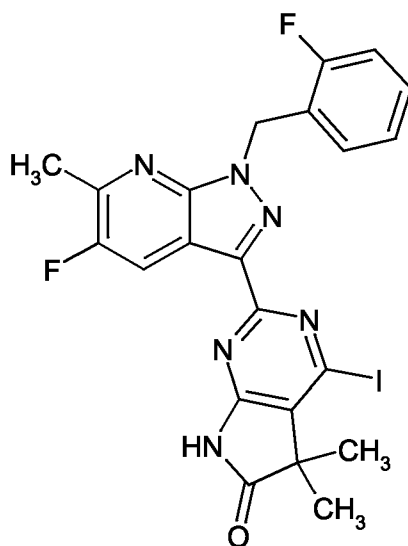


- 5 1 g (2.767 mmol) Beispiel 52A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 46A umgesetzt. Man erhielt 971 mg (80 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 436$ (M+H)⁺

Beispiel 56A

- 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on
- 10

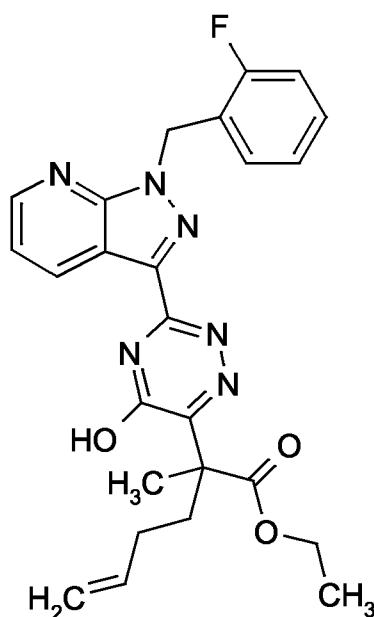


960 mg (2.205 mmol) Beispiel 55A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 47A umgesetzt. Man erhielt 749 mg (62 % d. Th., 84 %ig) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 547$ (M+H)⁺

Beispiel 57A

- 5 (rac) Ethyl-2-{3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylhex-5-enoat



- 6.34 g (ca. 24.74 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59A wurden in 80 ml Ethanol vorgelegt. Es wurde zum Rückfluß erhitzt und 3.91 g (12.37 mmol, 90% Reinheit) der Verbindung aus Beispiel 11A portionsweise hinzugefügt. Die Mischung wurde über Nacht weiter unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (9.2 g) wurde in ca. 40 ml Acetonitril/Methanol gelöst und mittels präp. HPLC (Daiso C18 10µm Bio 300x100mm: neutral, Gradient: Wasser/ Acetonitril (60 - 90 %) gereinigt.

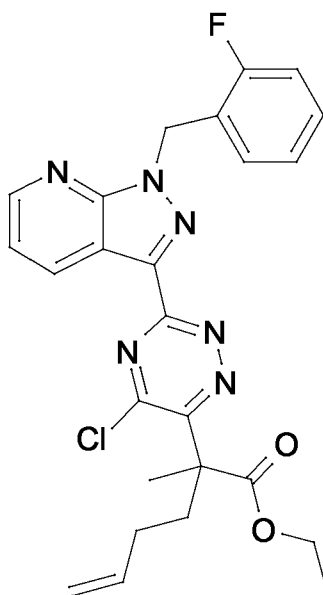
Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 704 mg (12 % d.Th.) der Titelverbindung erhalten

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.10 (t, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.78 - 2.04 (m, 1 H) 2.06 - 2.23 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H) 4.87 - 5.10 (m, 2 H), 5.67 - 5.85 (m, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 7.06 - 7.29 (m, 3H), 7.32 - 7.44 (m, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 1 H) 8.67 - 8.82 (m, 2 H) 14.53 (br. s, 1H).

Beispiel 58A

- 5 (rac) Ethyl-2-{5-chlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylhex-5-enoat

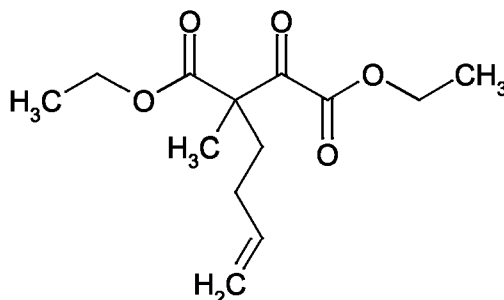


- 700 mg (1.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 57A wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Phosphorylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde
10 ohne Aufreinigung weiterverarbeitet.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 495 ($M+H$) $^+$

Beispiel 59A

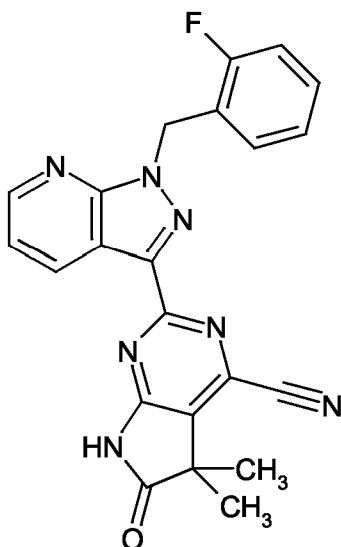
Diethyl-2-(but-3-en-1-yl)-2-methyl-3-oxobutandioat



- Unter Argon wurden 6.24 g (55.64 mmol) Kalium-tert.-butylat in 400 ml Toluol vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurden langsam 10 g Diethyloxalpropionat zugetropft. Anschließend wurden 32.95 ml (324.57 mmol) 4-Brom-1-buten und 1.23 g (4.65 mmol) 18-Krone-6 zugegeben. Es wurde 4 h refluxiert. Nun wurde auf 5°C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde auf ein gekühltes Gemisch von Diethylether und 7%iger wässriger Salzsäure gegeben. Die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde einmal mit eiskalter 7%iger wässriger Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde eingeeengt und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 13.42 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das in den Folgereaktionen eingesetzt wurde.
- 10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.19 - 1.31 (t, 3H), 1.32 - 1.41 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.10 - 4.24 (q, 2H), 4.26 - 4.41 (q, 2H), 5.09-5.16 (m, 2H), 5.76 - 5.84 (m, 1H).

Beispiel 60A

- 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-carbonitril
- 15



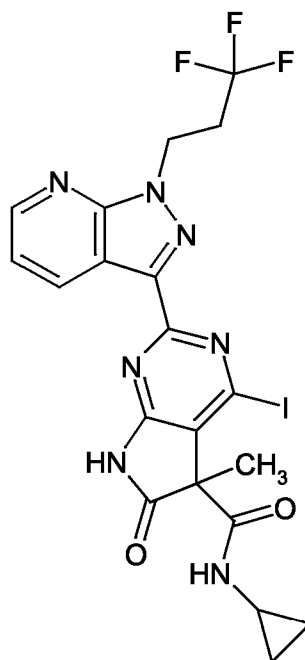
- Unter Argon wurden 5 g (8.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A (85%ig) und 814 mg (9.09 mmol) Kupfer(I)cyanid in 87 ml DMSO vorgelegt. Die Suspension wurde 3h bei 150°C gerührt. Es wurde abgekühlt und vorsichtig mit einer Mischung aus gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und 33%iger wässriger Ammoniaklösung (3:1) und Essigsäureethylester versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase dreimal mit Ammoniumchlorid-/Ammoniaklösung (3:1) und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen.
- 20

Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und über Kieselgel mit Dichlormethan /Aceton (99:1) chromatographiert. Die Produktfraktionen wurden eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.44 g (33 % d. Th., Reinheit 77 %) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

Beispiel 61A

(rac)-N-Cyclopropyl-4-iod-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluorpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid

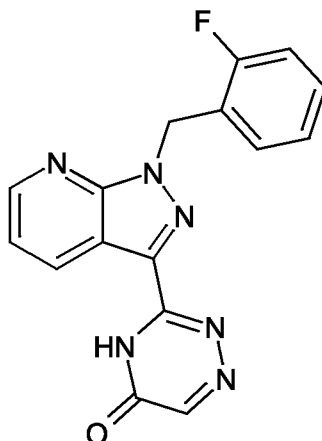


- 10 Unter Argonatmosphäre wurden 305 mg (0.66 mmol) 4-Amino-N-cyclopropyl-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluorpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid (beschrieben in WO 2011/149921, Expl. 181B) und 0.27 ml (1.99 mmol) Isopentylnitrit in 12 ml Dioxan vorgelegt und es wurden 0.16 ml (1.99 mmol) Diiodmethan zugegeben. Nach 8 h Rühren bei 85°C wurde der abgekühlt, im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC
- 15 (Gradient 0,05% Ameisensäure in Wasser / 20-95% Acetonitril) gereinigt. Es wurden 111.8 mg der Titelverbindung erhalten (18% d. Th., Reinheit 60%).

LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 572$ ($M+H$)⁺

Beispiel 62A

3-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-5(4H)-on



Es wurden 6.17 ml (31.13 mmol) Glyoxylsäureethylester (50%ig in Toluol) in 50 ml Ethanol vorgelegt. Unter Rückfluss wurden 5.90 g (20.75 mmol) Beispiel 11A, suspendiert in 200 ml Ethanol, zugetropft und es wurde über Nacht am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der
 5 ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.95 g (44% d. Th.,) der Titelverbindung.

Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol versetzt und der unlöslichen Feststoff abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum wurden 0.61 g (9% d. Th) der Titelverbindung erhalten.

10 Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 3.14 g (43% d. Th., 43%ig) der Titelverbindung.

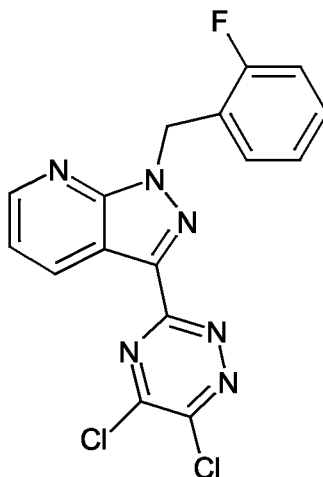
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 323$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.91 (s, 2 H) 7.10 - 7.19 (m, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 1 H) 7.51 (dd, 1 H) 8.69 - 8.79 (m, 2 H) 14.46 (br.s, 1 H).

15 **Beispiel 63A**

3-(5,6-Dichlor-1,2,4-triazin-3-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 150 -

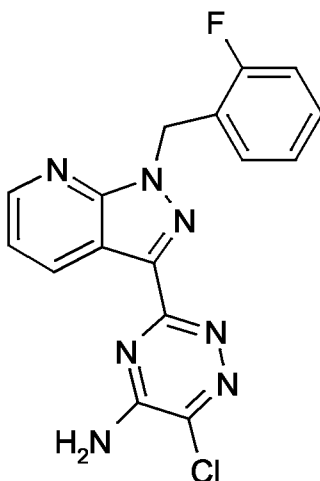


Unter Argon wurden 3.56 g (11.04 mmol) der Verbindung aus Bsp 62A in 28 ml Thionylchlorid vorgelegt. Es wurde 8 h zum Rückfluss erhitzt. Dann wurden nochmals 12 ml Thionylchlorid zugegeben und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol versetzt und dann im Vakuum eingeeengt. Nach Trocknen des Feststoffes am Hochvakuum wurden 4.19 g (82% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺

Beispiel 64A

10 6-Chlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-5-amin



Unter Argon wurden 100 mg (0.27 mmol) Beispiel 63A in 3 ml THF vorgelegt. Bei 0°C wurden 56 µl (0.32 mmol) N,N-Diisopropylethylamin zugegeben und 0.16 ml (0.32 mmol) Ammoniak (2M in Ethanol) zugetropft. Anschließend wurde über Nacht bei RT gerührt. Nun wurde zwischen 15 Dichlormethan und 1N wässriger Salzsäure verteilt, die wässrige Phase mit Dichlormethan

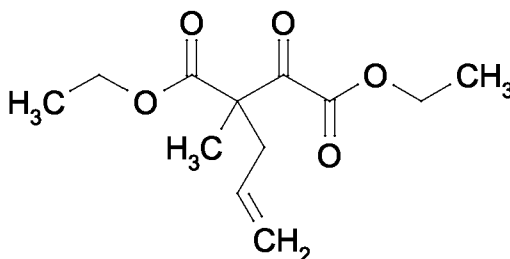
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit DMF, Acetonitril und Wasser versetzt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC (Wasser mit 0.05 % Ameisensäure / Acetonitril, Gradient 20 – 95% Acetonitril) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden im Vakuum eingengt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man 12.5 mg (13% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 356$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5.86 (s, 2 H) 7.10 - 7.19 (m, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.44 (dd, 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 8.60 - 8.76 (m, 2 H) 8.85 (dd, 1 H).

10 Beispiel 65A

(rac) Diethyl-2-allyl-2-methyl-3-oxobutandioat



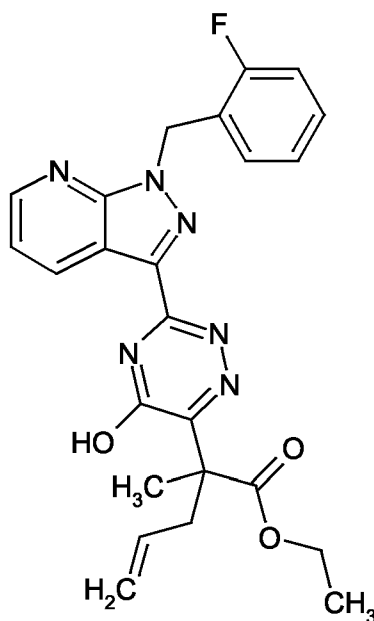
Unter Argon wurden 49.94 g (0.445 mol) Kalium-tert.-butylat in 3.20 l Toluol vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurden 225 ml (2.60 mmol) Allylbromid zugetropft. Anschließend wurden 9.83 g (37.19 mmol) 18-Krone-6 zugegeben und 4 h am Rückfluß gekocht. Nun wurde auf 5°C abgekühlt und die Reaktionsmischung mit 500 ml 7%iger wässriger Salzsäure versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit 300 ml eiskalter 7%iger wässriger Salzsäure und zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde eingengt. Man erhielt 102 g der Titelverbindung, als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

GC-MS (Methode 8): $R_t = 4.23$ min; MS (EI): $m/z = 242$ (M)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.10 - 1.17 (t, 3H), 1.21 - 1.29 (t, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.44 - 2.68 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 4.04 - 4.17 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 5.01 - 5.17 (m, 2H), 5.54 - 5.66 (m, 1H).

Beispiel 66A

(rac) Ethyl-2-{3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpent-4-enoat



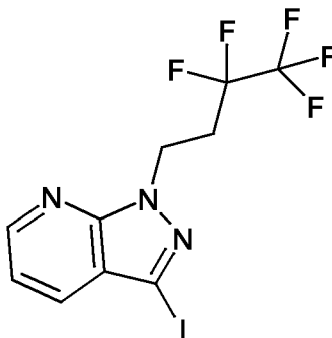
- 5 84.37 g (348.23 mmol) Beispiel 65A wurden in 1.10 l Ethanol vorgelegt. Unter Rückfluss wurden 55 g (0.174 mol, Reinheit 90%) Beispiel 11A portionsweise zugegeben und es wurde über Nacht weiter am Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit einem Testansatz ausgehend von 11.1 g (35.1 mmol) Beispiel 65A vereinigt. Anschließend wurde auf 5°C abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit tert.-Butylmethylether gewaschen. Der Feststoff wurde verworfen. Das Filtrat wurde im
- 10 Vakuum eingengt, der Rückstand mit 500 ml tert.-Butylmethylether versetzt und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Wiederum wurde ein Feststoff abfiltriert, mit Diethylether nachgewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und mit Diethylether versetzt. Der Rückstand wurde nun abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 40.40 g (42 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.10 (t, 3H), 1.38 (s, 2H), 2.57 - 2.90 (m, 2H), 3.94 - 4.10 (m, 2H), 4.97 - 5.10 (m, 2H), 5.58 - 5.74 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.44 (m, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 1H), 8.68 - 8.78 (m, 2H).

Beispiel 68A

- 20 3-Iod-1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



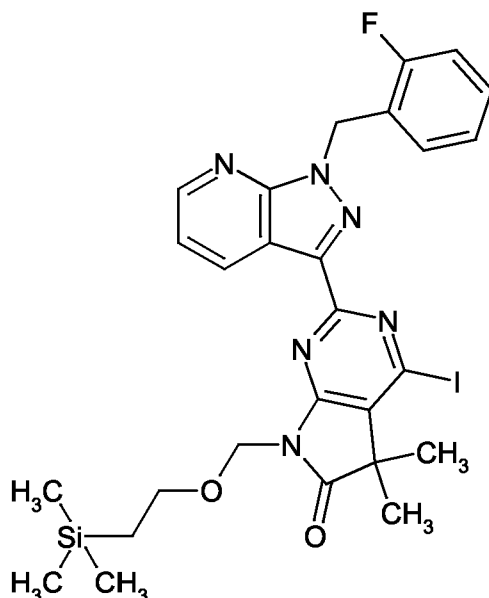
Unter Argonatmosphäre wurden 10 g (40.81 mmol) 3-Iod-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (WO 2006/130673, Bsp. 4b) und 14.63 g (44.89 mmol) Caesiumcarbonat in 170 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und 12.3 g (44.89 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-4-iodbutan, gelöst in 30 ml N,N-Dimethylformamid, wurde zugegeben. Es wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden nochmals 14.63 g (44.89 mmol) Caesiumcarbonat und 12.3 g (44.89 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-4-iodbutan zugegeben. Nach Rühren über das Wochenende bei Raumtemperatur wurden erneut 3.49 g (12.72 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-4-iodbutan und 4.14 g (12.72 mmol) Caesiumcarbonat zugegeben. Nach einer weiteren Nacht Rühren bei Raumtemperatur wurden 5 g (18.25 mmol) 1,1,1,2,2-Pentafluor-4-iodbutan und 5.95 g (18.25 mmol) Caesiumcarbonat zugegeben. Nach 6 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde 2 Tage bei 70°C erhitzt. Dann wurde abgekühlt, abfiltriert und der Rückstand mit N,N-Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Gradient 0,1% Ameisensäure in Wasser / 60-90% Methanol gereinigt. Man erhielt 5.48 g (34% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 392$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.85 – 3.02 (m, 2 H), 4.81 (t, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 8.65 (dd, 1 H).

Beispiel 69A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



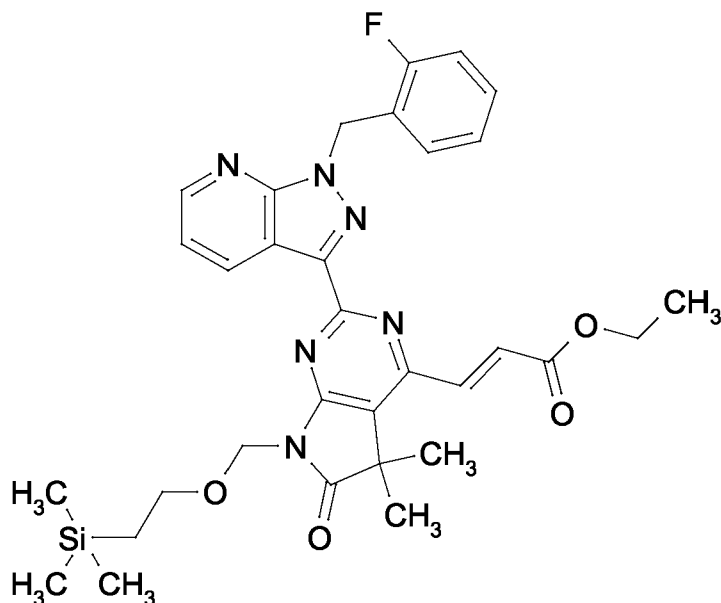
Unter Argon wurden 4.9 g (9.53 mmol) Beispiel 47A und 3.75 g (11.43 mmol) Caesiumcarbonat in 15 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt. Dann wurde unter Eiskühlung 2 ml (11.4 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid zugetropft und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 375 mg (1.14 mmol) Caesiumcarbonat und 0.2 ml (1.14 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid wurde eine weitere Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und vom anorganischen Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet (6.9 g). Dieser Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 4.3 g der Titelverbindung erhalten (70 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 645$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = - 0.13 (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 1.49 (s, 6H), 3.65 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H).

Beispiel 70A

Ethyl-3-(2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-7-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)acrylat



Unter Argon wurden 100 mg (0.16 mmol) Beispiel 69A in 3.3 ml eines Gemisches aus DMF, Wasser und Triethylamin (25:4:4) vorgelegt, mit 170 μ l (1.55 mmol) Acrylsäureethylester, 25 mg (0.03 mmol) Palladium(II)acetat und 115 mg (0.31 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid versetzt und

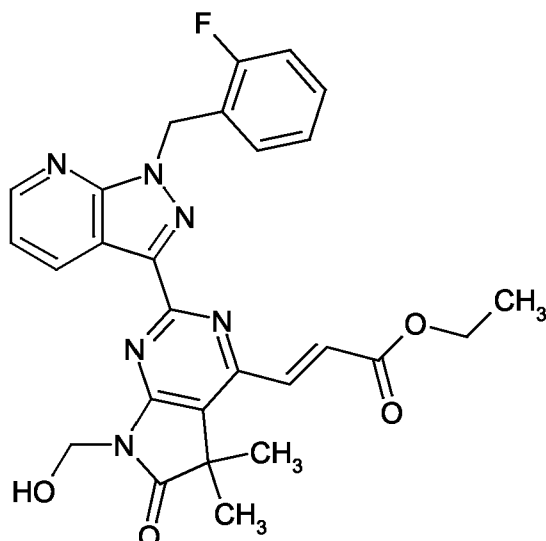
5 9 h bei 60°C gerührt. Es wurden weitere 170 μ l (1.55 mmol) Acrylsäureethylester, 25 mg (0.03 mmol) Palladium(II)acetat und 115 mg (0.31 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid zugegeben und 9h bei 90°C gerührt. Die Zugabe dieser Chemikalien wurde noch zweimal wiederholt, wobei erst 2.5 h dann 3 h bei 90°C gerührt wurde. Schließlich wurde mit Acetonitril verdünnt und über die präp. HPLC (Gradienten aus Wasser mit 0.1% Ameisensäure / Acetonitril 10 – 95%) gereinigt.

10 Ausbeute: 37 mg (39% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.51 min; MS (ESIpos): m/z = 617 ($M+H$)⁺

Beispiel 71A

Ethyl-3-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-(hydroxymethyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}acrylat



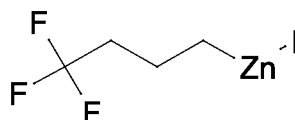
37 mg (0.06 mmol) Beispiel 70A wurden in 0.5 ml Dichlormethan gelöst, mit 100 μ l (1.30 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt

- 5 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 517 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.50 (s, 6H), 4.28 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.06 - 7.28 (m, 4H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.94 (d, 1H).

Beispiel 72A

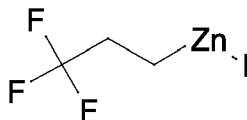
- 10 Iod(4,4,4-trifluorbutyl)zink



- 1.65 g (25.2 mmol) Zinkpulver wurden in 5.5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Rühren wurden 0.15 ml (1.78 mmol) 1,2-Dibromethan zugegeben. Es wurde viermal zum Rückfluss erhitzt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurden 0.062 ml (0.49 mmol) Trimethylsilylchlorid zugegeben und für 10 min nachgerührt. Eine Lösung von 2 g (8.40 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-iodbutan in 5.5 ml Tetrahydrofuran wurde zugetropft, wobei durch Eiswasserkühlung die Mischung bei RT gehalten wurde. Schließlich wurde 15 min bei RT nachgerührt und anschließend wurde die Lösung über eine Spritze mit HPLC-Filter entnommen. Es wurde ein Gehalt von 0.76 M angenommen.

Beispiel 73A

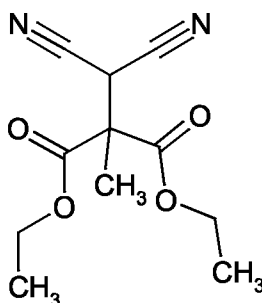
Iod(3,3,3-trifluorpropyl)zink



- 1.75 g (26.8 mmol) Zinkpulver wurden in 5.5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Rühren wurden
- 5 0.16 ml (1.89 mmol) 1,2-Dibromethan zugegeben. Es wurde viermal zum Rückfluss erhitzt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurden 0.066 ml (0.52 mmol) Trimethylsilylchlorid zugegeben und es wurde 10 min nachgerührt. Eine Lösung von 2 g (8.93 mmol) 1,1,1-Trifluor-3-iodpropan 5.5 ml Tetrahydrofuran wurde zugetropft, wobei durch Eiswasserkühlung die Mischung bei RT gehalten wurde. Schließlich wurde 15 min bei RT nachgerührt und anschließend wurde die
- 10 Lösung über eine Spritze mit HPLC-Filter entnommen. Es wurde ein Gehalt von 0.81 M angenommen.

Beispiel 74A

Diethyl-(dicyanmethyl)(methyl)malonat



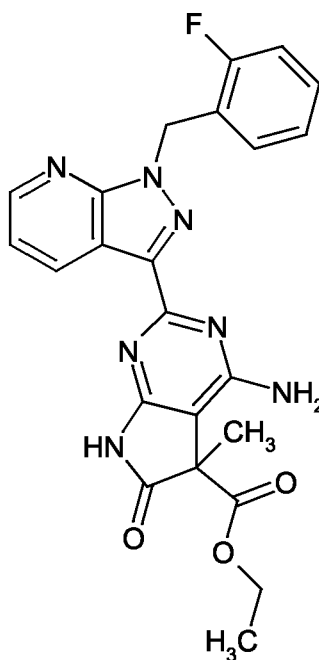
- 15 Unter Argon wurden 19.16 g (75.69 mmol) 2-Brom-2-methylmalonsäurediethylester in 120 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach Zugabe von 5 g (75.69 mmol) Malonsäuredinitril und 8.49 g (75.69 mmol) Kalium-tert.-butylat wurde über Nacht bei 85°C Badtemperatur gerührt. Es wurde abgekühlt und mit Essigsäureethylester und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester
- 20 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1) gereinigt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 5.94 g der Titelverbindung erhalten (33 % d. Th.).

GC-MS (Methode 8): $R_t = 4.29$ min; MS (EI): $m/z = 210$ ($M - 28$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.27 - 1.37 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 4.18 - 4.44 (m, 4H), 4.53 (s, 1H).

Beispiel 75A

(*rac*) Ethyl-4-amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



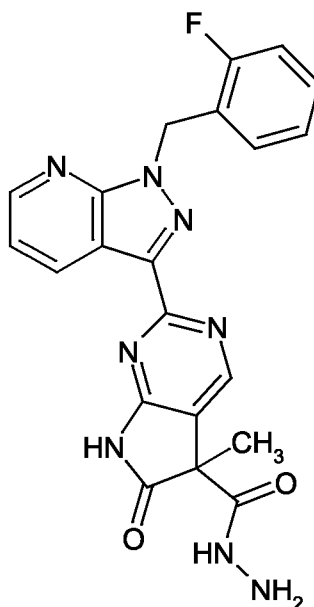
Unter Argonatmosphäre wurden 4.69 g (15.32 mmol) Beispiel 2A in 120 ml tert.-Butanol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 3.07 g (30.66 mmol) Kaliumhydrogencarbonat und 4.2 g (17.63 mmol) Beispiel 74A versetzt. Es wurde 5 h bei 85°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser und Diethylether nachgewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum wurden 6.2 g (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 462 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.01 - 4.21 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.76 (br. s, 2H), 7.07 - 7.29 (m, 3H), 7.31 - 7.45 (m, 2H), 8.64 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H), 11.34 (s, 1H).

Beispiel 76A

(*rac*) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbohydrazid



Unter Argonatmosphäre wurden 600 mg (0.77 mmol, Reinheit 57%) Beispiel 33 vorgelegt und 2.50 ml (64.12 mmol) 80% iges Hydrazinhydrat wurden zugegeben. Es wurde 30 min bei 80°C gerührt, abgekühlt, einrotiert und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 566 mg der Titelverbindung als

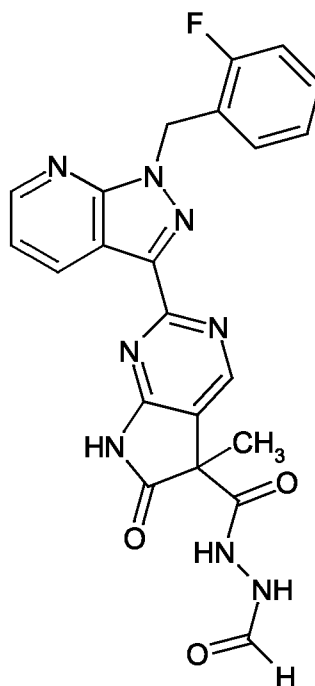
5 Rohprodukt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Beispiel 77A

(rac) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-N'-formyl-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbohydrazid

- 160 -

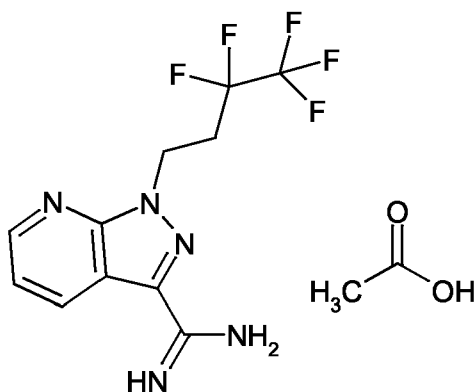


- Zu 55 mg (0.13 mmol) Beispiel 76A in 1 ml Acetonitril wurden 1 ml (26.88 mmol) Ameisensäure gegeben. Es wurde für 1.5 h bei 80°C Badtemperatur gerührt, abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester versetzt und je einmal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt 29.7 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

Beispiel 78A

- 10 1-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamidacetat(1:1)



Unter Argonatmosphäre wurden 668 mg (12.37 mmol) Natriummethylat in 40 ml Methanol vorgelegt und 3.59 g (12.37 mmol) Beispiel 1-(3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-

b]pyridin-3-carbonitril (WO 2011 / 149921, Expl. 158 D), gelöst in 20 ml Methanol, zugegeben. Nach 2h Rühren bei Raumtemperatur wurden 794 mg (14.85 mmol) Ammoniumchlorid und 2.76 ml (48.25 mmol) Essigsäure zugegeben. Es wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt, im Vakuum eingeengt und mit Essigsäureethylester und 1M Natronlauge versetzt. Nach 1h Rühren bei
5 Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert, mit Essigsäureethylester und Wasser nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Erhalten wurden 507 mg (11% d. Th.) der Titelverbindung.

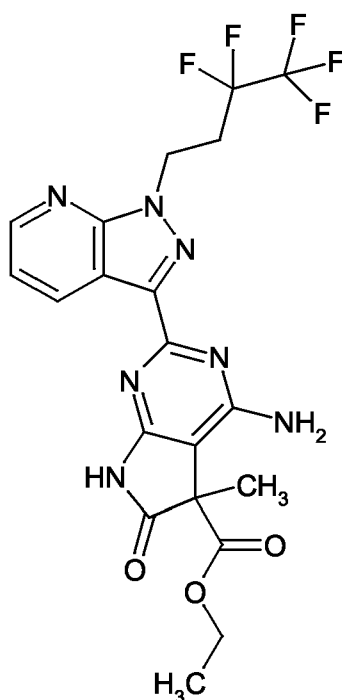
Die Phasen des Filtrats wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und
10 einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Erhalten wurden 2.76 g (43% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.58$ min; MS (ESIpos): $m/z = 308$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.84 (s, 3 H), 3.02 (tt, 2 H), 4.85 (t, 2 H), 7.40 (dd, 1
15 H), 8.59 - 8.70 (m, 2 H).

Beispiel 79A

(rac)Ethyl-4-amino-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



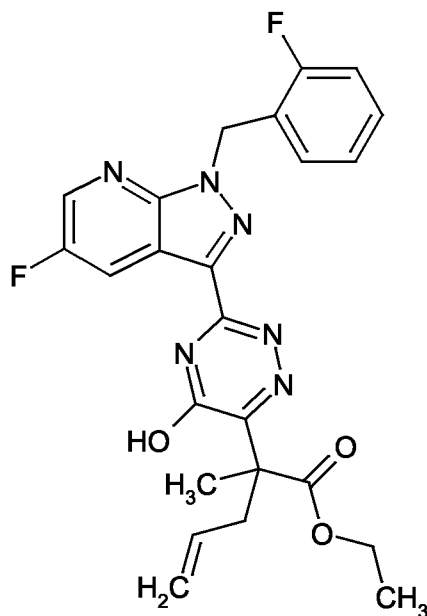
Unter Argonatmosphäre wurden 500 mg (1.36 mmol) Beispiel 78A in 10 ml t-Butanol vorgelegt und mit 272.6 mg (2.72 mmol) Kaliumhydrogencarbonat und 373 mg (1.57 mmol) Beispiel 74A versetzt. Nach 5h Rühren bei 85°C wurde abgekühlt und mit Wasser versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und es wurde mit Wasser und wenig
5 Ether nachgewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum wurden 458 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

Das Filtrat wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet,
10 im Vakuum eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Erhalten wurden 218 mg (23% d. Th., Reinheit 71%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 500$ ($M+H$)⁺

Beispiel 80A

(rac)Ethyl-2-{3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-
15 6-yl}-2-methylpent-4-enoat

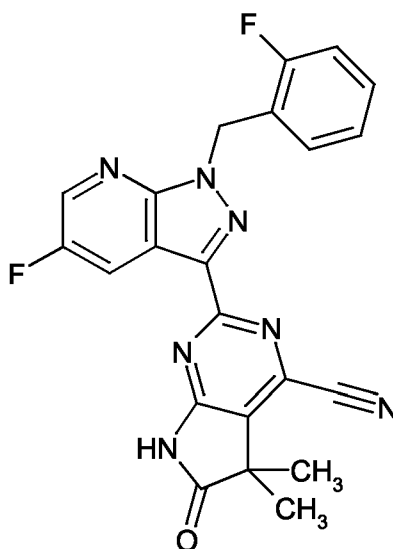


4.12 g (13.62 mmol) Beispiel 25A wurden in Analogie zu Beispiel 66A umgesetzt. Es wurden 2.03 g (22% d.Th., Reinheit 70%) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

Beispiel 81A

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-carbonitril



5

Unter Argon wurden 1.53 g (1.90 mmol) 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (beschrieben in WO2012/004258, siehe auch Beispiel 56A) in 20 ml DMSO mit 0.19 g (2.09 mmol) Kupfer(I)cyanid versetzt und 3 h bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid /33%-iger wässriger Ammoniaklösung (3:1) und Essigsäureethylester versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt, über Celite abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase dreimal mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-/ 33%iger Ammoniaklösung (3:1) und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Erhalten wurden 1.22 g (89% d. Th., Reinheit 59%) der Titelverbindung.

15

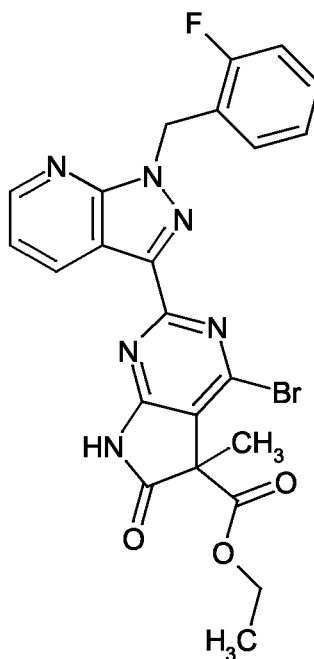
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 432$ ($M+H$)⁺

Beispiel 82A

(rac) Ethyl-4-brom-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

20

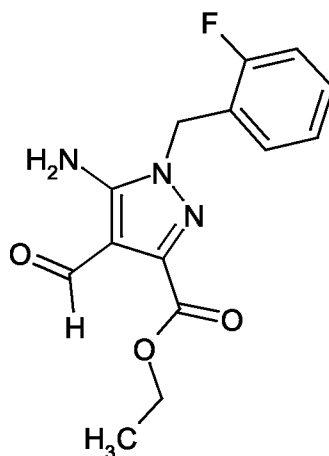
- 164 -



- Unter Argonatmosphäre wurden 3 g (6.50 mmol) Beispiel 75A in 100 ml Dichlorethan vorgelegt. Es wurden 1.31 ml (9.75 mmol) Isopentylnitrit und 1.74 g (7.80 mmol) Kupfer(II)bromid hinzugefügt und über Nacht bei 65°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser und
- 5 Dichlormethan versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 100:1) gereinigt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 2.32 g der Titelverbindung erhalten (68 % d. Th.).
- 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 525$ (M+H)⁺

Beispiel 83A

Ethyl-5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



Ethyl-5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat wurde in Analogie zu literaturbekannten Verbindungen aus 2-Fluorbenzylbromid und Natrium-1,4-diethoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-olat hergestellt (vergl. Kelley et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 3884-3888, Toche et al. J. Het. Chem. 2010, 47, 287 – 291 und Patent: US4833246, Spalte 24.

a) Darstellung von (2-Fluorbenzyl)hydrazin:

Zu einer Mischung aus 250 g (5.0 mol) Hydrazinhydrat und 137 g (1.0 mol) Kaliumcarbonat in 2 l Ethanol wurden unter Rühren 190 g (1.0 mol) 2-Fluorbenzylbromid addiert. Es wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 109 g (76% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

b) Darstellung von Ethyl-1-(2-fluorbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-carboxylat:

Eine Lösung aus 160 g (0.76 mol) Natrium-1,4-diethoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-olat und 109 g (0.76 mol) (2-Fluorbenzyl)hydrazin in 1 l Eisessig wurden für 20 h bei 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Dichlormethan versetzt und der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Es wurden 80 g (40% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

c) Darstellung von Ethyl-5-chlor-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat:

Zu einer gekühlten (10°C) Mischung aus 70 g (0.27 mol) Ethyl-1-(2-fluorbenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-carboxylat und 200 ml Phosphoroxychlorid wurden tropfenweise 79 g (1.08 mol) Dimethylformamid (DMF) addiert und die Reaktionsmischung für 2 h bei 10°C und anschließend 5 h bei 100°C gerührt. Das Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum abdestilliert und

der Rückstand auf Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden 78 g (94% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

d) Darstellung von Ethyl-5-azido-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat:

5 Zu eine gekühlten (0°C) Mischung aus 31 g (0.1 mol) Ethyl-5-chlor-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat und 200 ml Dimethylformamid (DMF) wurden 9 g (0.14 mol) Natriumazid addiert. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 4 d gerührt, auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 34 g (100% d. Th.) der Zielverbindung erhalten wurden.

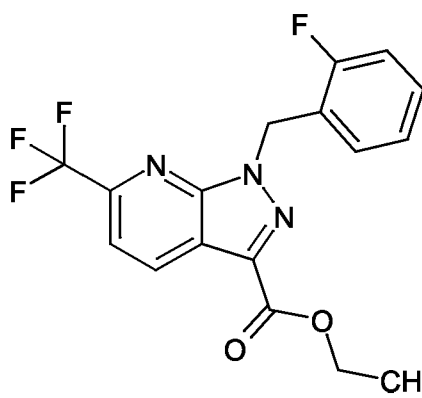
10 e) Darstellung von Ethyl-5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat:

Eine Mischung von 33 g (0.11 mol) Ethyl-5-azido-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat und 51 g (0.3 mol) Natriumdithionit in 400 ml Ethanol wurden für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung auf 2 l Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 20 g (65% d. Th.) der
15 Zielverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.39 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.96-7.12 (m, 3H), 7.18-7.27 (m, 1H), 10.38 (s, 1H).

Beispiel 84A

Ethyl-1-(2-fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxylat



20

5.00 g (17.17 mmol) Ethyl-5-amino-1-(2-fluorbenzyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-carboxylat wurden in 80 ml Ethanol gelöst und mit 2.31 g (20.60 mmol) 1,1,1-Trifluoraceton und 1.19 g (10.30 mmol) L-Prolin versetzt, auf 4 Mikrowellengefäße verteilt und bei 180°C 5 h in der Mikrowelle gerührt.

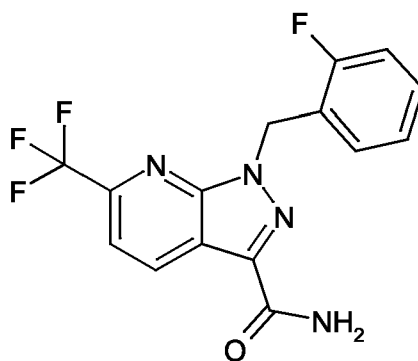
Nach dem Abkühlen wurden die Ansätze vereinigt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 2.20 g der Titelverbindung erhalten (34% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.28$ min; MS (EIpos): $m/z = 368$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 5.89 (s, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

Beispiel 85A

1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



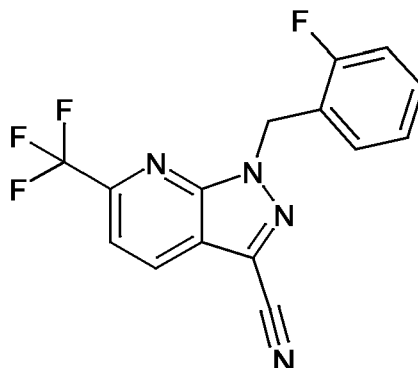
- 10 2.19 g (5.84 mmol) Ethyl-1-(2-fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxylat und 5.26 g (116.86 mmol) Formamid wurden in absolutem Ethanol suspendiert und bei Raumtemperatur mit 1.22 ml 30%iger Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei 120°C gerührt. Die klar gewordene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Filterkuchen
- 15 wurde drei mal mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.19 g der Zielverbindung erhalten (60% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (EIpos): $m/z = 339$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5.85 (s, 2H), 7.17 (dt, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.85 (d, 1H).

Beispiel 86A

1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



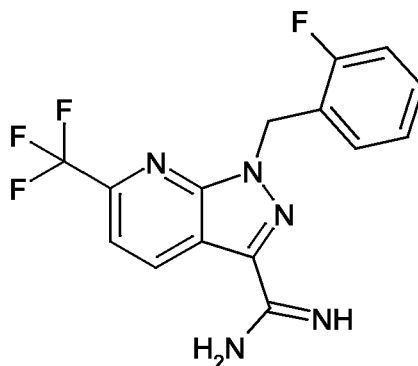
- 1.18 g (3.45 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid
5 (Bsp 85A) wurden in 10 ml Phosphorylchlorid gelöst und 30 Min. Bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Phosphorylchlorid abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 671 mg der Titelverbindung erhalten (57% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.23$ min; MS (DCI): $m/z = 339$ $[M+H]^+$

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5.91 (s, 2H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

Beispiel 87A

1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid



- 15 Unter einer Argonatmosphäre wurden 660 mg (1.94 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Bsp 86A) in 6.2 ml absolutem Methanol gelöst, mit 527 mg (1.94 mmol) einer 25%-igen Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 1 h bei

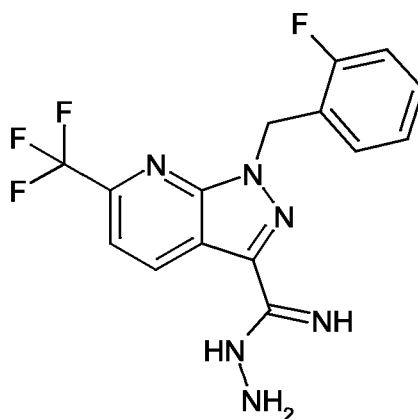
Raumtemperatur gerührt. Es wurden 107 mg (2.33 mmol) Ammoniumchlorid sowie 453 mg (7.56 mmol) Eisessig addiert und die Reaktionsmischung für 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 20 ml Methanol zugegeben, mit 1N wässriger Natronlauge auf pH 10 gestellt und 1 h gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der wässrige Rückstand
5 mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 530 mg der Titelverbindung erhalten (73% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (EIpos): $m/z = 338$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5.82 (s, 2H), 7.03 (br. s, 3H), 7.16 (t, 1H), 7.21-7.27
10 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.97 (d, 1H).

Beispiel 88A

1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid

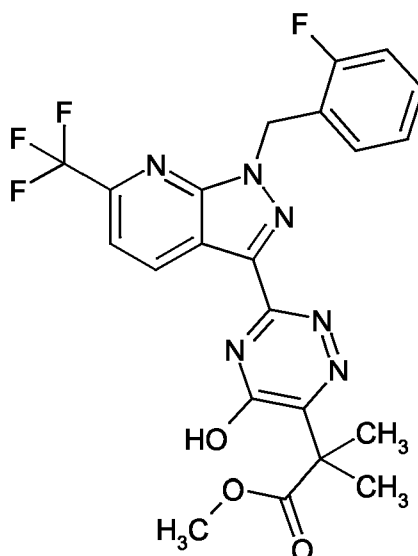


530 mg (1.57 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-
15 carboximidamid (Bsp 87A) wurden in Ethanol gelöst und bei 0°C mit 98 mg einer 80%-igen Hydrazinhydrat-Lösung versetzt. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und rührte für 16 h. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und drei mal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer
20 eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 495 mg der Titelverbindung erhalten (Reinheit 69%, 62% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.76$ min; MS (EIpos): $m/z = 353$ $[M+H]^+$

Beispiel 89A

Methyl-2-{3-[1-(2-fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat



- 5 490 mg (0.96 mmol, Reinheit 69%) 1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid (Bsp. 88A) wurden in 16 ml Ethanol gelöst, mit 325 mg (1.73 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat (siehe Daley *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3680-3691) versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit Diethylether verrührt und der Niederschlag
- 10 abfiltriert. Der Niederschlag wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 265 mg der Titelverbindung erhalten (50% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; MS (EIpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$.

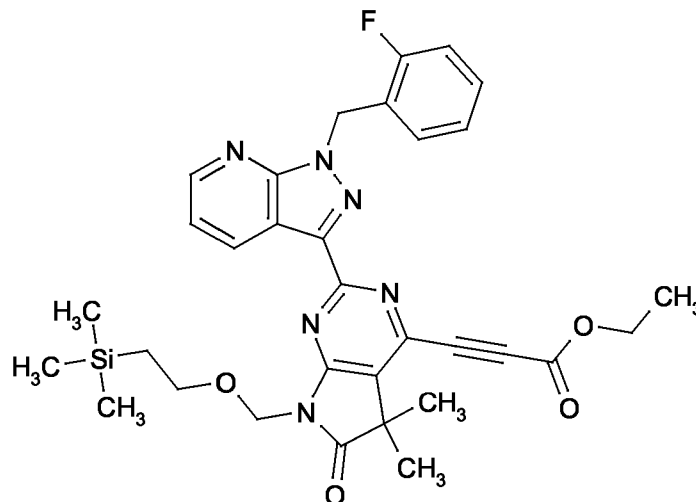
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 14.64 (s br, 1H).

15

20

Beispiel 90A

Ethyl-3-(2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)prop-2-inoat



5

Unter Argon wurden 500 mg (0.78 mmol) Beispiel 69A, 14.8 mg (0.08 mmol) Kupfer(I)iodid, 127 mg (1.51 mmol) Natriumhydrogencarbonat, 0.31 ml (304.4 mg, 3.1 mmol) Propiolsäureethylester und 54.6 mg (0.08 mmol) Dichlorbistriphenylphosphin-palladium(II) in 7 ml DMF über Nacht bei 60°C gerührt. Wäßrige Ammoniumchloridlösung wurde zugesetzt und die Mischung mit
 10 Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan / Essigsäureethylester gereinigt.

Ausbeute: 141.4 mg (28 % d. Th.)

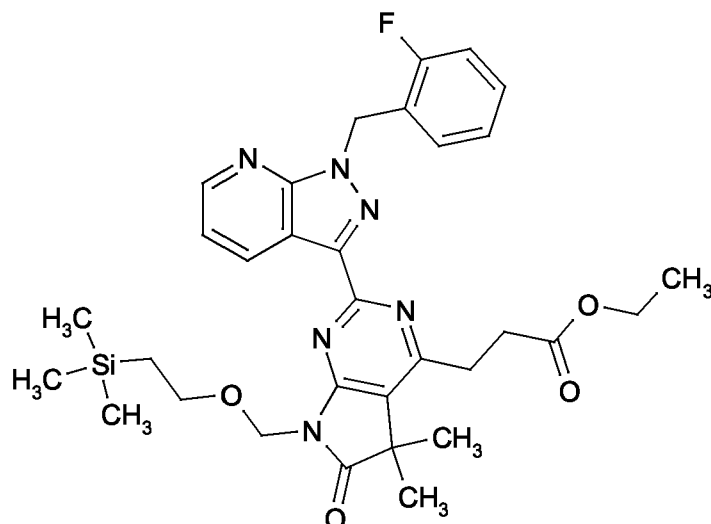
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 615$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.13 (s, 9H), 0.82 - 0.93 (m, 2H), 1.26 - 1.34 (m, 3H), 1.51 (s, 6H), 3.61 - 3.71 (m, 2H), 4.26 - 4.40 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.85 - 5.93 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.89 (dd, 1H).

Beispiel 91A

Ethyl-3-(2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)propanoat
 20

- 172 -



140 mg (0.23 mmol) Beispiel 90A wurden in 15 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 50 mg 10% Palladium auf Kohle versetzt und 3 h bei Normaldruck hydriert. Es wurden nochmals 50 mg 10% Palladium auf Kohle zugegeben und über Nacht hydriert. Es wurde über Kieselguhr filtriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel (Gradient DCM / MeOH (0.5 – 1%)) gereinigt.

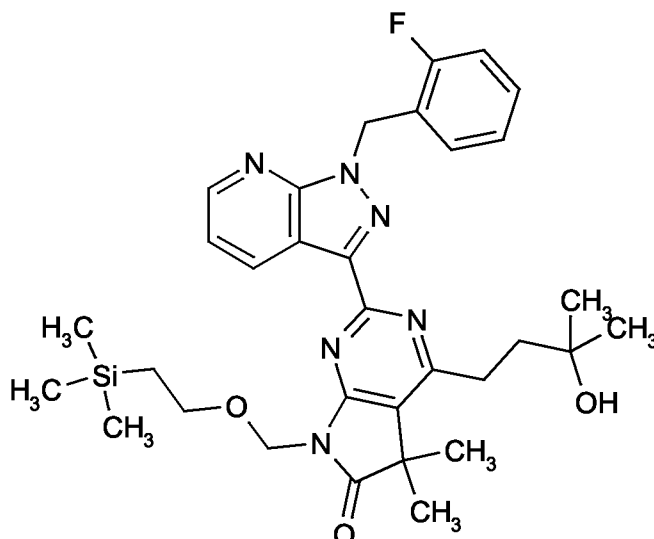
Ausbeute: 118.6 mg (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.46$ min; MS (ESIpos): $m/z = 619$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.14 (s, 9H), 0.82 – 0.91 (m, 2H), 0.98 – 1.11 (m, 5H), 1.46 (s, 6H), 2.90 – 3.00 (m, 2H), 3.08 – 3.18 (m, 2H), 3.42 – 3.58 (m, 5H), 3.53 (t, 2H), 4.01 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.99 – 7.13 (m, 2H), 7.16 – 7.27 (m, 1H), 7.29 – 7.38 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.62 – 8.68 (m, 1H), 8.89 (dd, 1H).

Beispiel 92A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5,5-dimethyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



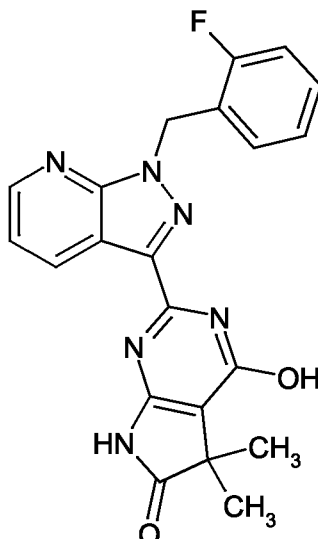
- Unter Argon wurden 50 mg (0.08 mmol) Beispiel 91A bei 0°C in THF unter Rühren tropfenweise mit 0.28 ml einer 1 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF versetzt,
- 5 dann die externe Kühlung entfernt und 2 h bei RT weitergerührt. Danach wurden weitere 0.16 ml der 1 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Es wurde wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.
- 10 Das Rohprodukt (42.8 mg (88% d. Th.) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.43$ min; MS (ESIpos): $m/z = 605$ ($M+H$)⁺

Beispiel 93A

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 174 -



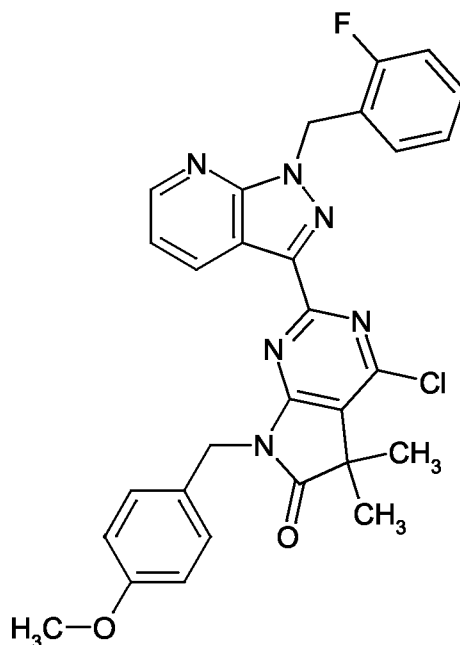
6.0 g (14.87 mmol) 4-Amino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (WO2012/004258, Beispiel 13A) wurden in 60 ml Trifluoressigsäure gelöst und im Eisbad gekühlt. Unter Rühren wurden 6.7 ml Wasser und dann in
 5 kleinen Portionen innerhalb 1h 1.54 g (22.3 mmol) Natriumnitrit zugegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 250 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wurde in 50 ml Wasser gegeben, mit konz. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 6 eingestellt, ausgerührt, wiederum abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5.75 g (94% d.Th.).

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 5.86 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 8.61 - 8.85 (m, 2H), 11.11 (s, 1H), 12.12 (br. s, 0.2H), 12.44 (br. s, 0.8H).

Beispiel 94A

15 4-Chlor-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



1.0 g (2.37 mmol) Beispiel 60 wurden in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 847.6 mg (2.60 mmol) Caesiumcarbonat und 0.32 ml (2.37 mmol) 4-Methoxy-benzylchlorid 2 h bei RT gerührt. Es wurden 0.1 ml (0.71 mmol) 4-Methoxy-benzylchlorid zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, unter vermindertem Druck teilweise eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die Wasserphase wurde mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde erst mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Gradient DCM/EE 0-20%) und dann durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 936 mg (73% d. Th.)

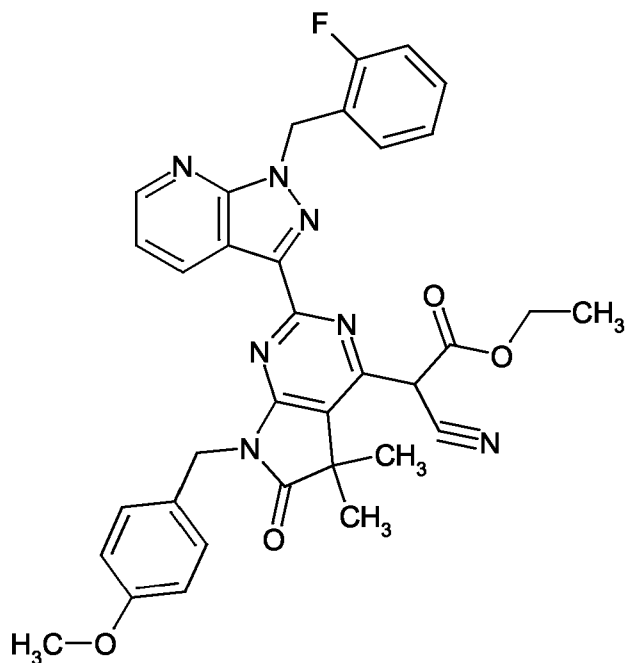
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.41$ min; MS (ESIpos): $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.49 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.10 - 7.28 (m, 3H), 7.30 - 7.40 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 8.66 - 8.75 (m, 2H).

Beispiel 95A

Ethylcyan{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}acetat

- 176 -

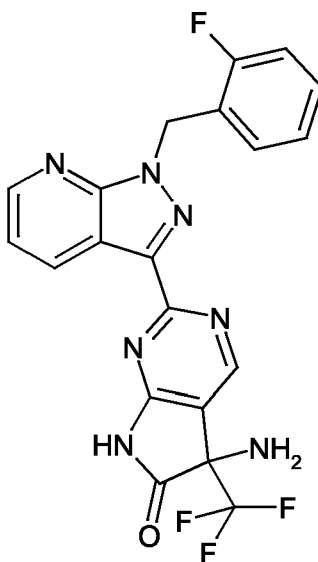


- 330 mg (0.61 mmol) Beispiel 94A wurden in 4.4 ml DMF mit 0.19 ml Cyanessigsäure-ethylester (1.82 mmol) und 136.4 mg (1.22 mmol) Kaliumtertiärbutylat 5 min bei RT und über Nacht bei 60°C gerührt. Es wurde Wasser zugesetzt, mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.
- Ausbeute: 303 mg (81% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.41$ min; MS (ESIpos): $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

5-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(trifluormethyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



5

119 mg (0.257 mmol) Beispiel 10A wurden mit 4 ml einer 2N Lösung von Ammoniak in Ethanol versetzt und anschliessend bei 100°C in einer Mikrowelle für 30 min behandelt. Danach wurde bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 16 mg der Titelverbindung erhalten (14% d. Th.).

10

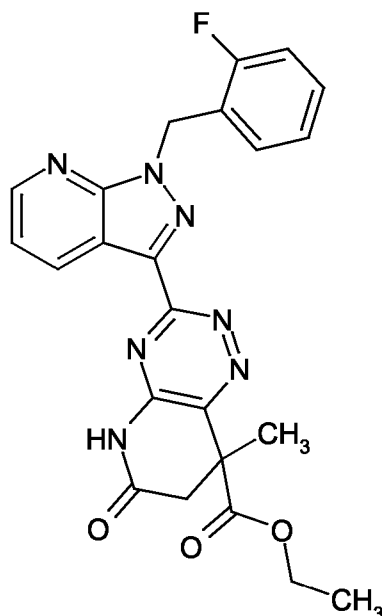
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 444$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.88 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.69-8.71 (m, 2H), 8.87 (dd, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).

Beispiel 2

15 Ethyl-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-8-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-e][1,2,4]triazin-8-carboxylat

- 178 -



- 148 mg (0.299 mmol) Beispiel 13A wurden mit Phosphorylchlorid (1.861 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dieses Gemisch wurde ohne weitere Behandlung in 20 ml Acetonitril gelöst und unter Eiskühlung in 13 ml konzentrierte Ammoniak-Lösung eingerührt. Das
- 5 Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT nachgerührt und das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser sowie Essigsäureethylester versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer
- 10 eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient). Es wurden 85 mg der Titelverbindung erhalten (61% d. Th.).

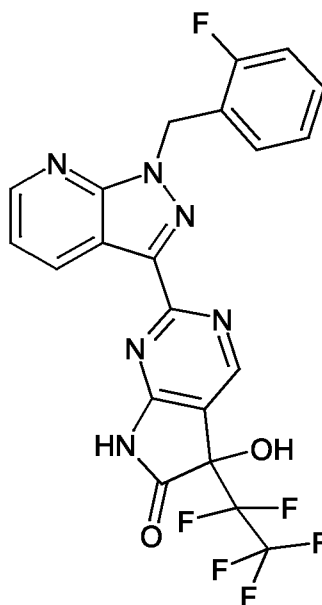
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 462$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.10 (t, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 4.09 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H),
- 15 8.95 (dd, 1H), 11.80 (s, 1H).

Beispiel 3

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-5-(pentafluorethyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 179 -



290 mg (0.775 mmol) Beispiel 8A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 9A mit (Pentafluoroethyl)trimethylsilan umgesetzt. Es wurden 218 mg der Titelverbindung erhalten (57% d. Th.).

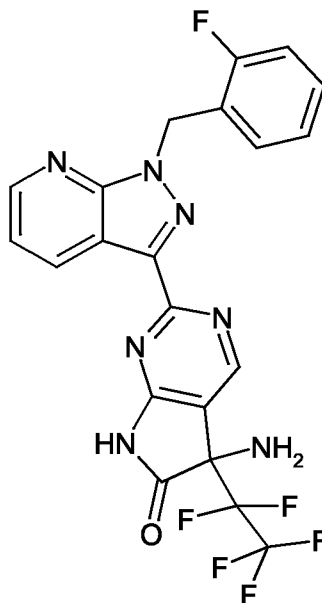
- 5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.88 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 12.29 (s, 1H).

Beispiel 4

- 10 5-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(pentafluorethyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 180 -



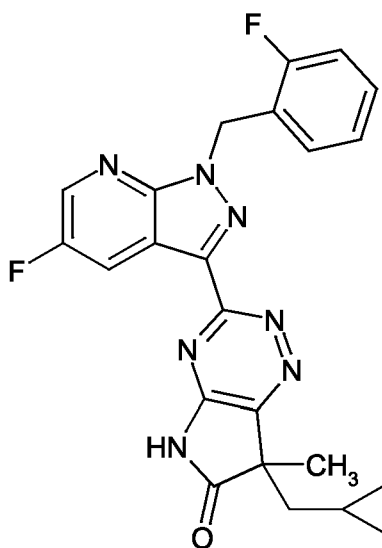
233 mg (0.454 mmol) Beispiel 14A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 1 umgesetzt. Es wurden 22 mg der Titelverbindung erhalten (9% d. Th.).

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 494$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 5.88 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 12.22 (s, 1H).

Beispiel 5

7-(Cyclopropylmethyl)-3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on (Racemat)



- 270 mg (0.546 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A wurde mit 3 ml Phosphorylchlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach in 36 ml Acetonitril gelöst und unter Eiskühlung in eine Mischung aus 36 ml konzentrierter wässriger Ammoniak-Lösung (33%-ig) eingerührt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde bis zur
- 5 Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril versetzt. Es bildete sich ein Niederschlag, welcher abfiltriert und mit wenig Acetonitril gewaschen wurde.
- 10 Man erhielt nach Trocknung am Hochvakuum 158 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (EIpos): $m/z = 448$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.19 - -0.13 (m, 1H), 0.02-0.06 (m, 1H), 0.15-0.23 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H), 0.42-0.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.84 (dd, 1H), 1.90 (dd, 1H), 5.88 (s, 2H), 7.16-7.32 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.80 (dd, 1H), 12.32 (s br, 1H).

- 15 Trennung in Enantiomere:

137 mg des erhaltenen Racemats wurden mittels präparativer SFC (Laufmittel: (CO₂:Ethanol 71/29, Druck 150 bar, Fluss 114g/min, Temperatur Eluent 38°C, Wellenlänge: 210 nM) an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD-H (SFC), 5 μM 250 x 20 mm) in die Enantiomere aufgetrennt.

Beispiel 5-1 (Enantiomer 1)

- 20 Ausbeute: 66 mg

ee > 99% (analytische SFC: (Laufmittel: (CO₂:Ethanol 70/30) an chiraler Phase (Chiralpak AD-H, 5 μM 250*4.6 mm)

$R_t = 3.050$ min.

Beispiel 5-2 (Enantiomer 2)

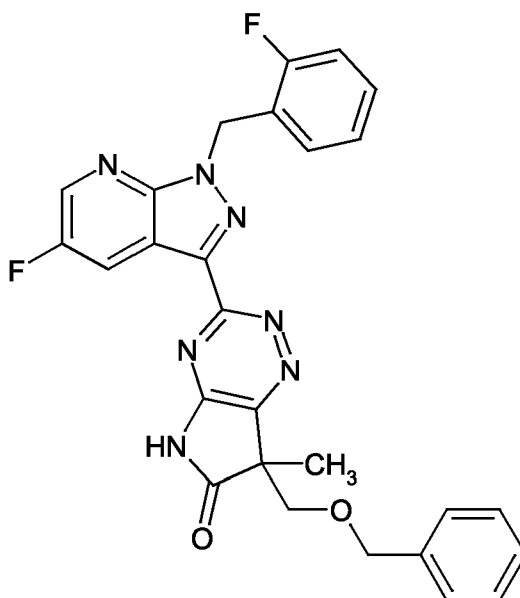
- 25 Ausbeute: 57 mg

ee > 99% (analytische SFC: (Laufmittel: (CO₂:Ethanol 70/30) an chiraler Phase (Chiralpak AD-H, 5 μM 250*4.6 mm)

$R_t = 5.775$ min.

Beispiel 6

7-[(Benzyloxy)methyl]-3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on (Racemat)



- 5 450 mg (0.803 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 5 umgesetzt. Man erhielt 204 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung.

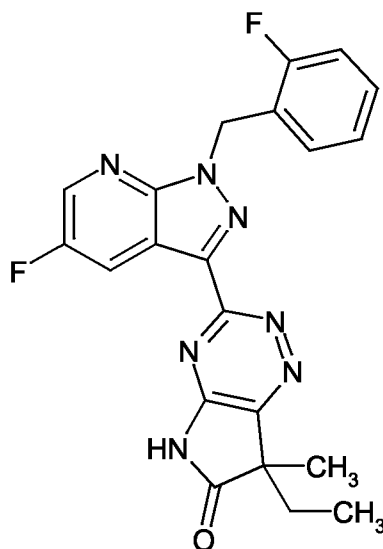
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.22$ min; MS (EIpos): $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.35-7.41 (m, 1H),
 10 8.56 (dd, 1H), 8.80 (dd, 1H), 12.33 (s br, 1H).

Beispiel 7

7-Ethyl-3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on (Racemat)

- 183 -



323 mg (0.689 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 5 umgesetzt. Man erhielt nach Trocknung am Hochvakuum 188 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.11$ min; MS (EIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.78 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.86-1.99 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.15-7.31 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H), 12.27 (s br, 1H).

Trennung in Enantiomere:

- 185 mg des erhaltenen Racemats wurden mittels präparativer SFC (Laufmittel: CO_2 :Ethanol 70/30, Druck 150 bar, Fluss 114g/min, Temperatur Eluent 38°C , Wellenlänge: 254 nm) an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD-H (SFC), 5 μM 250*20 mm) in die Enantiomere aufgetrennt.

Beispiel 7-1 (Enantiomer 1)

Ausbeute: 72 mg

- ee > 99% (analytische SFC: (Laufmittel: CO_2 :Methanol 70/30) an chiraler Phase (Chiralpak AD-H, 5 μM 250*4.6 mm)

$R_t = 5.205$ min.

Beispiel 7-2 (Enantiomer 2)

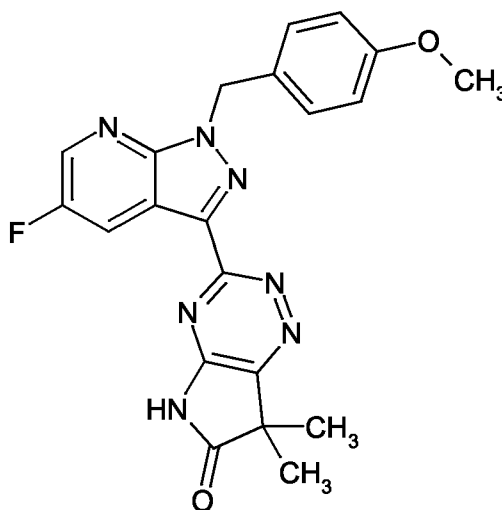
Ausbeute: 74 mg

ee 91% (analytische SFC: (Laufmittel: (CO₂:Methanol 70/30) an chiraler Phase (Chiralpak AD-H, 5 µM 250 x 4.6 mm)

R_t = 7.504 min.

Beispiel 8

- 5 3-[5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



- 6.04 g (13.350 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 5 umgesetzt. Man erhielt nach Trocknung am Hochvakuum 1.27 g (22 % d. Th.) der
10 Titelverbindung.

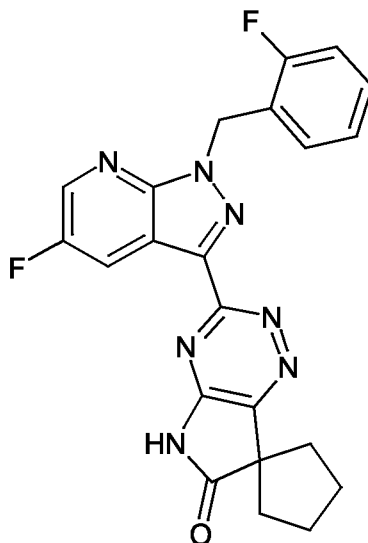
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.02 min; MS (EIpos): m/z = 420 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 12.18 (s br, 1H).

Beispiel 9

- 15 3'-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopentan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on

- 185 -



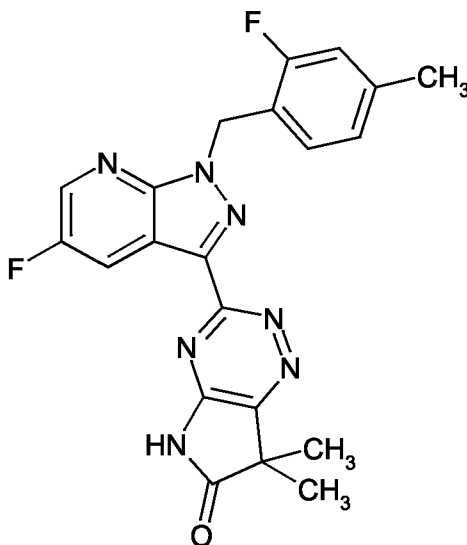
0.456 g (0.978 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 5 umgesetzt. Man erhielt nach Trocknung am Hochvakuum 0.274 g (64 % d. Th.) der Titelverbindung.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (EIpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.85-2.20 (m, 8H), 5.88 (s, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 12.14 (s, 1H).

Beispiel 10

3-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-
10 6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



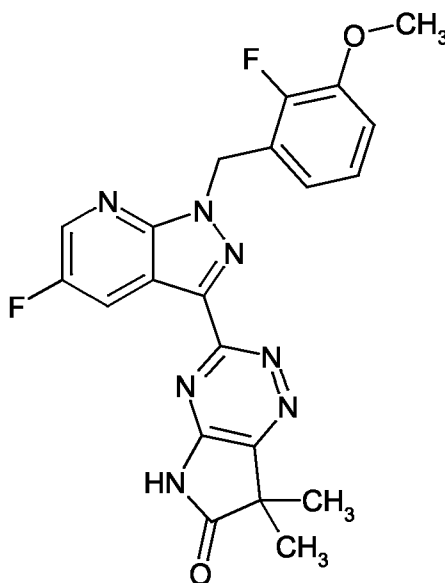
0.111 mg (0.201 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A wurden in Dichlormethan (4 ml) und Trifluoressigsäure (1 ml) 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Ethanol/2N Salzsäure (4:1, 10 ml) 3 h bei 45 °C gerührt. Danach wurde bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Methanol:Wasser (+1 % Trifluoressigsäure) - Gradient). Es wurden 29 mg der Titelverbindung erhalten (34% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (EIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 12.18 (s br, 1H).

10 Beispiel 11

3-[5-Fluor-1-(2-fluor-3-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



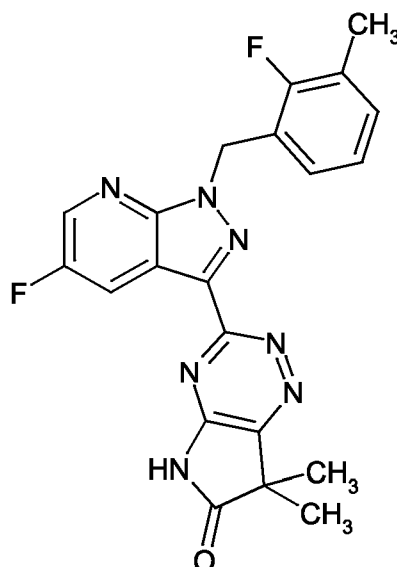
88 mg (0.156 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 10 umgesetzt. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methanol:Wasser - Gradient) wurden 29 mg der Titelverbindung erhalten (42% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; MS (EIpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 8.55 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 12.18 (s br, 1H).

Beispiel 12

3-[5-Fluor-1-(2-fluor-3-methylbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



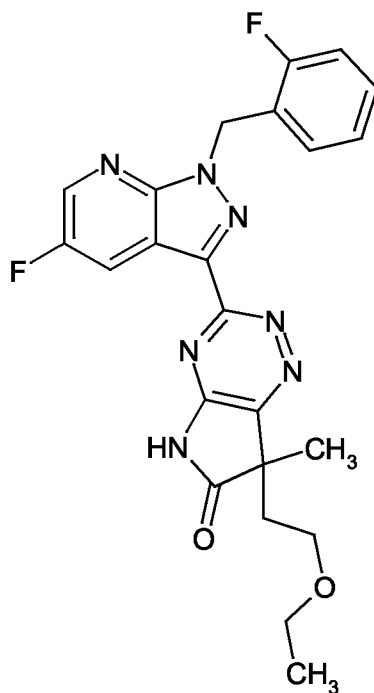
- 5 81 mg (0.148 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A wurden in Analogie zu Beispiel 10 umgesetzt. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+1 % Trifluoressigsäure) - Gradient) wurden 17 mg der Titelverbindung erhalten (27% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; MS (EIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.22 (d, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 12.17 (s br, 1H).
- 10

Beispiel 13

7-(2-Ethoxyethyl)-3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



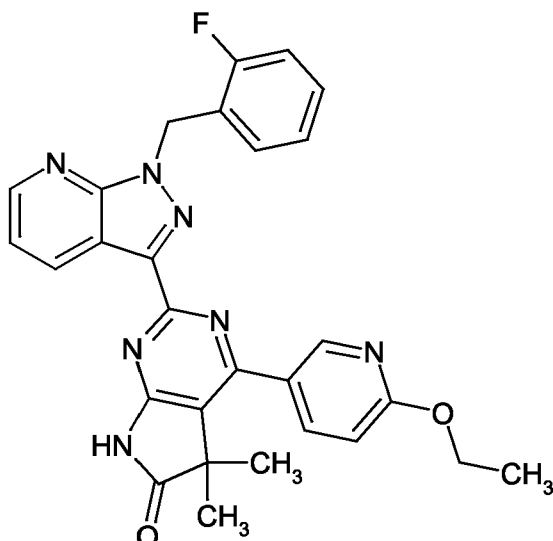
40 mg (0.078 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 5 umgesetzt. Man erhielt nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient) 16 mg (44 % d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (EIpos): $m/z = 466[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.74 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.99-3.13 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H überlagert von Wasser-Signal), 5.87 (dd, 2H), 7.15-7.31 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 12.16 (s, 1H).

Beispiel 14

- 10 4-(6-Ethoxypyridin-3-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Unter Argonatmosphäre wurden 150 mg (0.18 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iodo-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 47A) in 4 ml absolutem Dioxan suspendiert, mit 91 mg (0.54 mmol) 6-Ethoxypyridin-3-yl)boronsäure, 10 mg
 5 (0.04 mmol) Tricyclohexylphosphin, sowie 0.72 ml (0.72 mmol) 1N wässriger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und 10 min lang im Argonstrom gerührt. Es wurden 20 mg (0.03 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 31 mg (0.03 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) addiert und das Gemisch für 30 min bei 140°C in der Mikrowelle gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung über eine Extrelut-Kartusche filtriert, mit
 10 Dichlormethan/Methanol (v/v = 2:1) nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0) gereinigt. Es wurden 29 mg der Zielverbindung erhalten (30% d. Th.).

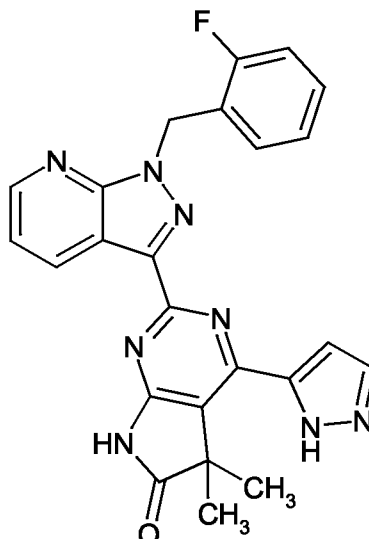
LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 510$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (s, 6H), 1.38 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 5.87 (s, 2H),
 15 7.01 (d, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33- 7.39 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.79 (dd, 1H), 11.79 (s, 1H).

Beispiel 15

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(1H-pyrazol-5-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 190 -



Unter Argonatmosphäre wurden 150 mg (0.18 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iodo-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 47A) in 4 ml absolutem Dioxan suspendiert, mit 105 mg (0.54 mmol) 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, sowie 0.72 ml (0.72 mmol) 1N wässriger Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und 10 min lang im Argonstrom gerührt. Es wurden 42 mg (0.04 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) addiert und das Gemisch für 30 min bei 140°C in der Mikrowelle gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung über eine Extrelut-Kartusche filtriert, mit Dichlormethan/Methanol (v/v = 2:1) nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0) gereinigt. Es wurden 66 mg der Zielverbindung erhalten (80% d. Th.).

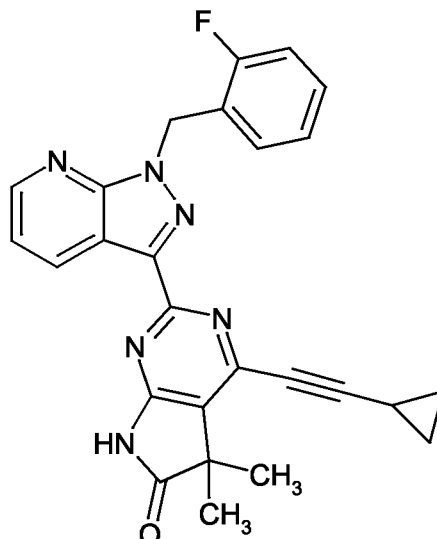
LC-MS (Methode 1) $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 455$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.98 (dd, 1H), 11.63 (s, 1H), 13.48 (s, 1H).

Beispiel 16

4-(Cyclopropylethynyl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 191 -



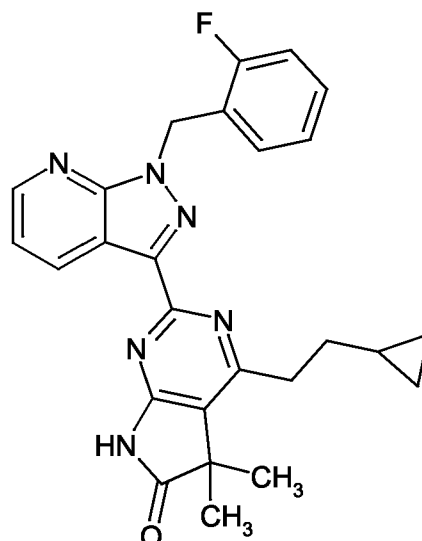
Unter Argonatmosphäre wurden 1.000 g (1.23 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Beispiel 47A) und
 5 243 mg (3.68 mmol) Ethinylcyclopropan in 20 ml absolutem THF vorgelegt. Es wurden 372 mg (3.68 mmol) Diisopropylamin, 70 mg (0.37 mmol) Kupfer(I)iodid und 172 mg (0.25 mmol) Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) addiert und das Gemisch 48h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in DMSO aufgenommen. Es wurde filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0)
 10 gereinigt. Es wurden 198 mg der Zielverbindung erhalten (Reinheit 89%, 32% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89-0.93 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34- 7.39 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 11.68 (s, 1H).

15 **Beispiel 17**

4-(2-Cyclopropylethyl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



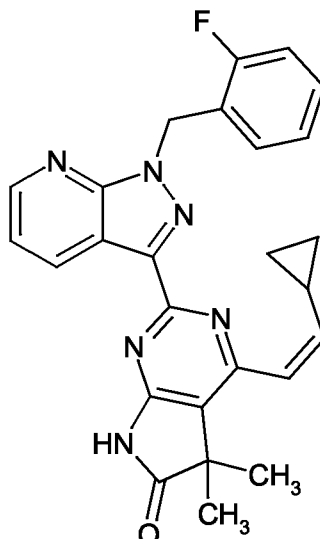
Es wurden 140 mg (0.28 mmol) 4-(Cyclopropylethynyl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Bsp. 16) in 14 ml absolutem THF gelöst. Die Lösung wurde in einer Durchfluss-Hydrierapparatur (H-Cube der Firma
 5 Thales Nano, Budapest, Modell HC-2-SS), bestückt mit einer 10%-igen Palladium auf Kohle Kartusche, bei 10 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0) gereinigt. Es wurden 54 mg der Zielverbindung erhalten (43% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.08-0.12 (m, 2H), 0.40-0.43 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.77 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.34- 7.38 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.89 (dd, 1H), 11.54 (s, 1H).

Beispiel 18

4-[(Z)-2-Cyclopropylvinyl]-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-
 15 dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



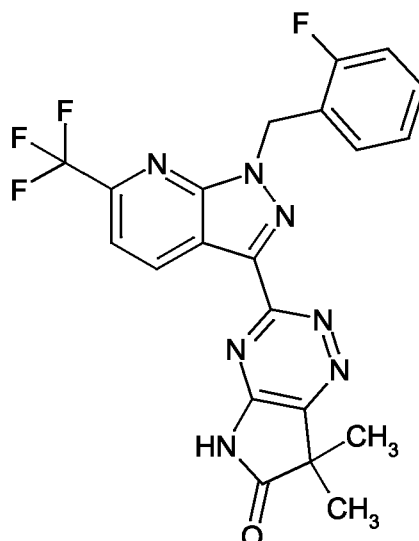
Es wurden 140 mg (0.28 mmol) 4-(Cyclopropylethynyl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (Bsp. 16) in 14 ml absolutem THF gelöst. Die Lösung wurde in einer (H-Cube der Firma Thales Nano, Budapest, Modell HC-2-SS), bestückt mit einer 10%-igen Palladium auf Kohle Kartusche, bei 10 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 20:80 → 100:0) gereinigt. Es wurden 23 mg der Zielverbindung erhalten (18% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 455$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.63-0.66 (m, 2H), 0.92-0.96 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 3.24-3.28 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.13-7.30 (m, 3H), 7.34- 7.39 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.89 (dd, 1H), 11.55 (s, 1H).

Beispiel 19

3-[1-(2-Fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



- 255 mg (0.46 mmol) Methyl-2-{3-[1-(2-fluorbenzyl)-6-(trifluormethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat (Bsp. 89A) wurden mit 8 ml Phosphorylchlorid versetzt und für 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung in 50 ml einer konzentrierten wässrigen Ammoniak-Lösung (35%-ig) eingerührt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Es wurden 98 mg (47% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

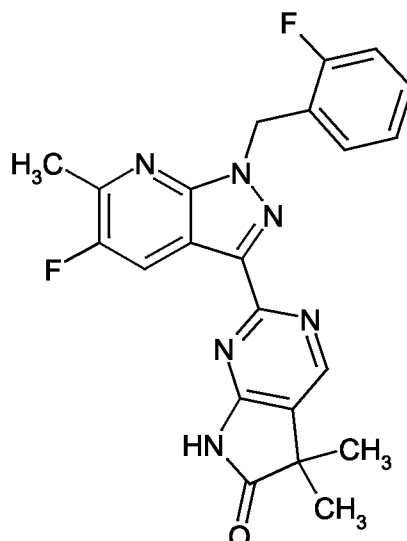
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; MS (EIpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H), 5.92 (s, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 12.23 (br. s, 1H).

Beispiel 20

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 195 -



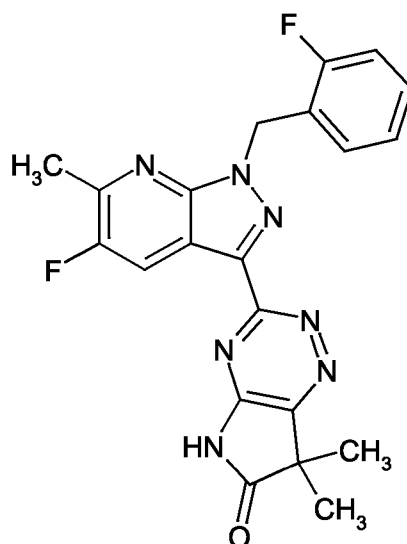
- 100 mg (0.183 mmol) Beispiel 56A wurden in DMF (10 ml) mit Palladium auf Kohle 10 %ig bei Normaldruck hydriert. Nach vollständiger Umsetzung wurde über Celite filtriert, mit DMF gewaschen, eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient) gereinigt. Es wurden 61 mg der Zielverbindung erhalten (80% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 421(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.37 (s, 6H), 2.63 (d, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34- 7.40 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.54 (s br, 1H).

Beispiel 21

- 10 3-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



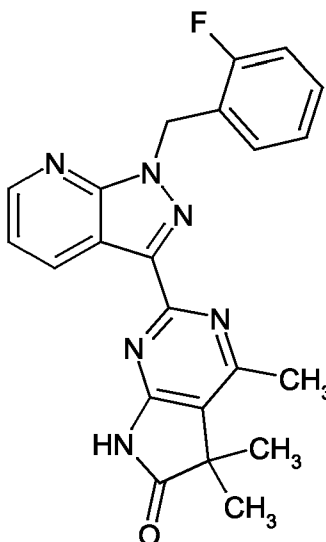
522 mg (1.150 mmol) Beispiel 54A wurden in Analogie zur Vorschrift unter Beispiel 5 umgesetzt. Nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient) wurden 90 mg der Zielverbindung erhalten (18% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.35- 7.40 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 12.15 (s br, 1H).

Beispiel 22

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,5-trimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



10

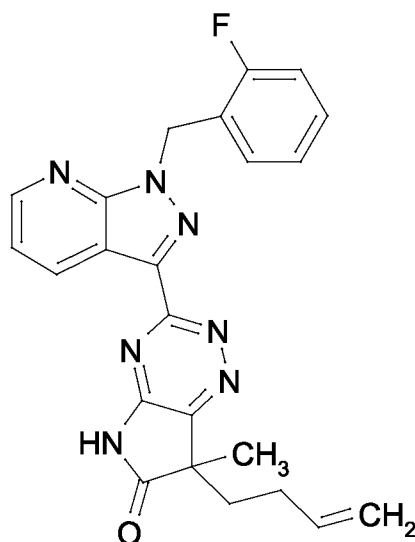
- Unter Argon wurden 500 mg (0.49 mmol) Beispiel 47A in Dioxan gelöst. Dann wurden 19.8 mg (0.02 mmol) PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ hinzugefügt und 0.97 ml (1.94 mmol) einer 2M Lösung von Dimethylzink in Toluol innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 20 min Rühren unter Argon wurde die Reaktionsmischung in einer Mikrowelle 4 h bei 120°C erhitzt. Anschließend wurde bei 10°C
- 15 wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Gradient aus 0.1 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril, 10-95%) gereinigt. Es wurden 270.8 mg der Zielverbindung erhalten (69 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 403$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 5.84 (s, 2H), 7.09 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.93 (dd, 1H), 11.51 (br. s, 1H) (CH₃-Gruppe unter DMSO-Peak).
- 20

Beispiel 23

(rac) (7S)-7-(But-3-en-1-yl)-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



5

Das Rohprodukt der Verbindung aus Beispiel 58A wurde vorsichtig mit 50 ml Acetonitril verdünnt und langsam in eine auf 0°C gekühlte 33%ige, wässrige Ammoniaklösung (80 ml) eingetropft (Temperaturanstieg auf 12°C). Das 2-Phasen-Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC Gradient: Wasser +0.05 % Ameisensäure / Acetonitril 20-95% gereinigt. Erhalten wurden 415.9 mg der Zielverbindung (66% d. Th.).

10

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺

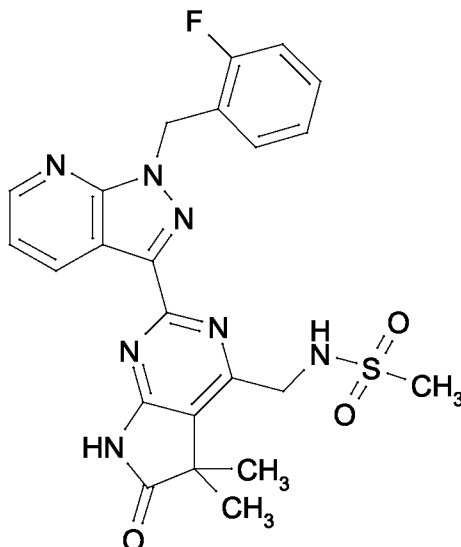
15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.47 (s, 3 H), 1.85 - 2.10 (m, 4 H), 4.79 - 4.97 (m, 2 H), 5.59 - 5.74 (m, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 7.10 - 7.29 (m, 3H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 7.49 (dd, 1H), 8.64 - 8.75 (m, 1H), 8.87 (dd, 1H), 12.28 (s, 1H).

Beispiel 24

N-({2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}methyl)methansulfonamid

20

- 198 -



Unter Argon wurden 55 mg (0.091 mmol, 79%ig) Beispiel 45 in 0.564 ml Dichlormethan und 0.564 ml DMF vorgelegt. Anschließend wurden 35 μ l (0.20 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 8 μ l (0.1 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Es wurde 1h bei Raumtemperatur gerührt. Dann

5 wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Gradient: CH/EE, 0-100%). Man erhielt 9.9 mg (22% d. Th.) der Zielverbindung.

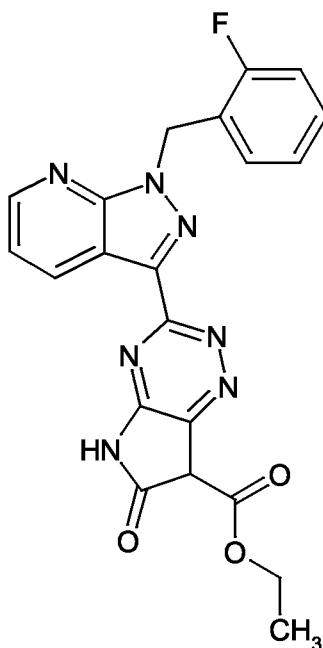
LC-MS (Methode 1) $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 496$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6 H), 3.00 (s, 3 H), 4.36 (d, 2H), 5.86 (s, 2H),

10 7.11 - 7.28 (m, 3H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.68 (dd, 1H), 9.11 (dd, 1H), 11.69 (s, 1H).

Beispiel 25

(rac) Ethyl-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-7-carboxylat



Unter Argon wurden 343 mg (8.58 mmol) 60%iges Natriumhydrid in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon vorgelegt. Nun wurden 0.651 ml (4.29 mmol) Malonsäurediethylester langsam zugegeben. Nach 5 min Rühren wurden 290 mg (0.82 mmol) Beispiel 64A zugegeben. Es wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurde über Nacht auf 120° C erhitzt. Es wurde zwischen Essigsäureethylester und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung verteilt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Gradient: Wasser mit 0.05 % Ameisensäure / Acetonitril, 10-95%) gereinigt. Man erhielt 46.5 mg (13% d. Th.) der Zielverbindung.

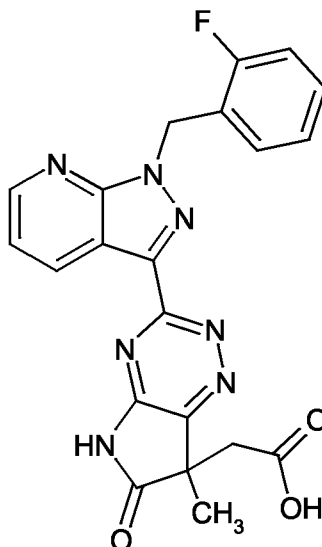
LC-MS (Methode 1) $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 434$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3 H), 4.19 - 4.33 (m, 2H), 5.85 (s, 2 H), 7.11 - 7.31 (m, 3H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.65 - 8.77 (m, 2H), 11.91 (br.s, 1H), 14.27 (br. s, 1H).

Beispiel 26

(rac){3-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-7-yl}essigsäure

- 200 -



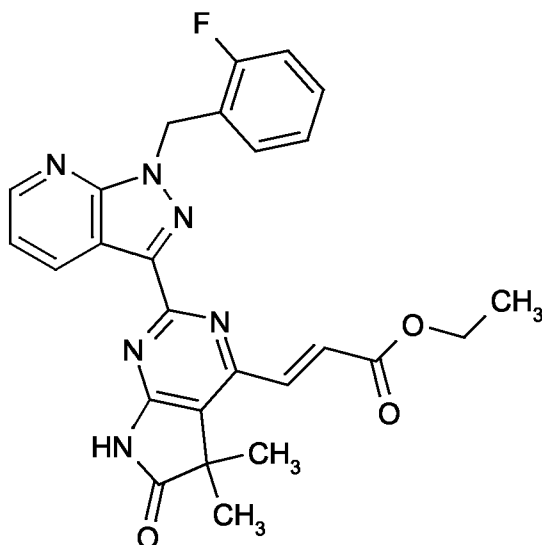
- 50 mg (0.12 mmol) Beispiel 28 wurden in 2 ml Acetonitril vorgelegt. Dann wurden 3 ml Dioxan zugegeben. Bei Raumtemperatur wurden 0.70 mg (0.003 mmol) Rutheniumtrichlorid-hydrat und 180 mg (0.842 mmol) Natriumperodat in 1 ml Wasser gelöst zugegeben. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.05 % Ameisensäure) - Gradient) gereinigt. Man erhielt 13.1 mg (25% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1) $R_t = 0.87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 434$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 3H), 3.05 - 3.25 (m, 2H), 5.83 - 5.95 (m, 2 H), 7.11 - 7.30 (m, 3H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.48 (dd, 1 H), 8.68 - 8.76 (m, 1H), 8.86 (dd, 1 H), 12.27 (br. s., 1H) 12.70 (br. s., 1H).

15 **Beispiel 27**

Ethyl-3-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}acrylat



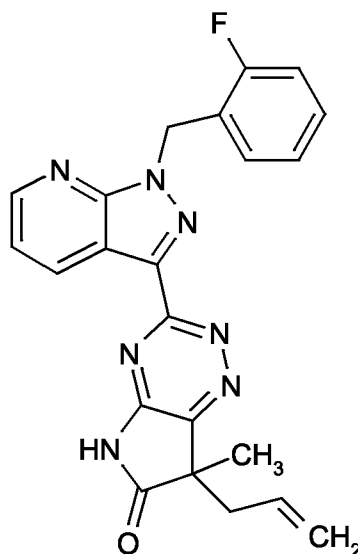
Das Rohprodukt aus Beispiel 71A (0.06 mmol) wurde in 1 ml Dioxan gelöst. Dann wurden 1 ml 2N wässrige Salzsäure hinzugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde in Acetonitril aufgenommen und mittels präp. HPLC [Gradient aus Wasser mit 0.1% Ameisensäure / Acetonitril (10 – 95%)] gereinigt. Die Produktfraktionen (Mischung aus Bsp. 71A und Bsp. 27) wurden in 2 ml Acetonitril und 1 ml Ethanol gelöst, mit 1 ml 1 N wässriger Salzsäure versetzt und nach 5 h bei RT erneut über präparative HPLC [Gradient aus Wasser mit 0.1% Ameisensäure / Acetonitril (10 – 95%)] gereinigt. Man erhielt 9 mg (18% d. Th., Reinheit 70%) der Zielverbindung

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 487$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.31 (t, 3H), 1.46 (s, 6H), 4.29 (q, 2H), 5.89 (s, 2H), 7.06 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 1H), 8.63 - 8.76 (m, 1H), 8.84 - 8.92 (m, 1H), 11.89 (br. s, 1H).

Beispiel 28

(rac) 7-Allyl-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



10 g (21.62 mmol) Beispiel 66A wurden in 180 ml (1.95 mmol) Phosphorylchlorid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Zwischenprodukt, (rac) Ethyl-2-{5-chlor-3-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpent-4-en-3-onat, wurde im LC-MS
5 nachgewiesen:

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.37$ min; MS (ESIpos): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

Die Reaktionslösung wurde mit 944 ml wasserfreiem Acetonitril verdünnt und in eine auf 0°C gekühlte 33%ige wässrige Ammoniaklösung (1.18 l) langsam eingetropft (Temperaturanstieg bis 12°C). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde mit je 1 l
10 Wasser und Essigsäureethylester versetzt und gut gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch einmal mit 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 500 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 4.70 g (33% d. Th., Reinheit 64%) der Titelverbindung.

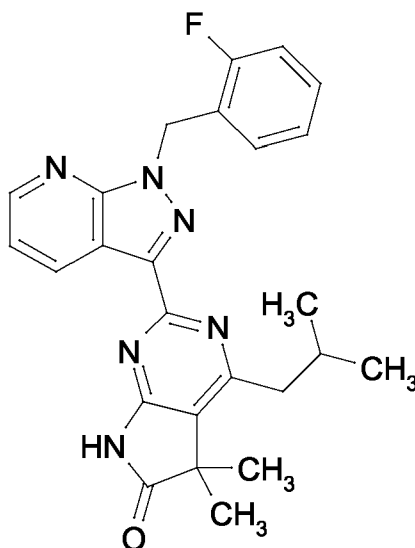
15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 416$ ($M+H$)⁺

Eine Probe wurde mittels präp. HPLC (Wasser mit 0.05 % Ameisensäure / Acetonitril, Gradient 20 – 95% Acetonitril) gereinigt.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.43 (s, 3H), 2.57 - 2.70 (m, 2H), 4.94 - 5.14 (m, 2H), 5.48 - 5.73 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 7.10 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 12.27 (s, 1H).

Beispiel 29

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-isobutyl-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



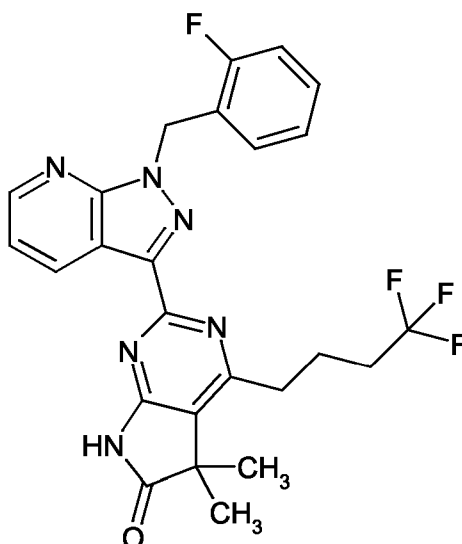
- 10 Unter Argon wurden 200 mg (0.39 mmol) Beispiel 47A in 8 ml Dioxan vorgelegt. Dann wurden 31.8 mg (0.04 mmol) PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ zugeben und 3.11 ml (1.56 mmol) einer 0.5 M Lösung von Isobutylzinkbromid in Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wurde 3 h bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Es wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand
- 15 mittels präparativer HPLC (Gradient aus 0.1 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril, 60-85%) gereinigt. Man erhielt 51.7 mg (30% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1) R_t = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 445 (M+H)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.01 (d, 6H), 1.40 (s, 6H), 2.68 (d, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.10 - 7.28 (m, 3H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 11.59 (s, 1H),
- 20 (C-H Signal von DMSO-peak überlagert).

Beispiel 30

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(4,4,4-trifluorbutyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 5 Unter Argon wurden 200 mg (0.39 mmol) Beispiel 47A in 8 ml Dioxan vorgelegt. Dann wurden 31.8 mg (0.04 mmol) PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ zugeben und 2.05 ml (1.57 mmol) der Lösung aus Beispiel 72A zugetropft. Anschließend wurde 3 h bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Es wurden erneut die gleichen Mengen PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ und der Lösung aus Beispiel 72A zugegeben und weitere 3 h in der Mikrowelle erhitzt. Es wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert.
- 10 Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präp. HPLC (Gradient aus 0.1 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril, 60-85%) gereinigt. Man erhielt 50 mg (30% d. Th.) der Zielverbindung.

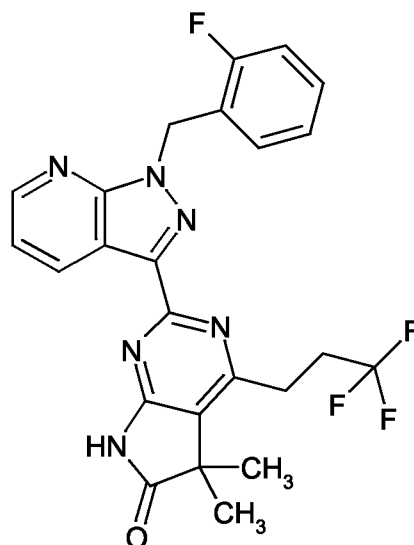
LC-MS (Methode 1) R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 499 (M+H)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 6H), 2.02 - 2.14 (m, 2H), 2.92 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.11 - 7.27 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.61 (br. s, 1H), (CH₂-Gruppe unter DMSO-Peak).

Beispiel 31

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluorpropyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 205 -



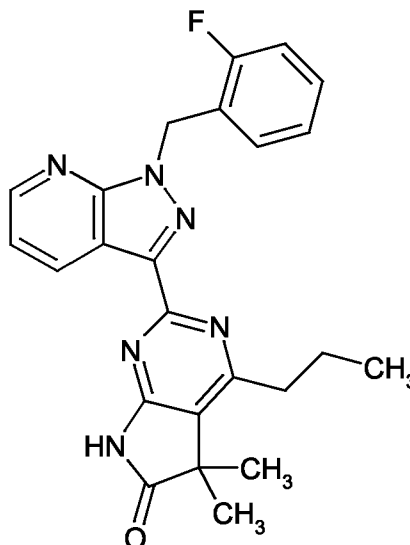
Unter Argon wurden 200 mg (0.39 mmol) Beispiel 47A in 8 ml Dioxan vorgelegt. Dann wurden 25.4 mg (0.03 mmol) PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ zugeben und 1.92 ml (1.56 mmol) der Lösung aus Beispiel 73A zugetropft. Anschließend wurde 3 h bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Es wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präp. HPLC (Gradient aus 0.1 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril, 60-85%) gereinigt. Man erhielt 54 mg (28% d. Th.) der Zielverbindung.

10 LC-MS (Methode 1) R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 6H), 2.85 - 3.00 (m, 2H), 3.01 - 3.10 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.10 - 7.27 (m, 3H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.69 (br. s, 1H).

Beispiel 32

15 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-propyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



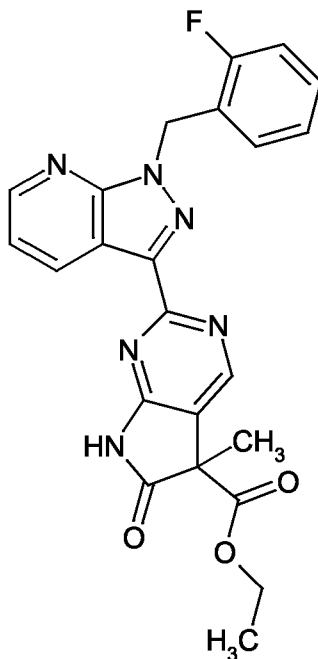
Unter Argon wurden 200 mg (0.39 mmol) Beispiel 47A in 5 ml Dioxan vorgelegt. Dann wurden 7.9 mg (0.01 mmol) PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ zugeben und 3.11 ml (1.56 mmol) einer 0.5 M Lösung von Propylzinkbromid in Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wurde 3 h bei 120°C und 2 h bei 140°C in der Mikrowelle erhitzt. Es wurden weitere 20 mg (0.03 mmol) PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ und 1.6 ml (0.80 mmol) 0.5 M Propylzinkbromid-Lösung nachgegeben und 3 h bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Es wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (254 mg) wurde durch Kieselgelchromatographie (Laufmittel DCM/Acetonitril, 3:1) und anschließend mittels präp. HPLC (Gradient aus 0.1 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril, 60-85%) gereinigt. Man erhielt 46 mg (27% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1) R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 431 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.02 (t, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.88 (sxt, 2H), 2.78 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.11 - 7.28 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.90 (dd, 1H), 11.58 (s, 1H).

Beispiel 33

(rac) Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



Unter Argonatmosphäre wurden 874.4 mg (1.53 mmol) Beispiel 43 in 15 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 200 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Es wurde über Nacht bei Normaldruck hydriert. Nach Zugabe von weiteren 100 mg 10% Palladium auf Aktivkohle wurde

5 nochmals über Nacht bei Normaldruck hydriert. Es wurden nochmal 50 mg 10% Palladium auf Aktivkohle zugegeben und eine weitere Nacht bei Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite filtriert und eingeeengt. Nach Trocknen am Hochvakuum erhielt man 1.19 g rohe Zielverbindung, die so weiterverarbeitet wurde. Eine Probe wurde mittels präp. HPLC (Gradient aus 0.05 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril, 30-95%) gereinigt.

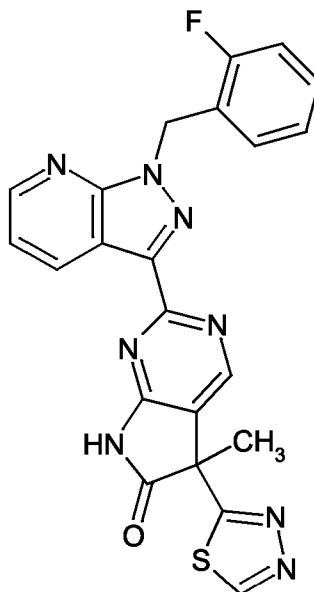
10 LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 447$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.10 (t, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 4.06 - 4.19 (m, 2 H) 5.87 (s, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.19 - 7.29 (m, 2 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 (dd, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.69 (dd, 1 H) 8.87 (dd, 1 H) 11.92 (br.s, 1 H).

Beispiel 34

15 (*rac*) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-methyl-5-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 208 -



167.5 mg (0.36 mmol) Beispiel 77A wurden in 5 ml Toluol vorgelegt und mit 154.5 mg (0.38 mmol) 4-Methoxyphenyldithiophosphonsäureanhydrid 3 h bei 100°C Badtemperatur gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 2 ml Tetrahydrofuran wurde erneut 3 h bei 100°C gerührt. Es wurden 73.6 mg (0.18 mmol) 4-Methoxyphenyldithiophosphonsäureanhydrid zugegeben und über Nacht bei 100°C gerührt. Nun wurde mittels präp. HPLC (Gradient aus 0.05 % Ameisensäure in Wasser / 20-95% Acetonitril) gereinigt. Man erhielt 84.5 mg (51% d. Th.) der Zielverbindung.

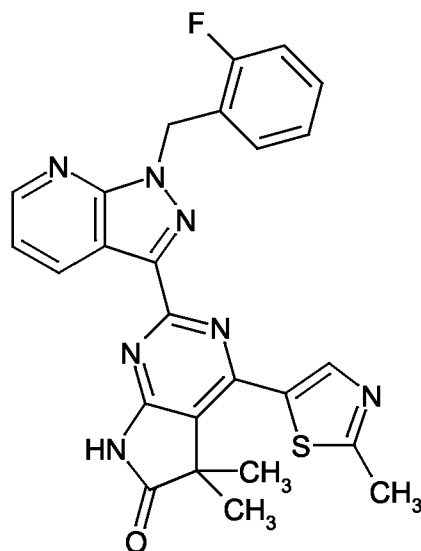
LC-MS (Methode 1) $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 459$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.95 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.90 (dd, 1H), 9.65 (s, 1H), 12.18 (br. s, 1H).

Beispiel 35

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 209 -



Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A in 5 ml Dioxan suspendiert und mit 162.83 mg (0.72 mmol) 2-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol und 0.96 ml (0.96 mmol) 1 N wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Nach 10 min wurden 55 mg (0.05 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 1h lang bei 140°C in der Mikrowelle gerührt. Es wurden erneut 162.83 mg (0.72 mmol) 2-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol hinzugefügt und dann 20.28 mg (0.07 mmol) Tricyclohexylphosphin und 26.46 mg (0.04 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Nach 1 h bei 140°C in der Mikrowelle wurde filtriert und zweimal mittels präp. HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.1% Ameisensäure) - Gradient) getrennt. Man erhielt 11 mg (9% d. Th.) der Zielverbindung.

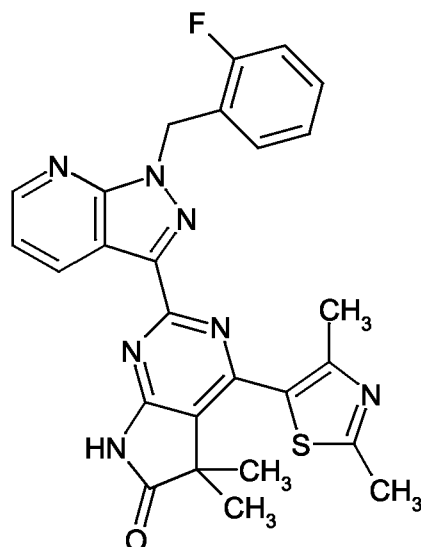
LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 486$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.51 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.93 (m, 1H), 11.87 (br s, 1H).

Beispiel 36

4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 210 -



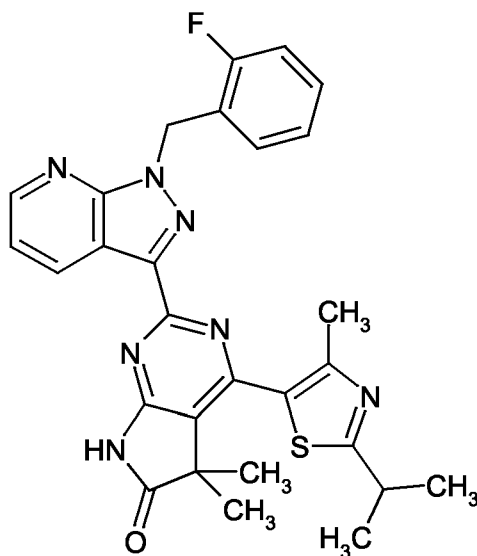
200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A wurden in Analogie zu Beispiel 35 mit 173 mg (0.72 mmol) 2,4-Dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol umgesetzt. Es wurden 40 mg der Titelverbindung erhalten (27% d. Th.).

5 LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 500$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.26 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.74 (dd, 1H), 11.83 (s, 1H).

Beispiel 37

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



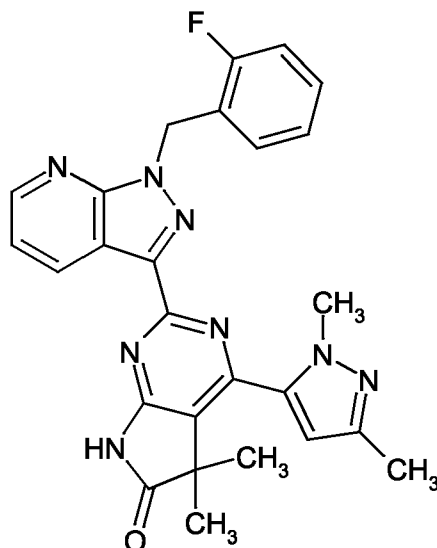
200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A wurden in Analogie zu Beispiel 35 mit 193 mg (0.72 mmol) 2-Isopropyl-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol umgesetzt. Es wurden 60 mg der Titelverbindung erhalten (44% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 528$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (s, 6H), 1.39 (d, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.33 (sept, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 8.67 (dd, 1H) 8.75 (dd, 1H) 11.84 (br s, 1H).

Beispiel 38

4-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



10

200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A wurden in Analogie zu Beispiel 35 mit 101 mg (0.72 mmol) (1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronsäure umgesetzt. Es wurden 41 mg der Titelverbindung erhalten (33% d. Th.).

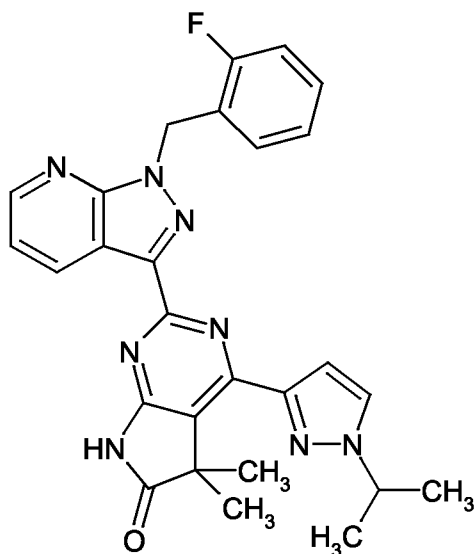
LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 483$ ($M+H$)⁺

- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.15 (dt, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 11.84 (s, 1H).

Beispiel 39

- 20 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 212 -



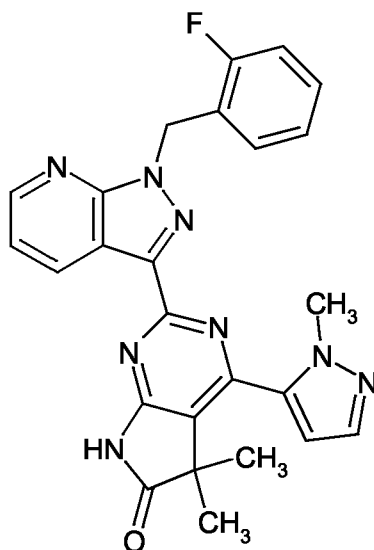
200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A wurden in Analogie zu Beispiel 35 mit 171 mg (0.72 mmol) 1-Isopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol umgesetzt. Es wurden 58 mg der Titelverbindung erhalten (45% d. Th.).

- 5 LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 497$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.47 (s, 6H), 1.51 (d, 6H), 4.77 (sept, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.94 (dd, 1H), 11.66 (s, 1H).

Beispiel 40

- 10 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



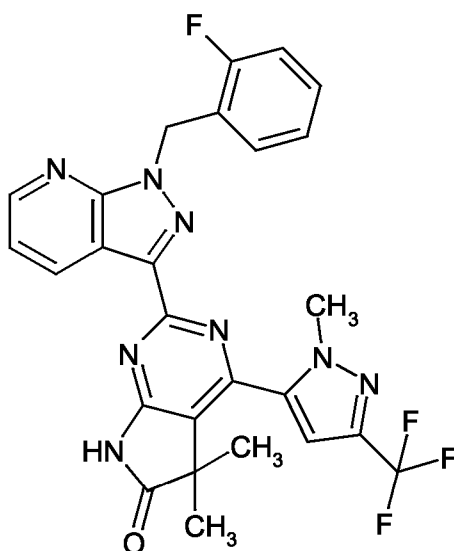
200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A wurden in Analogie zu Beispiel 35 mit 150 mg (0.72 mmol) 1-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol umgesetzt. Es wurden 45 mg der Titelverbindung erhalten (38% d. Th.).

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.23 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.13-7.25 (m, 3 H), 7.34 -7.39 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.65 - 8.67 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1 H), 11.87 (s, 1 H).

Beispiel 41

- 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[1-methyl-3-(trifluormethyl)-
10 1H-pyrazol-5-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



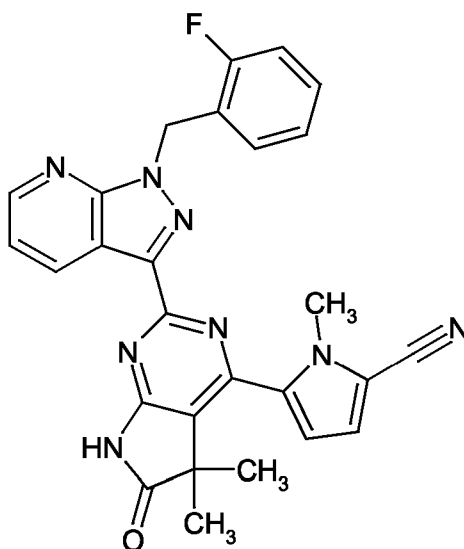
- Unter Argonatmosphäre wurden 200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A in 5 ml Dioxan suspendiert und mit 140 mg (0.72 mmol) [1-Methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-5-yl]boronsäure und 0.96 ml (0.96 mmol) 1 N wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Nach 10 min wurden 55 mg
15 (0.05 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben. Nach 1 h bei 140°C in der Mikrowelle wurde filtriert und mittels präp. HPLC (Acetonitril:Wasser (+0.1% Ameisensäure) - Gradient) getrennt. Man erhielt 70 mg (54% d. Th.) der Zielverbindung.

LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 537$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 11.96 (s, 1H).
- 20

Beispiel 42

5-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonitril



- 5 200 mg (0.24 mmol, Reinheit 62%) Beispiel 47A wurden in Analogie zu Beispiel 41 mit 108 mg (0.72 mmol) (5-Cyan-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)boronsäure umgesetzt. Es wurden 77 mg der Titelverbindung erhalten (62% d. Th.).

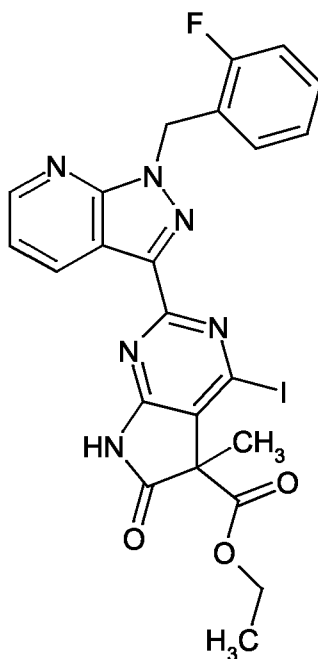
LC-MS (Methode 1) $R_t = 1.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 493$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.24 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.58 (d, 1H),
 10 7.13-7.17 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.77 (dd, 1H), 11.86 (s, 1H).

Beispiel 43

(rac) Ethyl-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

- 215 -



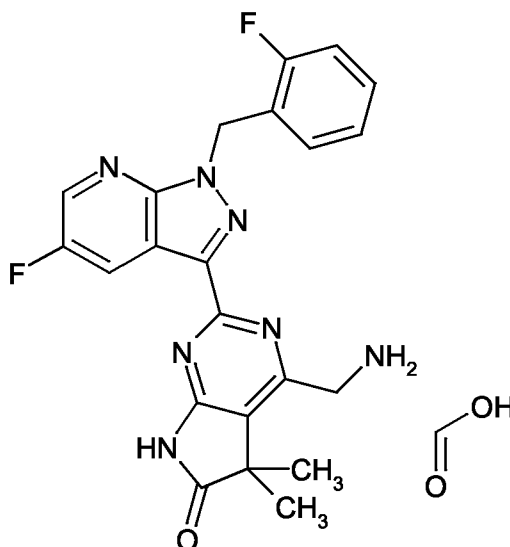
- Unter Argonatmosphäre wurden 1g (2.17 mmol) Beispiel 75A in 6.3 ml Isopentylnitrit und 9.44 ml Diiodmethan vorgelegt und über Nacht bei 85°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingeeengt und der Rückstand wurde zweimal mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel
- 5 (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, anschließend Cyclohexan/Essigsäureethylester) gereinigt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 887.5 mg der Titelverbindung erhalten (72 % d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.14 (t, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 4.05 - 4.27 (m, 2 H), 5.89 - (s, 2 H), 7.10 - 7.30 (m, 3 H), 7.32 - 7.43 (m, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.75 - 8.85 (m, 1
- 10 H), 12.25 (s, 1 H).

Beispiel 44

4-(Aminomethyl)-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on Formiat



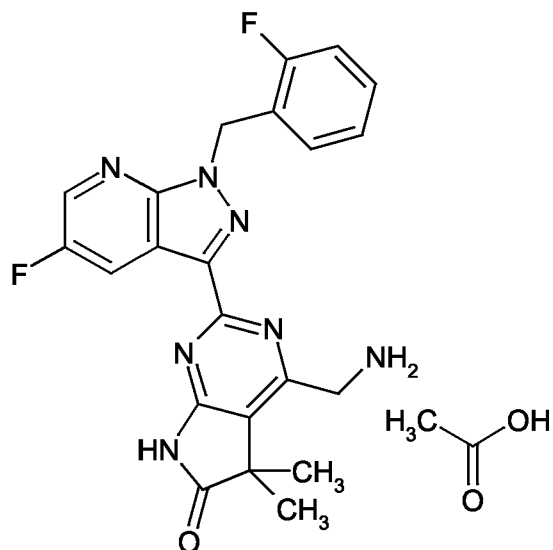
Unter Argon wurden 23.7 mg 10% Palladium auf Aktivkohle in 1 ml Essigsäure vorgelegt und 1.22 g (1.68 mmol) Rohsubstanz aus Beispiel 81A, gelöst in 10 ml Essigsäure und 6 ml DMF, zugegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert und dann mit 10 ml DMF und 300 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt. Nach 4 Tagen Hydrieren bei Raumtemperatur unter Normaldruck wurden nochmals 300 mg 10% Palladium auf Aktivkohle und 10 ml DMF zugegeben. Nach einer Nacht Hydrieren bei Raumtemperatur und 3 bar wurden 10 ml Essigsäure und 300 mg 10% Palladium auf Aktivkohle zugegeben. Nach einer Nacht Hydrieren bei 3 bar wurden erneut 300 mg 10% Palladium auf Aktivkohle zugegeben. Nach einer weiteren Nacht Hydrieren bei 3 bar wurde über Celite abfiltriert, mit DMF nachgewaschen, die Mutterlauge im Vakuum eingengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Ein Teil des Rückstands wurde mittels präparativer HPLC (Gradient 0.05% Ameisensäure in Wasser /10-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 23.7 mg (3 % d. Th.) der Titelverbindung

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.32 - 1.48 (m, 6 H), 3.96 (s, 2 H), 5.86 (s, 2 H), 7.10 - 7.29 (m, 3 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 8.25 (br. s., 1 H), 8.70 - 8.85 (m, 2 H).

Beispiel 45

4-(Aminomethyl)-2-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on Acetat

- 217 -



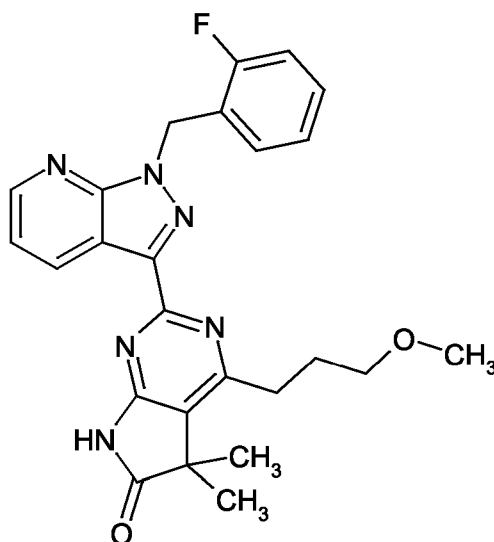
Der restliche Rückstand aus der Präparation von Beispiel 44 wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol (3-10%)) gereinigt. Erhalten wurden 327 mg (39% d. Th.) der Titelverbindung als Acetat.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 436$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 - 1.45 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 2H).

Beispiel 46

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-methoxypropyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



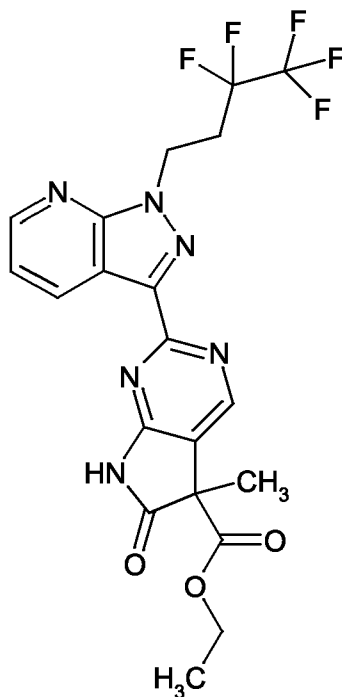
- 5 375 mg (0.57 mmol, Reinheit 69%) Beispiel 63 wurden in Tetrahydrofuran gelöst, mit 50 ml Ethanol verdünnt und mit 120 mg (0.11 mmol) 10% Palladium auf Aktivkohle über Nacht bei Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abfiltriert, im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser/Acetonitril) getrennt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 130 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.89 (dd, 1H), 11.57 (s, 1H).

Beispiel 47

- 15 (*rac*) Ethyl-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



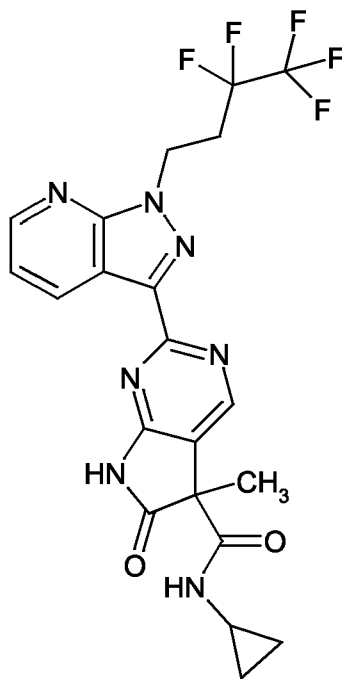
Unter Argonatmosphäre wurden 76.5 mg 10% Palladium auf Aktivkohle in 1 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt, mit 190 mg (0.30 mmol) (rac) Ethyl-4-brom-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat (*WO 2011/14992, Bsp. 187A*), gelöst in 18 ml N,N-Dimethylformamid, versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Anschließend wurden nochmals 85 mg 10%iges Palladium auf Aktivkohle zugegeben und über 4 Tage bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Es wurde über Celite abfiltriert und mit N,N-Dimethylformamid nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Gradient 0,1% Ameisensäure in Wasser / 60-90% Methanol) gereinigt. Erhalten wurden 36 mg (19% d. Th., Reinheit 77%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.11 (t, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.95-3.08 (m, 2H), 4.09- 4.17 (m, 2H), 4.91-4.97 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 12.01 (br s, 1H).

Beispiel 48

(rac) N-Cyclopropyl-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid



Unter Argonatmosphäre wurden 34 mg (0.05 mmol, Reinheit 77%) Beispiel 47 in 0.5 ml Methanol mit 30.86 mg (0.54 mmol) Cyclopropylamin einen Tag bei 80°C in der Mikrowelle gerührt und mittels präparativer HPLC (Gradient 0.1% Ameisensäure in Wasser / 60-90% Methanol) gereinigt.

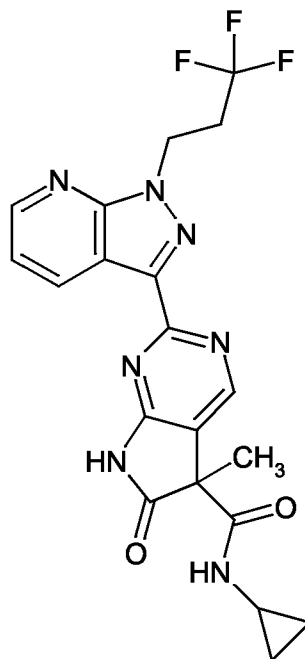
5 Erhalten wurden 13.5 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 496$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.39 - 0.48 (m, 2H), 0.60 (d, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 11.79 (s, 1H).

10 **Beispiel 49**

(*rac*) N-Cyclopropyl-5-methyl-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamid



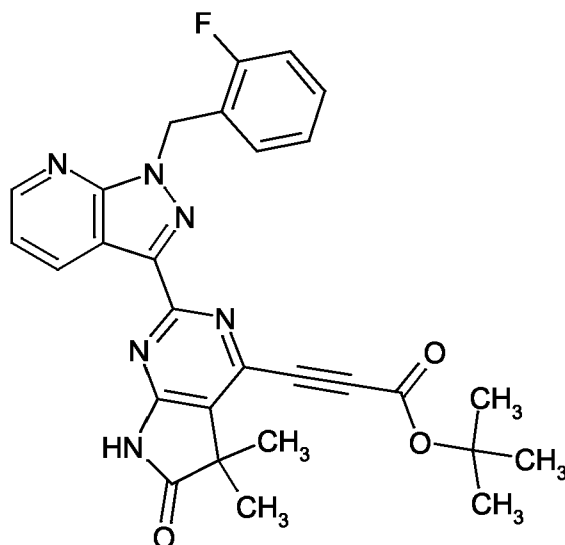
Unter Argonatmosphäre wurden 30 mg 10%iges Palladium auf Aktivkohle in 2 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und mit 111 mg (0.12 mmol, Reinheit 60%) Beispiel 61A, gelöst in 8 ml N,N-Dimethylformamid, versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur hydriert wurde, wurde über Celite filtriert und mit N,N-Dimethylformamid nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Gradient 0.05% Ameisensäure in Wasser / 20-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 32 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 446$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.38 - 0.49 (m, 2 H), 0.60 (d, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 4.79 - 4.93 (m, 2 H), 7.38 - 7.50 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 - 8.71 (m, 1 H), 8.88 (dd, 1 H), 11.80 (br. s., 1 H).

Beispiel 50

tert-Butyl-3-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}prop-2-inoat



- Unter Argon wurden 100 mg (0.19 mmol) Beispiel 47A zusammen mit 98 mg (0.78 mmol) Propiolsäure-tert.-butylester, 3.7 mg (0.02 mmol) Kupfer(I)iodid, 32.7 mg (0.39 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 6.8 mg (0.01 mmol) Dichlorbistriphenylphosphin palladium(II) in 1 ml DMF über Nacht bei 60°C gerührt. Dann wurde mit 98 mg (0.78 mmol) Propiolsäure-tert.-butylester, 3.7 mg (0.02 mmol) Kupfer(I)iodid, 32.7 mg (0.39 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 6.8 mg (0.01 mmol) Dichlorbistriphenylphosphin palladium(II) versetzt und weitere 10 h bei 60°C gerührt. Es wurde Wasser zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.

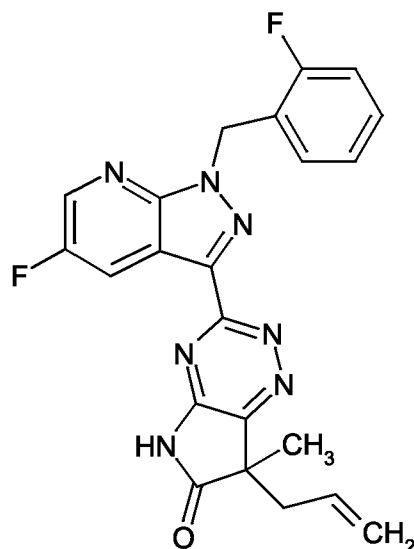
Ausbeute: 16 mg (16% d.Th.)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 1.54 (s, 9H), 5.88 (s, 2H), 7.11 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.78 - 8.86 (m, 1H), 11.95 (s, 1H).

Beispiel 51

(rac) 7-Allyl-3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



2.03 g (2.96 mmol) Beispiel 88A wurden in Analogie zu Beispiel 28 umgesetzt. Das Zwischenprodukt (rac) Ethyl-2-{5-chlor-3-[5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpent-4-enoat wurde im LC-MS nachgewiesen:

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.44$ min; MS (ESIpos): $m/z = 499$ ($M+H$)⁺

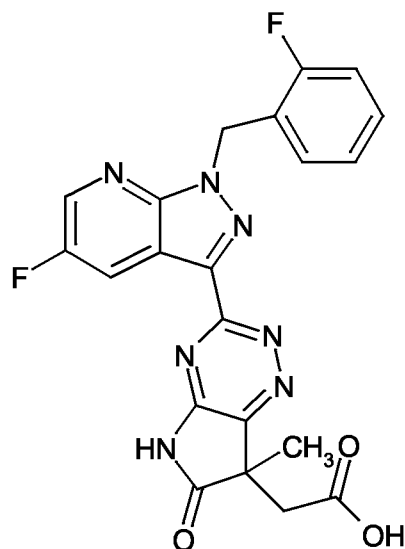
Das Zwischenprodukt wurde in Analogie zu Beispiel 28 weiter umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Gradient: 1% Ammoniak in Wasser / Acetonitril, 5-95%) gereinigt. Man erhielt 0.78 g (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 434$ ($M+H$)⁺

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.46 (s, 3 H), 2.58 - 2.70 (m, 2 H), 4.95 - 5.11 (m, 2 H), 5.54 - 5.70 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 7.11 - 7.33 (m, 3 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 8.57 (dd, 1 H) 8.79 (s, 1 H), 12.28 (s, 1 H).

Beispiel 52

- (rac) {3-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-
15 5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-7-yl}essigsäure



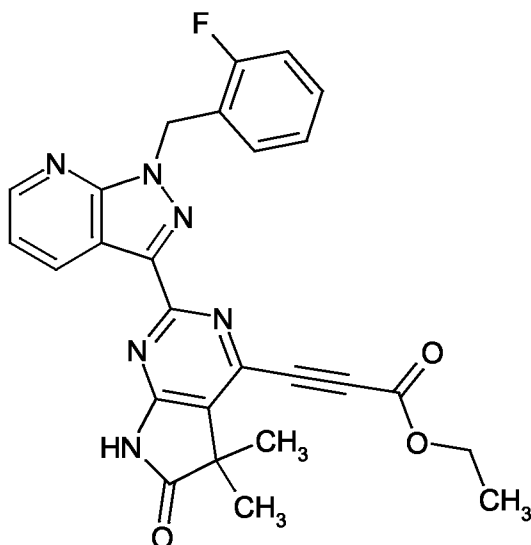
725 mg (1.67 mmol) Beispiel 51 wurden in 28 ml Acetonitril vorgelegt und mit 42 ml Dioxan, 9.76 mg (0.043 mmol) Rutheniumtrichlorid-hydrat und 2.50 g Natriumperiodat, gelöst in 14 ml Wasser, versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und mittels präparativer HPLC (Gradient 0.05% Ameisensäure in Wasser /10-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 172.6 mg (20% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 3 H), 3.03 - 3.24 (m, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 7.12 - 7.32 (m, 3 H), 7.33 - 7.43 (m, 1 H), 8.56 (dd, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 12.28 (br. s., 1 H), 12.70 (br. s., 1 H).

Beispiel 53

15 Ethyl-3-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}prop-2-inoat



Analog der Herstellung von Beispiel 50 wurden 100 mg (0.16 mmol, Reinheit 84%) Beispiel 47A mit 96 mg (0.98 mmol) Propiolsäureethylester (in zwei Portionen) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) und

5 Flashchromatographie an Kieselgel (Gradient: CH / EE 25-33%) gereinigt.

Ausbeute: 13.1 mg (17% d.Th.)

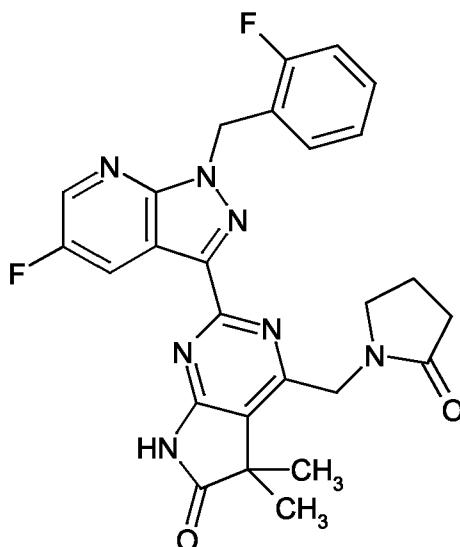
LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.31 (t, 3H), 1.46 (s, 6H), 4.34 (q, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 11.96 (s, 1H).

10

Beispiel 54

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(2-oxopyrrolidin-1-yl)methyl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



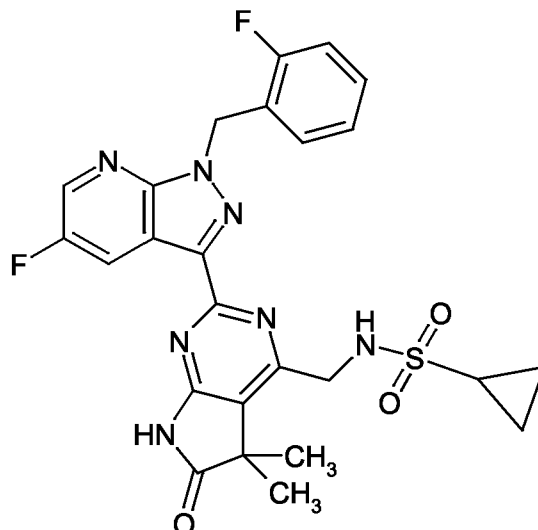
- Unter Argonatmosphäre wurden 80 mg (0.16 mmol) Beispiel 45 in 1 ml Dichlormethan und 1 ml DMF vorgelegt und 62 µl (0.36 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 20 µl (0.18 mmol) 4-Chlorbutansäurechlorid zugegeben. Nach 8 h Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeeengt und mit 1 ml DMF und mit 7.8 mg (0.19 mmol) 60%igem Natriumhydrid versetzt. Nach 8 h Rühren bei Raumtemperatur wurde 8 h auf 50°C erhitzt. Nach erneuter Zugabe von 7.8 mg (0.19 mmol) 60%igem Natriumhydrid wurde 3 h bei 90°C gerührt. Es wurde abgekühlt, mit 1 M wässriger Salzsäure versetzt, 10 min bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Gradient 0.05% Ameisensäure in Wasser /20-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 11.3 mg (14% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 504$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.47 (s, 6 H) 1.97 (quin, 2 H), 2.36 (t, 2 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H, überlagert von Wasser Signal), 4.61 (s, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 7.11 - 7.32 (m, 3 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 8.53 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 11.71 (br.s, 1 H).

15 **Beispiel 55**

N-({2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}methyl)cyclopropansulfonamid



Unter Argonatmosphäre wurden 80 mg (0.16 mmol) Beispiel 45 in 1 ml Dichlormethan und 1 ml DMF mit 62 μ l (0.36 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 18 μ l (0.180 mmol) Cyclopropansulfonylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im

5 Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Gradient 0.05% Ameisensäure in Wasser /20-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 52.5 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 540(M+H)^+$

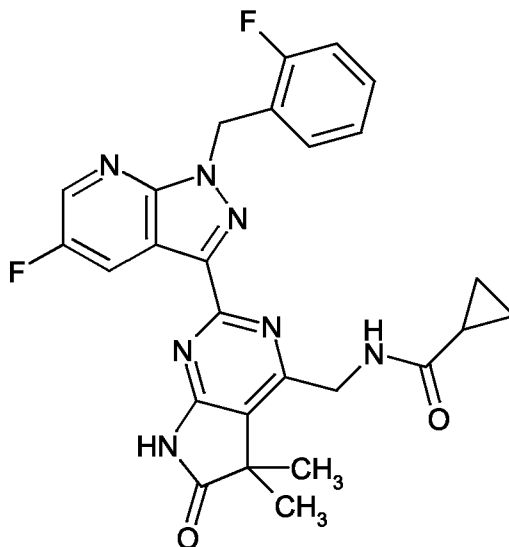
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.73 - 0.84 (m, 2 H), 0.84 - 0.94 (m, 2 H), 1.43 (s, 6 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 4.38 (d, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 7.11 - 7.30 (m, 3 H), 7.32 - 7.43 (m, 1 H), 7.99 (t,

10 1 H), 8.74 (dd, 1 H), 8.97 (dd, 1 H), 11.69 (s, 1 H).

Beispiel 56

N-({2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}methyl)cyclopropancarboxamid

- 228 -



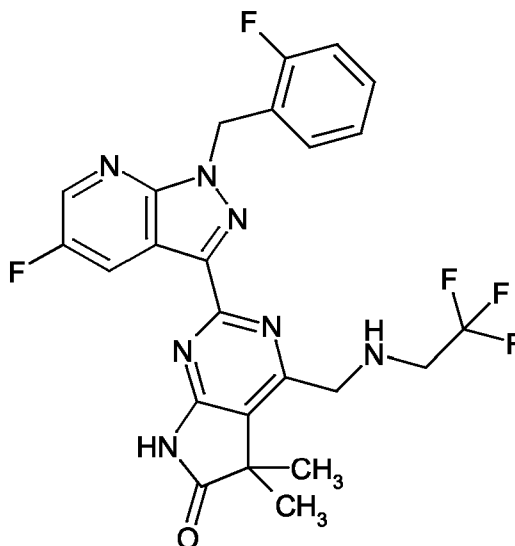
80 mg (0.16 mmol) Beispiel 44 wurden in Analogie zu Beispiel 55 mit 16 μ l (0.18 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid umgesetzt. Erhalten wurden 61.8 mg (76% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 540$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.62 - 0.81 (m, 4 H), 1.42 (s, 6 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 7.10 - 7.29 (m, 3 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 8.68 - 8.79 (m, 2 H), 8.86 (t, 1 H), 11.65 (s, 1 H).

Beispiel 57

- 10 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]methyl}-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



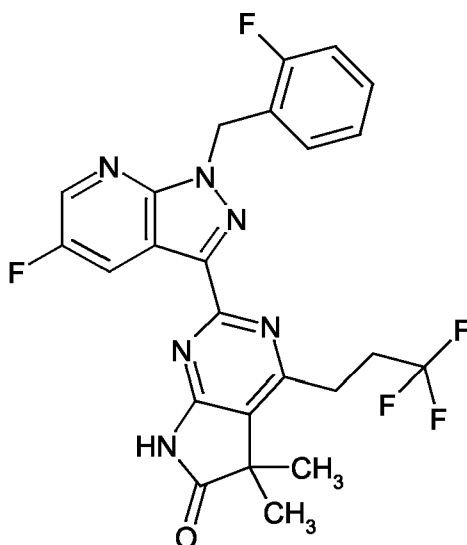
Unter Argonatmosphäre wurden 50 mg (0.04 mmol) Beispiel 45 in 2 ml DMF vorgelegt und 17 μ l (0.10 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 9 μ l (0.06 mmol) 2,2,2-Trifluorethyltrichlormethansulfonat zugegeben. Nach einer Nacht Rühren bei Raumtemperatur wurde über das Wochenende bei Raumtemperatur belassen und dann mittels präparativer HPLC (Gradient 0.05% Ameisensäure in Wasser /20-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 15 mg (67% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 518$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 6 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 3.38 - 3.53 (m, 2 H), 4.00 (d, 2 H), 5.86 (s, 2 H), 7.10 - 7.30 (m, 3 H), 7.31 - 7.43 (m, 1 H), 8.69 - 8.82 (m, 2 H), 11.65 (s, 1 H).

10 Beispiel 58

2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluorpropyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



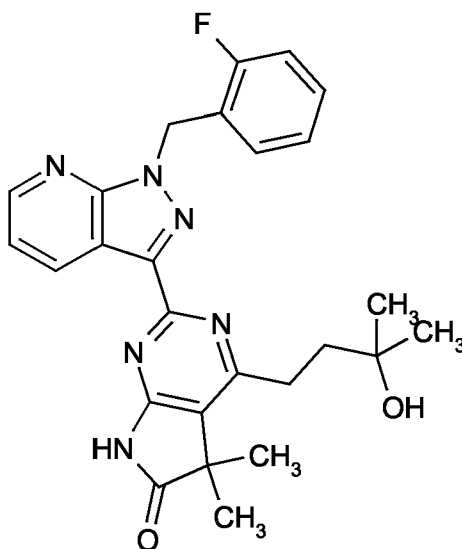
Unter Argon wurden zu 153.3 mg (0.29 mmol) 2-[5-Fluor-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-iod-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on (beschrieben in WO2012/004258, Bsp. 56A) und PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ in 6 ml Dioxan 2.84 ml (2.30 mmol) der 0.81 molaren Lösung von Beispiel 73A getropft. Nach 3 h Rühren in der Mikrowelle bei 120°C wurden 18.8 mg (0.02 mmol) PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ und 2.84 ml (2.30 mmol) der 0.81 molaren Lösung von Beispiel 73A nachgegeben. Nach weiteren 3 h Rühren bei 120°C in der Mikrowelle wurde mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurde im Vakuum eingengt und mittels präparativer HPLC (Gradient 0.1% Ameisensäure in Wasser /5-95% Acetonitril) gereinigt. Erhalten wurden 32.8 mg (22% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.26$ min; MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 6 H), 2.83 - 2.98 (m, 2 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 5.87 (s, 2 H), 7.10 - 7.29 (m, 3 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 11.68 (s, 1 H).

5 **Beispiel 59**

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



10

39,9 mg (0.07 mmol) Beispiel 92A wurden in 0.97 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.39 ml TFA versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt, 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7-(hydroxymethyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on, wurde im LC-MS nachgewiesen:

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min; MS (ESIpos): $m/z = 505$ ($M+H$)⁺.

Der Rückstand wurde in 2 ml Dioxan gelöst und mit 2 ml 0.5 M wässriger Salzsäure 1 d bei Raumtemperatur und 5 h unter Rückfluß gerührt. Es wurde mit Acetonitril verdünnt und durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.

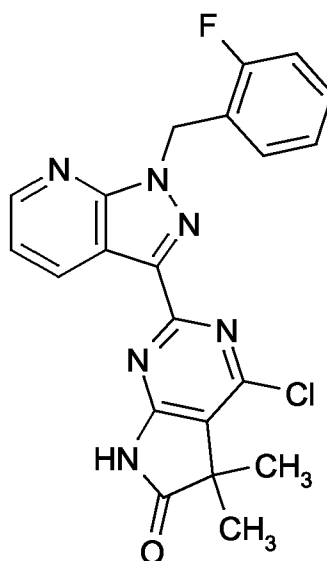
20 Ausbeute: 3.1 mg (9% d. Th.) + 6.8% Mischfraktion (15% d. Th., Reinheit: 80.5%)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 2.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.22 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 2.77 - 2.87 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.09 - 7.27 (m, 3H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.55 (s, 1H).

5 Beispiel 60

4-Chlor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



- 10 6.4 g (15.83 mmol) Beispiel 93A (2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-hydroxy-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on) wurden in 50 ml Phosphoroxychlorid 4 h bei 105°C Badtemperatur gerührt. Dann wurde das Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand unter externer Kühlung mit Eiswasser mit festem Eis verrieben. Es wurde bei RT stehen gelassen bis das Eis geschmolzen war, der gebildete Niederschlag abfiltriert,
- 15 mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

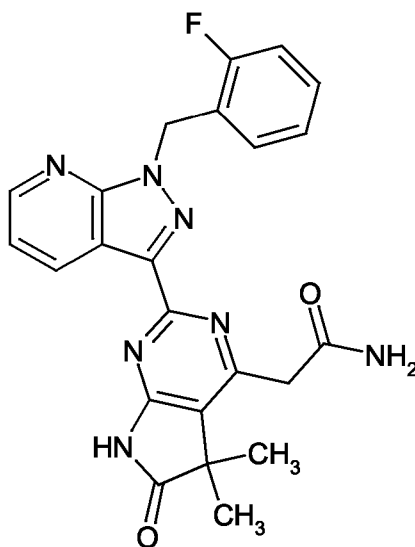
Ausbeute: 5.57 g (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 423$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 7.12 - 7.28 (m, 3H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H), 11.97 (br. s, 1H).

Beispiel 61

- 5 2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}acetamid



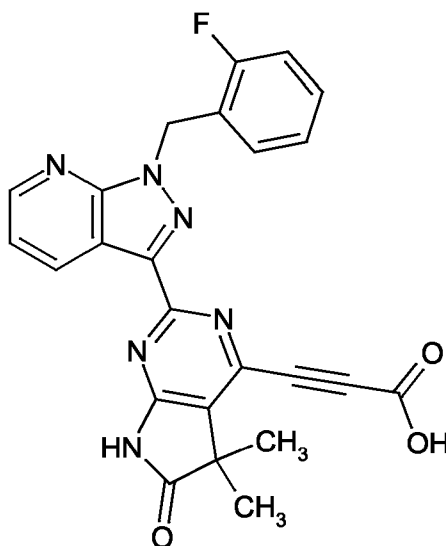
- 40 mg (0.065 mmol) Beispiel 95A wurde in 2.6 ml Trifluoressigsäure gelöst, mit 35 µl (0.207 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt und 15 min bei 120°C in der Mikrowelle gerührt. Es wurden 70 µl (0.414 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben und nochmals 15 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mittels präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 13.2 mg (46% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): Rt = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.09 - 7.27 (m, 4H), 7.31 - 7.47 (m, 2H), 7.64 (br. s., 1H), 8.61 - 8.71 (m, 1H), 8.97 (dd, 1H), 11.63 (s, 1H).

Beispiel 62

3-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}prop-2-ensäure



12.9 mg (0.025 mmol) Beispiel 62 wurden in 1.3 ml Dichlormethan und 0.3 ml TFA 3 d bei RT
 5 gerührt. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 1.3 mg (11% d. Th.)

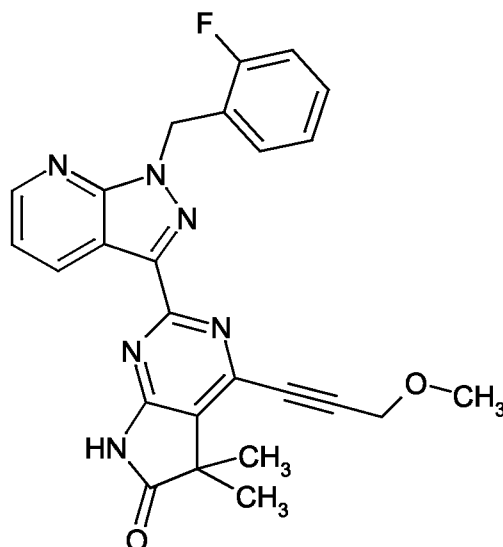
LC-MS (Methode 1): Rt = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 457 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.47 (s, 6H), 5.87 (s, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.19 -
 10 7.27 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 11.81 (s, 1H).

Beispiel 63

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-methoxyprop-1-in-1-yl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

- 234 -

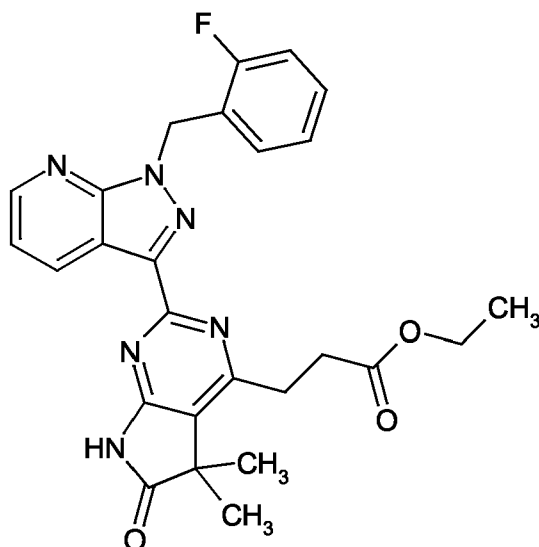


- Unter Argon wurden 1 g (1.23 mmol, Reinheit 63%) Beispiel 47A und 0.29 ml (3.68 mmol) 3-Methoxyprop-1-in in 19 ml THF vorgelegt und mit 0.52 ml (3.68 mmol) Diisopropylamin, 69.99 mg (0.37 mmol) Kupfer(I)iodid und 171.96 mg (0.25 mmol) Dichlorobis(tri-phenylphosphin)palladium(II) versetzt. Nach 2 Tagen Rühren unter Rückfluss wurde im Vakuum eingeeengt, in Dimethylsulfoxid gelöst, filtriert und mittels präparativer HPLC (Acetonitril:Wasser mit 0.1% Ameisensäure - Gradient) getrennt. Man erhielt 380 mg (47 % d. Th., Reinheit 69%) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

10 **Beispiel 64**

Ethyl-3-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}propanoat



Unter Argon wurden 143 mg (0.30 mmol) Beispiel 53 in 8 ml Essigsäureethylester gelöst und mit 25 mg 10% Palladium auf Kohle bei Normaldruck über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde über Kieselgel abfiltriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.

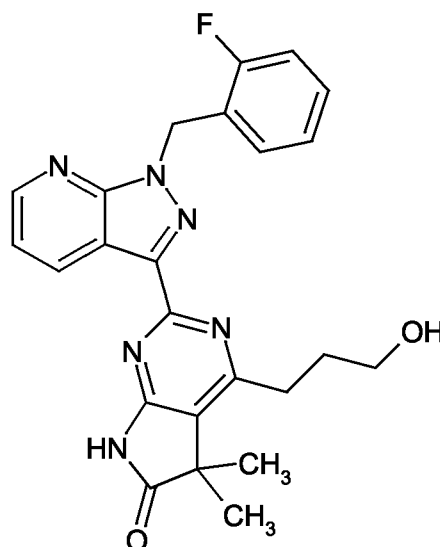
Ausbeute: 39 mg (27% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.07 (t, 3H), 1.42 (s, 6H), 2.93 - 3.01 (m, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.10 - 7.27 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 11.60 (s, 1H).

Beispiel 65

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4-(3-hydroxypropyl)-5,5-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on



Zu einer Lösung von 33 mg (0.07 mmol) Beispiel 64 in 0.7 ml wasserfreiem THF wurden bei 0°C unter Rühren 0.27 ml (0.27 mmol) einer 1 M Lösung von Lithium-triethylborhydrid in THF getropft. Nach 10 min wurde die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Methanol und 5 M Ameisensäure zugesetzt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Gradient: 0.1% Ameisensäure in Wasser / 5-95% Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 14.5 mg (48% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 447$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 (s, 6H), 1.92 - 2.05 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 4.63 (br. s., 1H), 5.86 (s, 2H), 7.09 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.91 (dd, 1H), 11.57 (s, 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

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

B-1. Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro*

- 5 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1.5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, Carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung gebracht (jeweils mM): Natriumchlorid: 119; Kaliumchlorid: 4.8; Calciumchlorid-Dihydrat: 1; Magnesiumsulfat-Heptahydrat: 1.4; Kaliumdihydrogenphosphat: 1.2; Natriumhydrogencarbonat: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert.

- 15 Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀-Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.

- 20 Repräsentative IC₅₀-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 1) wiedergegeben:

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	37
3	266
4	215
5	137

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
5-1	321
5-2	661
6	246
7	41

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
7-1	59
7-2	185
9	198
10	276
11	237
12	677
13	1590
14	420
15	738
16	617
17	2380
18	836
20	345
28	209
29	779
30	415
31	309

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
32	244
34	218
35	496
36	218
37	1430
38	91
39	225
40	227
41	4210
42	728
43	968
44	501
46	71
51	413
57	422
58	9800

B-2. Wirkung an rekombinanter Guanylatcyclase-Reporterzelllinie

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

Repräsentative Werte (MEC = minimal effektive Konzentration) für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 2) wiedergegeben:

Tabelle 2:

Beispiel Nr.	MEC [nM]
1	30
2	300
3	30
4	100
5	100
5-1	100
5-2	300
6	100
7	30
7-1	100
7-2	100
8	3000
9	30
10	300
11	300
12	100
13	100
14	300

Beispiel Nr.	MEC [nM]
15	10
16	30
17	100
18	100
19	1000
20	100
21	30
22	100
23	30
24	30
25	100
26	300
27	300
28	30
29	100
30	100
31	100
32	100

Beispiel Nr.	MEC [nM]
33	10
34	30
35	30
36	100
37	1000
38	30
39	30
40	30
41	300
42	10
43	100
44	30
46	100
49	300

Beispiel Nr.	MEC [nM]
50	300
51	30
52	1000
53	100
54	100
55	30
56	30
57	30
58	300
59	300
60	300
61	30
62	30

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

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

Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

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

– Datenakquisitionscomputer

verbunden sind.

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

5 Tiermaterial

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

10 National Institutes of Health abgegeben.

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

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

15 Senderimplantation

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

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

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

Substanzen und Lösungen

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

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

Versuchsablauf

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

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

- Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten Ordner der die Versuchsnummer trägt.
- 15

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen:

- Systolischer Blutdruck (SBP)
- Diastolischer Blutdruck (DBP)
- Arterieller Mitteldruck (MAP)
- 20 – Herzfrequenz (HR)
- Aktivität (ACT).

- Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind der umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma
- 25 (DSI) zu entnehmen.

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

Auswertung

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

- Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern sortiert in Ordnern abgelegt.
- 10

15 Literatur

- Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994
- 20

B-4. Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe

- Die pharmakokinetischen Parameter der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in männlichen CD-1-Mäusen, männlichen Wistar-Kyoto-Ratten und weiblichen Beagle-Hunden bestimmt. Die intravenöse Gabe erfolgt bei Mäusen und Ratten mittels einer speziesspezifischen Plasma/DMSO-Formulierung und bei Hunden mittels einer Wasser/PEG400/Ethanol-Formulierung. Die orale Gabe der gelösten Substanz mittels Schlundsonde wird in allen Spezies basierend auf einer Wasser/PEG400/Ethanol-Formulierung durchgeführt. Den Ratten wird zur vereinfachten Blutabnahme vor der Substanzgabe ein Silikonkatheter in die rechte *Vena jugularis externa* gelegt. Die Operation erfolgt mindestens einen Tag vor dem Versuch unter Isofluran-Narkose und unter Gabe eines Analgetikums (Atropin/Rimadyl (3/1) 0.1 mL s.c.). Die Blutabnahme (in der Regel mehr als 10 Zeitpunkte) erfolgt
- 25
- 30

in einem Zeitfenster, welches terminale Zeitpunkte von mindestens 24 bis maximal 72 Stunden nach Substanzgabe beinhaltet. Das Blut wird bei der Entnahme in heparinisierte Röhrchen geleitet. So dann wird mittels Zentrifugation das Blutplasma gewonnen und gegebenenfalls bis zur weiteren Bearbeitung bei -20°C gelagert.

- 5 Den Proben der erfindungsgemäßen Verbindungen, Kalibrierproben und Qualifier wird ein interner Standard zugesetzt (dies kann auch eine chemisch nicht verwandte Substanz sein) und es folgt eine Proteinfällung mittels Acetonitril im Überschuss. Nach Zugabe einer Puffer-Lösung, die an die LC-Bedingungen angepasst ist, und folgendem Vortexen wird bei 1000 g zentrifugiert. Der Überstand wird mittels LC-MS/MS unter Verwendung von C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-
- 10 Gemischen vermessen. Die Quantifizierung der Substanzen erfolgt anhand der Peakhöhen oder -flächen aus extrahierten Ionenchromatogrammen spezifischer selected ion monitoring-Experimente.

Aus den ermittelten Plasmakonzentration-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen wie AUC, $C_{\max}$, $t_{1/2}$ (terminale Halbwertszeit), MRT (Mean Residence Time) und CL (Clearance) mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

- 15 Da die Substanzquantifizierung in Plasma durchgeführt wird, muss die Blut/Plasma-Verteilung der Substanz bestimmt werden, um die pharmakokinetischen Parameter entsprechend anpassen zu können. Dazu wird eine definierte Menge Substanz in heparinisiertem Vollblut der entsprechenden Spezies für 20 min im Taumelrollenmischer inkubiert. Nach Zentrifugation bei 1000g wird die Konzentration im Plasma gemessen (mittels LC-MS/MS; s.o.) und durch Quotientenbildung der
- 20 $C_{\text{Blut}}/C_{\text{Plasma}}$ -Wert ermittelt.

B-5. Metabolismus-Untersuchung

- Zur Bestimmung des Metabolismus-Profiles der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese mit rekombinanten humanen Cytochrom P450 (CYP) Enzymen, Lebermikrosomen oder mit primären frischen Hepatozyten verschiedener Tierspezies (z.B. Ratte, Hund) als auch humanen Ursprungs
- 25 inkubiert, um Informationen über einen möglichst kompletten hepatischen Phase I- und Phase II-Metabolismus sowie über die am Metabolismus beteiligten Enzyme zu erhalten und zu vergleichen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einer Konzentration von etwa 0.1-10 μM inkubiert. Dazu wurden Stammlösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Konzentration von 0.01-1 mM in Acetonitril hergestellt, und dann mit einer 1:100 Verdünnung in
- 30 den Inkubationsansatz pipettiert. Die Lebermikrosomen und rekombinanten Enzyme wurden in 50 mM Kaliumphosphatpuffer pH 7.4 mit und ohne NADPH-generierendem System, bestehend aus 1 mM NADP^+ , 10 mM Glucose-6-phosphat und 1 Unit Glucose-6-phosphat Dehydrogenase, bei 37°C

inkubiert. Primäre Hepatozyten wurden in Suspension in Williams E Medium ebenfalls bei 37°C inkubiert. Nach einer Inkubationszeit von 0 - 4h wurden die Inkubationsansätze mit Acetonitril abgestoppt (Endkonzentration ca. 30%) und das Protein bei ca. 15000 x g abzentrifugiert. Die so abgestoppten Proben wurden entweder direkt analysiert oder bis zur Analyse bei -20°C gelagert.

- 5 Die Analyse erfolgt mittels Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie mit Ultraviolett- und massenspektrometrischer Detektion (HPLC-UV-MS/MS). Dazu werden die Überstände der Inkubationsproben mit geeigneten C18-reversed-phase-Säulen und variablen Eluenten-Gemischen aus Acetonitril und 10 mM wässriger Ammoniumformiat-Lösung oder 0.05 % Ameisensäure chromatographiert. Die UV-Chromatogramme in Verbindung mit massenspektrometrischen Daten
10 dienen zur Identifizierung, Strukturaufklärung und quantitativen Abschätzung der Metabolite, und der quantitativen metabolischen Abnahme der erfindungsgemäßen Verbindung in den Inkubationsansätzen.

B-6. Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE 5)

- PDE 5-Präparationen werden aus humanen Plättchen durch Aufschluss (Microfluidizer®, 800 bar, 3
15 Passagen), gefolgt von Zentrifugation (75000 g, 60 min, 4°C) und Ionenaustauscher-Chromatographie des Überstandes auf einer Mono Q 10/10 Säule (linearer Natriumchlorid-Gradient, Elution mit einer 0.2-0.3M Lösung von Natriumchlorid in Puffer (20 mM Hepes pH 7.2, 2 mM Magnesiumchlorid) gewonnen. Fraktionen, die PDE 5 Aktivität aufweisen, werden vereinigt (PDE 5-Präparat) und bei -80°C gelagert.
- 20 Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer in vitro Wirkung an humaner PDE 5 in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen (1:3) von 200 µM bis 0.091 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.0018 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate-96 /200W; Perkin Elmer) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben
25 beschriebenen PDE 5-Präparats hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 5 Präparats wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 100; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/Salzsäure pH 7.5, 8.3 mM Magnesiumchlorid, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat [8-³H] cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat (1 µCi/µL; Perin Elmer) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/Salzsäure pH
30 7.5, 8.3 mM Magnesiumchlorid, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension von 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity

- Beads in Wasser (Phosphodiesterase beads für SPA Assays, RPNQ 0150, Perkin Elmer) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationszähler (Perkin Elmer) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen
- 5 Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale PDE 5-Inhibition bestimmt.

Repräsentative Werte IC₅₀-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 3) wiedergegeben:

Tabelle 3:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	1200
2	490
3	2400
4	1300
5	260
5-1	350
5-2	250
6	1100
7	340
7-1	200
7-2	350
8	150
9	2000
10	15
11	250

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
12	580
13	660
14	2000
15	40
16	410
17	260
18	150
19	38
20	920
21	22
22	130
23	140
24	48
25	1500
26	3400

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
27	215
28	310
29	420
30	130
31	260
32	110
33	870
34	1200
35	120
36	1100
37	500
38	690
39	240
40	250
41	1600

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
42	1300
43	1750
44	870
46	120
49	4000
51	140
52	3900
53	41
54	145
55	190
56	570
57	320
58	660
61	15

B-7. Bestimmung der Organ-protectiven Wirkungen im Langzeitversuch an Ratten.

Die Organ-protectiven Wirkungen der sGC Stimulatoren wurden in einem therapeutisch relevanten „low nitric oxide (NO) / high renin“ Hypertoniemodell an der Ratten gezeigt. Die Studie wurde in

5 Anlehnung an die kürzlich erschienene Publikation durchgeführt (Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hoher B, Stasch JP. NO-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low- and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675). Dabei wurden Renin-transgene Ratten (TGR(mRen2)27), denen der NO-Synthase-Inhibitor L-NAME über das Trinkwasser

verabreicht wurde, gleichzeitig mit einem sGC Stimulator oder Vehikel über mehrere Wochen behandelt. Haemodynamische und renale Parameter wurden während des Behandlungszeitraums bestimmt. Am Ende der Langzeitstudie wurde die Organprotektion (Niere, Lunge, Herz, Aorta) durch histopathologische Untersuchungen, Biomarker, Expressionsanalysen und kardiovaskuläre

5 P l a s m a p a r a m e t e r g e z e i g t .

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 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.

10 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

15 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.

20 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

25 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.

5 Herstellung:

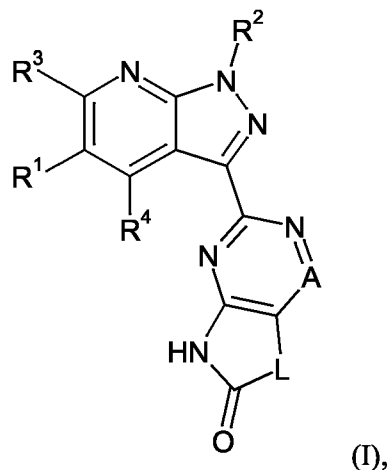
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 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)



in welcher

- 5 A für Stickstoff oder CR⁵ steht,
- wobei
- R⁵ für Wasserstoff, Deuterium, Chlor, Iod, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

- 10 worin (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und C-gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Cyano, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl und -(C=O)-NR²¹R²² substituiert sein können,

worin

(C₁-C₆)-Alkyl mit einer Gruppe -NR¹³R¹⁴ substituiert sein kann,

worin

- 20 R¹³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

R^{14} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, $-(C=O)-R^{15}$ oder $-S(O)_2-R^{16}$ steht,

worin

5 (C_1-C_4) -Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{15} für (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl steht,

R^{16} für (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl steht,

oder

10 R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 7-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Oxo substituiert sein kann,

15

und worin

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

R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

worin (C_1-C_4) -Alkyl seinerseits jeweils substituiert sein kann mit Hydroxy oder Fluor,

20

oder

R^{21} und R^{22} zusammen mit dem Atom, an das sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,

25

wobei

- #¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,
- #² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,
- m für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Amino steht,
- 5 worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und Amino substituiert sein kann,
- 10 R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Cyano, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder eine Gruppe der Formel -M-R¹² steht,
- 15 worin (C₁-C₆)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,
- worin (C₁-C₄)-Alkoxy mit Phenyl substituiert sein kann,
- und worin
- M für eine Bindung oder (C₁-C₄)-Alkandiyl steht,
- 20 R¹² für -(C=O)-R⁸, -(C=O)-NR⁸R⁹, -C(=S)-NR⁸R⁹, -NR⁸-(C=O)-R¹¹, -NR⁸-(C=O)-OR¹¹, -NR⁸-(C=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-SO₂-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-SO₂-R¹¹, -S(O)_s-R¹¹, -SO₂-NR⁸R⁹, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,
- worin
- 25 r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- s die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen,

5 oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

10 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus
seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig
voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano,
Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-
C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-
carbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und
15 Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann.

oder

R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,

20 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus
seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig
voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano,
Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-
C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-
25 carbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und
Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht,

oder

- 5 R⁸ und R¹¹ bilden zusammen mit dem/den Atom/-en, an die sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus,
- 10 worin der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Amino, Mono-(C₁-C₆)-alkylamino und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein kann,
- und
- 15 worin 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ihrerseits mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thiooxo und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,
- und
- 20 worin die zuvor genannten (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₆)-Alkyl-, (C₃-C₈)-Cycloalkyl- und 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl-Gruppen, sofern nicht anders angegeben, jeweils unabhängig voneinander weiterhin mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy,
- 25 (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Phenyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können,
- oder
- 30 R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine (C₂-C₄)-Alkenyl-Gruppe, eine Oxo-Gruppe, einen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus und der 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

5 R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Hydroxy steht,

R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Halogen steht,

10 R² für Benzyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,

wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

15 R³ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R⁴ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Difluormethyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

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

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

A für Stickstoff oder CR⁵ steht,

wobei

25 R⁵ für Wasserstoff, Deuterium, Chlor, Iod, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl, Pyrazol-3-yl, Pyrazol-4-yl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,

worin (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl, Allyl, Ethinyl, Phenyl, Pyrazol-3-yl, Pyrazol-4-yl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl und

5 Pyridyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Hydroxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl und -(C=O)-NR²¹R²² substituiert sein können,

worin

(C₁-C₆)-Alkyl mit einer Gruppe -NR¹³ R¹⁴ substituiert sein kann,

worin

R¹³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

10 worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

R¹⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, -(C=O)-R¹⁵ oder -S(O)₂-R¹⁶ steht,

worin

(C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

15 und worin

R¹⁵ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

R¹⁶ für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl steht,

oder

20 R¹³ und R¹⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 4- bis 6-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann,

25 und worin

- R^{21} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R^{22} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- worin (C₁-C₄)-Alkyl seinerseits jeweils substituiert sein kann mit Hydroxy oder Fluor,
- 5 oder
- R^{21} und R^{22} zusammen mit dem Atom, an das sie jeweils gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,
- L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,
- wobei
- 10 $\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,
- $\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,
- m für eine Zahl 0 oder 1 steht,
- R^{6A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,
- 15 R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel -M-R^{12} steht,
- worin (C₁-C₄)-Alkyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy,
- 20 substituiert sein kann,
- worin (C₁-C₄)-Alkoxy mit Phenyl substituiert sein kann,
- und worin
- M für eine Bindung, Methylen, Ethan-1,2-diyl oder Propan-1,3-diyl steht,
- 25 R^{12} für -(C=O)-R^8 , $\text{-(C=O)-R}^8\text{R}^9$, $\text{-C(=S)-NR}^8\text{R}^9$, $\text{-NR}^8\text{-(C=O)-OR}^{11}$, $\text{-NR}^8\text{-(C=O)-NR}^9\text{R}^{10}$, Oxadiazolonyl,

Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin

5

r die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Oxetanyl, Azetidiny, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Phenyl, Pyrazolyl oder Pyridyl stehen,

15

worin Methyl, Ethyl und iso-Propyl weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Amino substituiert sein können,

20

R¹¹ für Methyl, Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl steht,

und

25

worin Oxadiazolonyl, Oxadiazolthionyl, Phenyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

30

oder

- R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,
- 5 worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein können,
- R^{7A} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl oder Hydroxy steht,
- 10 R^{7B} für Wasserstoff, Fluor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht,
- R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^2 für Benzyl 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,
- 15 wobei Benzyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl oder Methoxy substituiert ist,
- R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,
- R^4 für Wasserstoff steht,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.
- 20 3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher
- A für Stickstoff oder CR⁵ steht,
- wobei
- R^5 für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl, Ethinyl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,
- 25 worin (C₁-C₆)-Alkyl, Vinyl und Ethinyl mit 1 Substituenten Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyclopropyl oder -(C=O)-NR²¹R²² substituiert sein können,

- worin Pyridyl mit 1 Substituenten Methoxy substituiert sein kann,
- worin 1,3-Thiazol-5-yl und 1,3,4-Thiadiazol-5-yl unabhängig voneinander mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Ethyl substituiert sein können,
- 5 worin Pyrrol-5-yl mit Methyl und Cyano substituiert sein kann,
- und worin
- R^{21} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,
- R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,
- oder
- 10 für eine Gruppe $-CH_2-NR^{13}R^{14}$ oder $-CH_2-CH_2-NR^{13}R^{14}$ steht,
- worin
- R^{13} für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,
- R^{14} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, $-(C=O)-R^{15}$ oder $-S(O)_2-R^{16}$ steht,
- worin
- 15 Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,
- und worin
- R^{15} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,
- R^{16} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,
- oder
- 20 R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,
- worin der 5- oder 6-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,
- L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,

wobei

#¹ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

#² für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

5 R^{6A} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluoreth-1-yl, Methyl, Ethyl, Allyl, But-3-en-1-yl, oder eine Gruppe der Formel -M-R¹² steht,

10 worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Methoxy und Ethoxy mit Phenyl substituiert sein können,

und worin

15 M für eine Bindung steht,

R¹² für -(C=O)_r-NR⁸R⁹ oder 1,3,4-Thiadiazol-5-yl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

20 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

worin 1,3,4-Thiadiazol-5-yl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Methyl oder Ethyl substituiert sein kann,

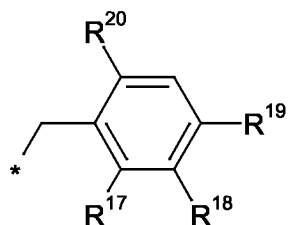
25 oder

R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- oder Tetrahydropyranyl-Ring bilden,

5 worin der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Azetidiny-, Tetrahydrofuranyl-, Pyrrolidiny- und Tetrahydropyranyl-Ring mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor und Methyl substituiert sein kann,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

15 R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

und

20 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,

oder

R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

5 A für Stickstoff oder CR^5 steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Ethinyl, Pyrazol-5-yl, Pyrrol-5-yl, 1,3-Thiazol-5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl oder Pyridyl steht,

10 worin Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl und Ethinyl mit 1 Substituenten Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyclopropyl oder $-(C=O)-NR^{21}R^{22}$ substituiert können,

worin Pyridyl mit 1 Substituenten Methoxy substituiert sein kann,

15 worin 1,3-Thiazol-5-yl und 1,3,4-Thiadiazol-5-yl unabhängig voneinander mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Methyl und Ethyl substituiert sein können,

worin Pyrrol-5-yl mit Methyl und Cyano substituiert sein kann,

und worin

R^{21} für Wasserstoff steht,

R^{22} für Wasserstoff steht,

20 oder

für eine Gruppe $-CH_2-NR^{13}R^{14}$ oder $-CH_2-CH_2-NR^{13}R^{14}$ steht,

worin

R^{13} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{14} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, $-(C=O)-R^{15}$ oder $-S(O)_2-R^{16}$ steht,

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{15} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

5 R^{16} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10 worin der 5-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

15 m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluoreth-1-yl, Methyl, Ethyl, Allyl, But-3-en-1-yl oder eine Gruppe der Formel -M-R^{12} steht,

20 worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Ethoxy substituiert sein können,

worin Methoxy und Ethoxy mit Phenyl substituiert sein können,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{12} für $-(C=O)_r-NR^8R^9$ oder Thiadiazolyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

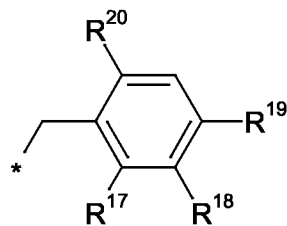
5 R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

oder

R^{6A} und R^{6B} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclobutyl- oder Cyclopentyl-Ring bilden,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

15 R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

20 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,

und

mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,

oder

R^2 für 3,3,3-Trifluorprop-1-yl oder 3,3,4,4,4-Pentafluorbut-1-yl steht,

5 R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, in welcher

A für Stickstoff oder CR^5 steht,

10 wobei

R^5 für Methyl oder Pyrazol-5-yl steht,

worin Methyl mit einer Gruppe $-NR^{13}R^{14}$ substituiert ist,

worin

R^{13} für Wasserstoff steht,

15 R^{14} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder $-S(O)_2R^{16}$ steht,

worin

Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten Fluor substituiert sein kann,

und worin

R^{16} für Methyl oder Cyclopropyl steht,

20 oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoff-atom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

worin der 5-gliedrige Heterocyclus seinerseits mit Oxo substituiert sein kann,

L für eine Gruppe $\#^1\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-(CR}^{7A}\text{R}^{7B})_m\text{-}\#^2$ steht,

wobei

5 $\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

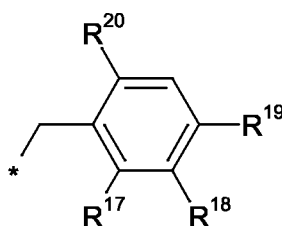
m für eine Zahl 0 steht,

R^{6A} für Methyl steht,

R^{6B} für Methyl steht,

10 R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* für die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

15 und

R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

20 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,

und

mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

5 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 in welcher

A für Stickstoff oder CR^5 steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff steht,

10 L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,

wobei

$\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

15 R^{6A} für Amino steht,

R^{6B} für Wasserstoff, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder eine Gruppe der Formel $-M-R^{12}$ steht,

20 worin Methyl und Ethyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methoxy und Ethoxy substituiert sein kann,

und worin

M für eine Bindung steht,

R^{12} für $-(C=O)_r-NR^8R^9$, Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl steht,

worin

r die Zahl 1 bedeutet,

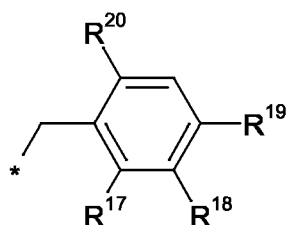
5 R^8 und R^9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Cyclopropyl stehen,

und

10 worin Phenyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl und Pyrimidinyl ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl und Cyclobutylmethyl substituiert sein können,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

15 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

20 R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,

und

5 mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

7. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 in welcher

10 A für Stickstoff oder CR^5 steht,

wobei

R^5 für Wasserstoff steht,

L für eine Gruppe $\#^1-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_m-\#^2$ steht,

wobei

15 $\#^1$ für die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe steht,

$\#^2$ für die Anknüpfstelle an den Pyrimidin- bzw. Triazinring steht,

m für eine Zahl 0 steht,

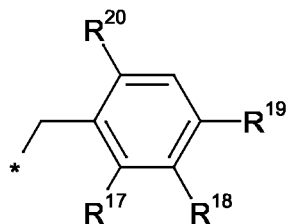
R^{6A} für Hydroxy steht,

R^{6B} für 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

20 worin (C_1-C_4) -Alkyl mit 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

R^1 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfungsstelle an das Pyrazolopyridin steht,

und

5 R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy stehen,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} von Wasserstoff verschieden sind,

10 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} Wasserstoff ist,

und

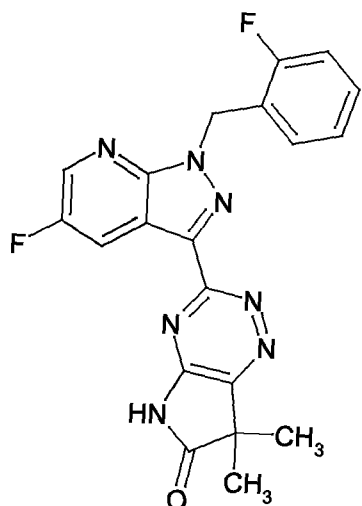
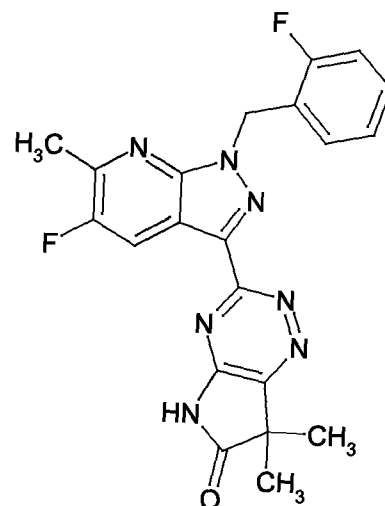
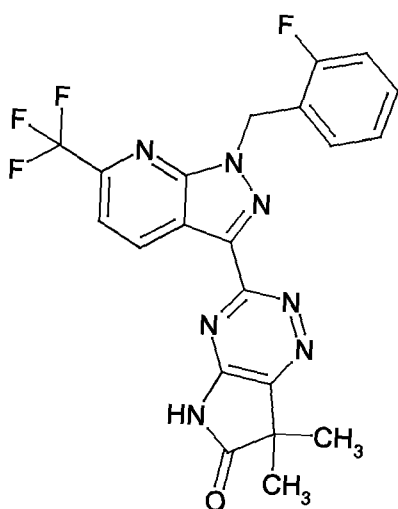
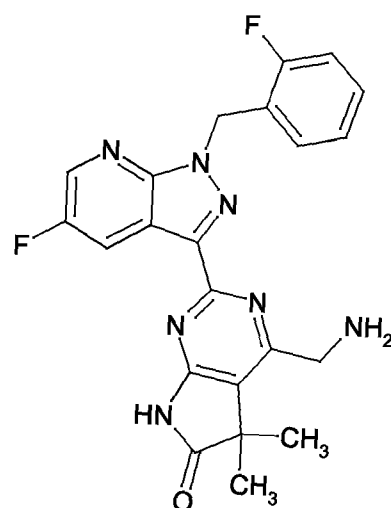
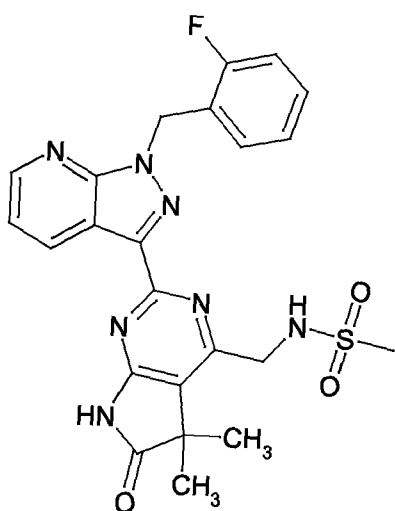
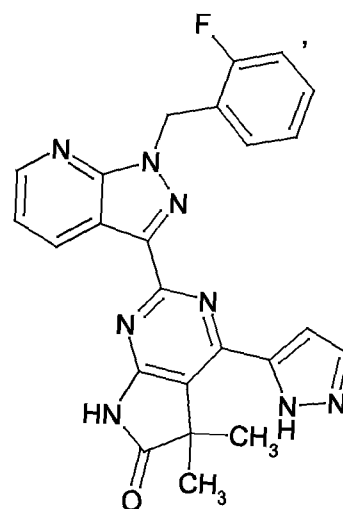
mit der Maßgabe, dass jeweils nur einer der Reste R^{17} , R^{18} , R^{19} oder R^{20} für Methyl oder Methoxy steht,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R^4 für Wasserstoff steht,

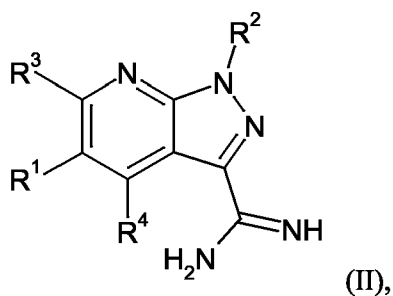
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

8. Verbindungen



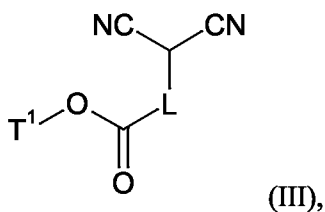
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

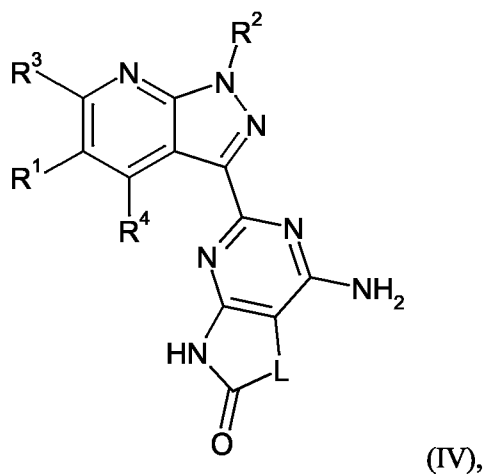
- 5 [A] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher L die oben genannte Bedeutung hat und

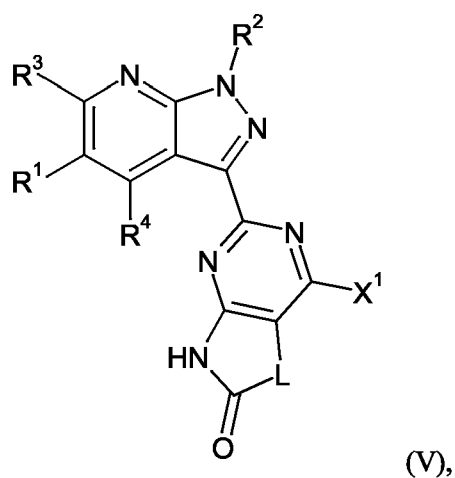
T^1 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

- 10 zu einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher L, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese dann mit iso-Pentylnitrit und einem Halogen-Äquivalent in eine Verbindung der Formel (V)

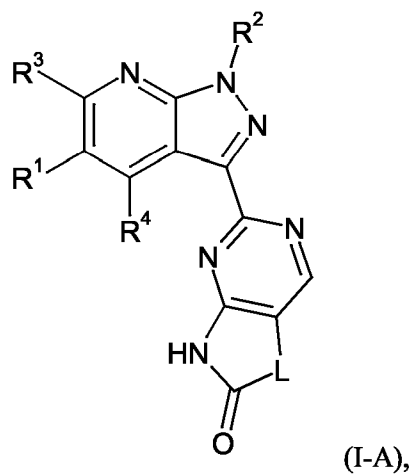


in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

5

X¹ für Chlor, Brom oder Iod steht,

überführt, und diese im Anschluss in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators zu einer Verbindung der Formel (I-A)



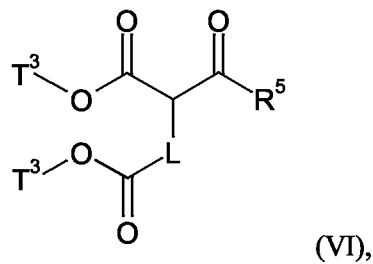
10

in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

oder

[B] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (VI)

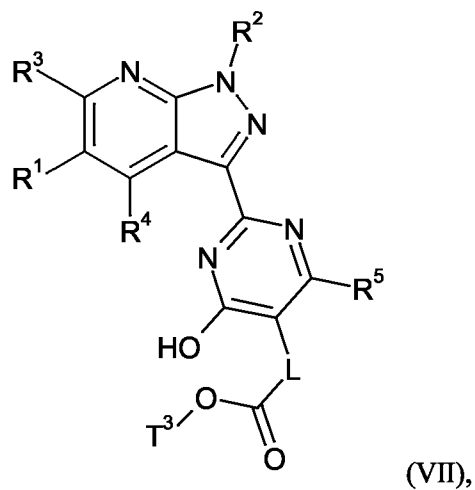
- 276 -



in welcher L und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

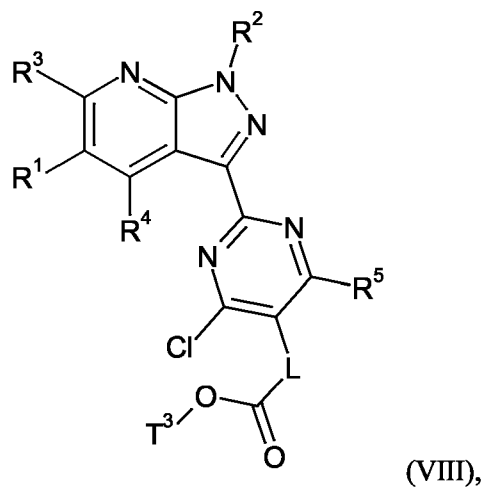
zu einer Verbindung der Formel (VII)



5

in welcher L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und T³ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

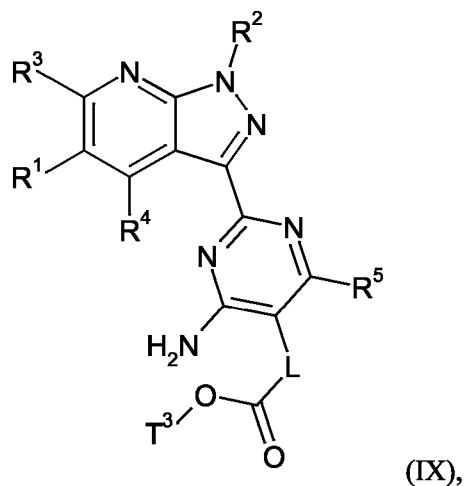
umsetzt, diese anschliessend mit Phosphorylchlorid in eine Verbindung der Formel (VIII)



10

in welcher L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

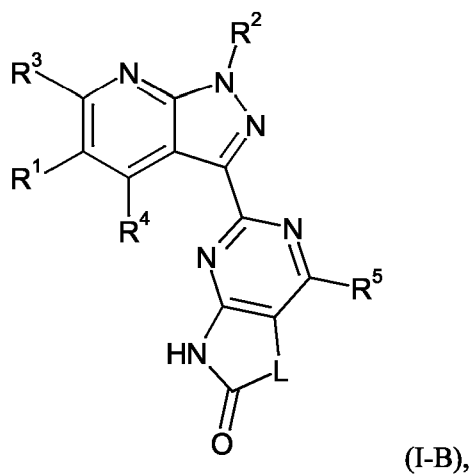
überführt, diese im Folgenden in einem inerten Lösungsmittel in eine entsprechende Azid-Verbindung überführt und diese direkt zu einer Verbindung der Formel (IX)



5

in welcher L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

reduziert, und diese dann in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (I-B)



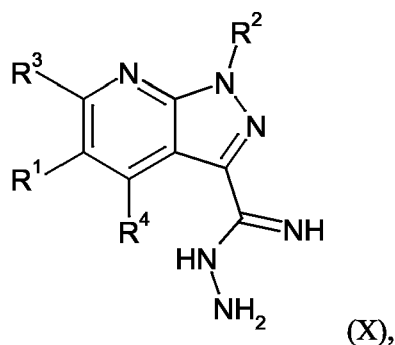
10

in welcher L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und T^3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

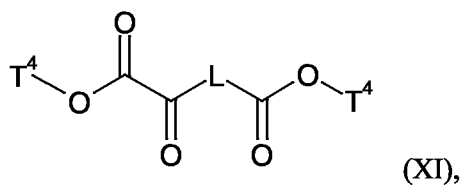
oder

[C] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit Hydrazinhydrat zu einer Verbindung der Formel (X)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben genannten Bedeutungen haben,

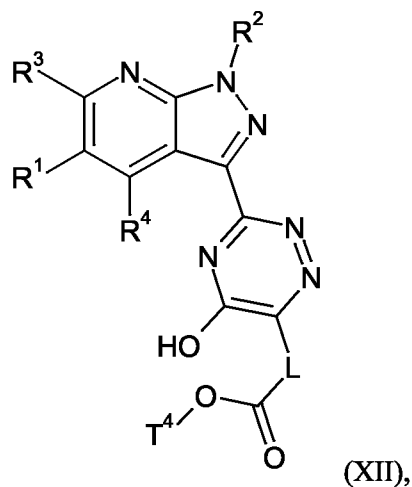
5 umsetzt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel (XI)



in welcher L die oben angegebene Bedeutung hat und

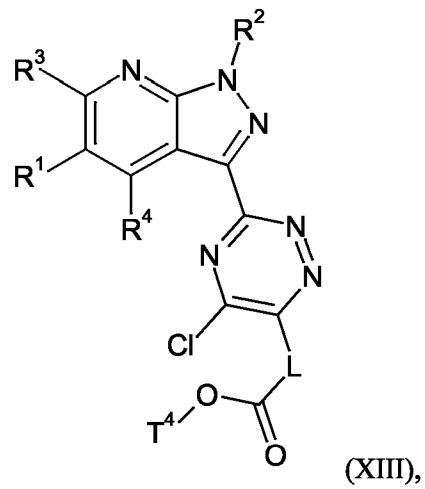
T^4 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10 zu einer Verbindung der Formel (XII)



in welcher L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und T^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

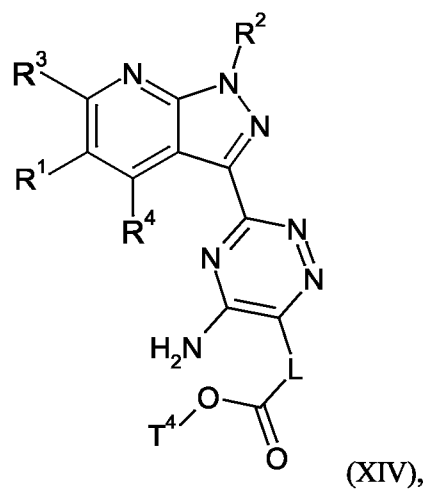
reagiert, diese anschliessend mit Phosphorylchlorid in eine Verbindung der Formel (XIII)



in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und T⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

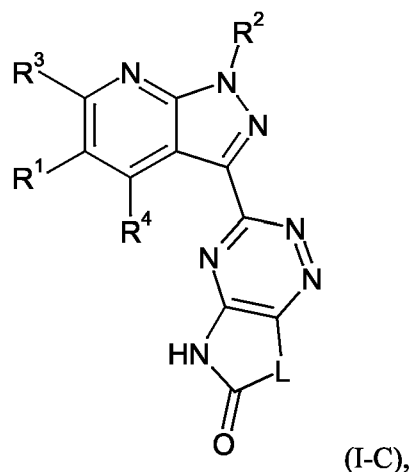
überführt, und diese direkt mit Ammoniak zu einer Verbindung der Formel (XIV)



in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und T⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10

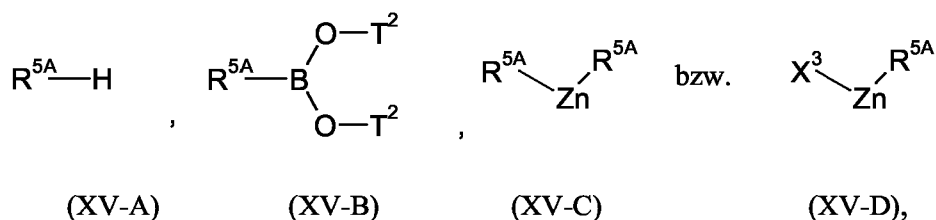
umsetzt, und schliesslich in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (I-C)



in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
cyclisiert,

oder

- 5 [D] eine Verbindung der Formel (V) in einen inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators mit einer Verbindung der Formel (XV-A), (XV-B), (XV-C) bzw. (XV-D)



in welchen

- 10 R^{5A} in (XV-A) für (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkynyl steht,
- R^{5A} in (XV-B), (XV-C) und (XV-D) für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,
- 15 worin (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-

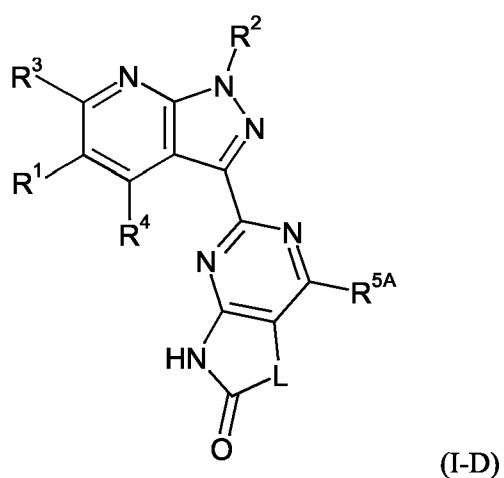
Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

T² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht, oder beide Reste R¹¹ zusammen eine -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

5 und

X³ für Brom oder Iod steht,

zu einer Verbindung der Formel (I-D)



in welcher n, L, R¹, R², R³, R⁴ und R^{5A} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

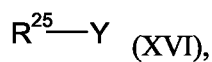
10

umsetzt,

oder

[E] eine Verbindung der Formel (V) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (XVI)

15



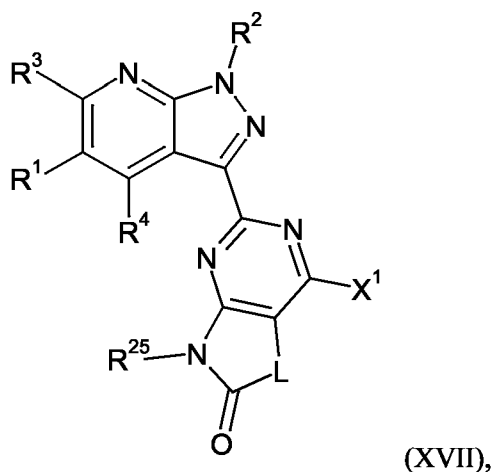
in welcher R²⁵ für 4-Methoxy-benzyl (PMB) oder Trimethylsilyl-ethyl-oxy-methyl (SEM) steht,

und

20

Y für Chlor steht,

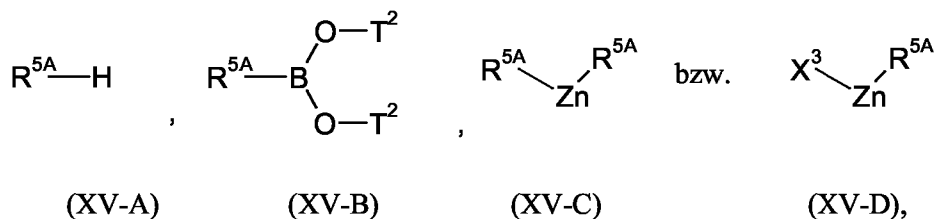
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer Verbindung der Formel (XVII)



in welcher L, R¹, R², R³, R⁴, X¹ und R²⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt, und dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators mit einer Verbindung der Formel (XV-A), (XV-B), (XV-C) bzw. (XV-D)



10

in welchen

R^{5A} in (XV-A) für (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkinyl steht,

R^{5A} in (XV-B), (XV-C) und (XV-D) für Halogen, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

15

worin (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl, Phenyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe mit Cyano, Fluor, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Cyclopropyl und Cyclobutyl substituiert sein kann,

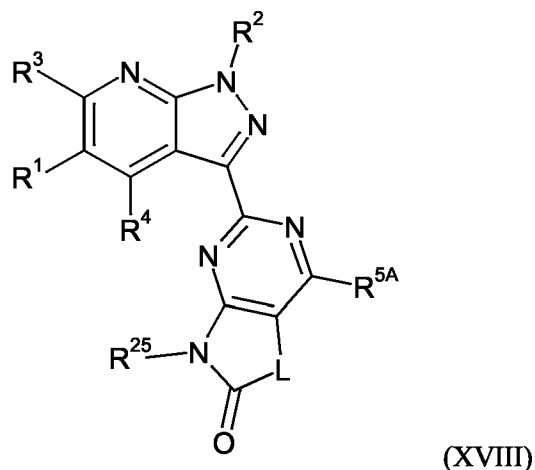
20

T² für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht, oder beide Reste R¹¹ zusammen eine -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

und

X³ für Brom oder Iod steht,

5 zu einer Verbindung der Formel (XVIII)

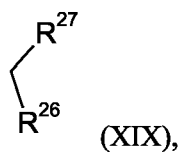


in welcher n, L, R¹, R², R³, R⁴, R^{5A} und R²⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und von dieser die PMB Schutzgruppe durch Umsetzung mit einer
 10 Mischung aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Trifluoressigsäure oder Trifluoressigsäure und Trifluormethansulfonsäure oder Cer(IV)ammoniumnitrat sowie die SEM Schutzgruppe durch Umsetzung zunächst mit Trifluoressigsäure und anschließend mit wäßriger Mineralsäure in geeigneten Lösungsmitteln abspaltet,

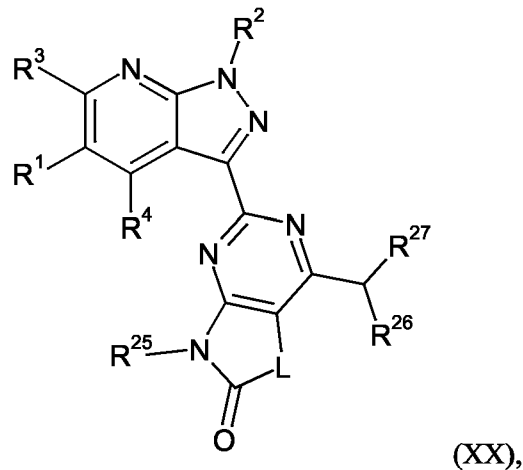
oder

15 [F] eine Verbindung der Formel (XVII) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (XIX)



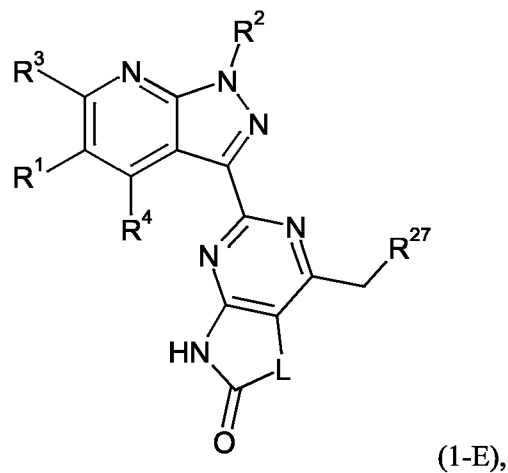
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base zu einer
 20 Verbindung der Formel (XX)

- 284 -



in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und R²⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben und R²⁶ und R²⁷ unabhängig voneinander für Cyano oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl stehen,

- 5 umsetzt, und im Folgenden die Schutzgruppe R²⁵ wie in [E] beschrieben abspaltet, wobei durch Hydrolyse und Decarboxylierung Verbindung (1-E) gebildet wird,

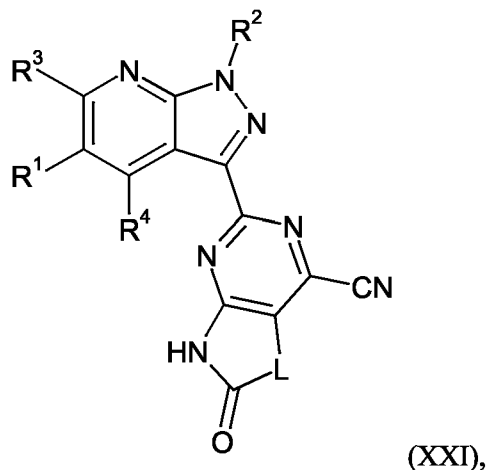


oder

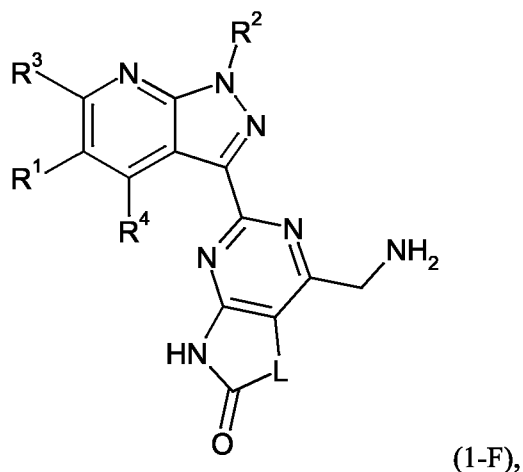
- 10 [G] eine Verbindung der Formel (V) durch Umsetzung mit CuCN in einem inerten Lösungsmittel in eine Verbindung (XXI) überführt,

in welcher L, R¹, R², R³, R⁴ und die oben genannten Bedeutungen haben

- 285 -

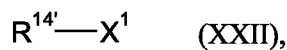


umsetzt, und diese durch Hydrierung nach üblichen bekannten Methoden in ein Amin der Formel (1-F)



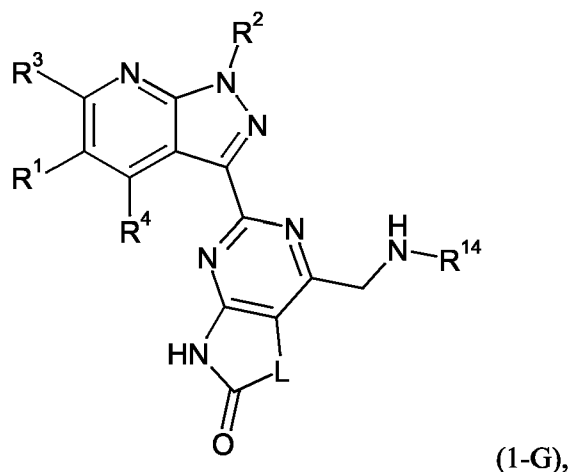
5 in welcher L, R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannten Bedeutungen haben,

überführt, und dieses schließlich in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der Formel (XXII)



10 in welcher R^{14'} die oben für R¹⁴ genannten Bedeutungen haben, mit der Ausnahme, dass R^{14'} nicht für Wasserstoff stehen kann,

X¹ für eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, steht, zu einer Verbindung der Formel (1-G)



umsetzt,

und gegebenenfalls die resultierenden Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B), (I-C) I-D), (I-E), (I-D) und (I-G) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren oder Basen in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5

10. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäß-
erkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen
Erkrankungen und Arteriosklerose.

10

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

15

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

20

14. Arzneimittel nach Anspruch 12 oder 13 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäß-

erkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen und Arteriosklerose.

15. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen und Arteriosklerose bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 12 bis 14 definiert.