

Benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, 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 (z.B. Oudout et al., Eur. Urol. 2011; 60, 1020-1026; Albersen et al., J Sex Med. 2013; 10, 1268-1277).

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-3 als $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$ zeigen.

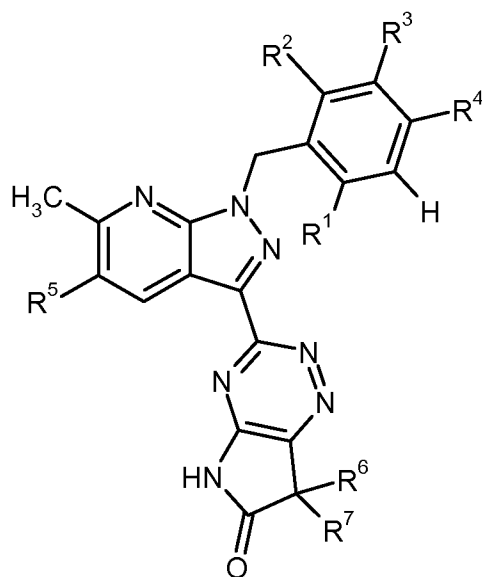
Phosphodiesterase-5 (PDE5) ist der Name für eines der Enzyme, die die Phosphorsäureesterbindung in cGMP spalten, wobei 5'-Guanosinmonophosphat (5'-GMP) entsteht. Beim Menschen kommt die Phosphodiesterase-5 vorwiegend in der glatten Muskulatur des Penisschwellkörpers (Corpus cavernosum penis) und der 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, cGMP spaltende Phosphodiesterasen (Stasch et al. Circulation 2011; 123, 2263-2273).

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 sowie 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

(I),

in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht,

20 R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

mit der Maßgabe, dass mindestens zwei der Reste R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 von Wasserstoff verschieden sind,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^6 für Methyl steht,

5 R^7 für Methyl steht,

oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropylring bilden,

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

- 10 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
15 um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

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.

- 20 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,
25 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
30 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.

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 Wirkmechanismus 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.

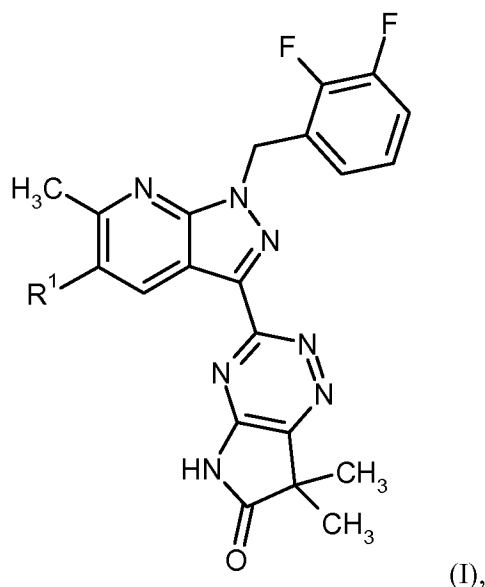
Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise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

- 5 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 syno-
- 10 nym 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
- 15 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 im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

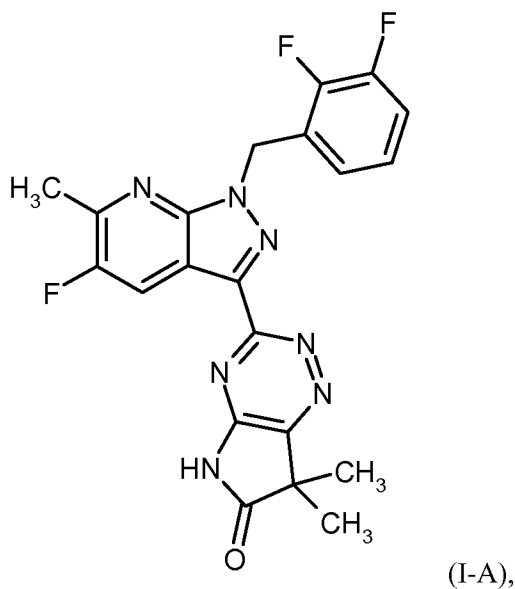


- 20 in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

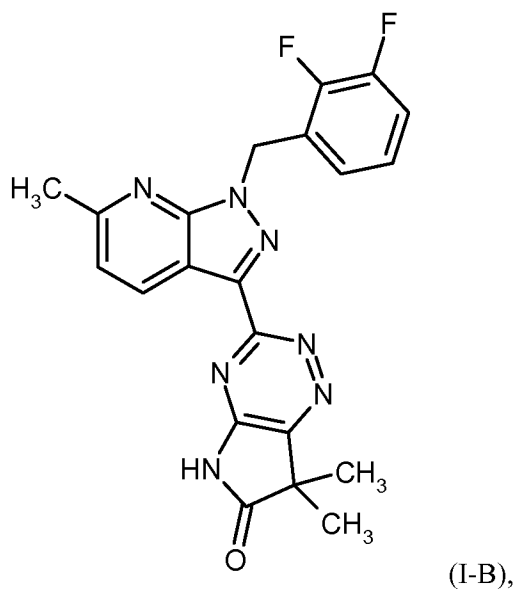
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-A)



(I-A),

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

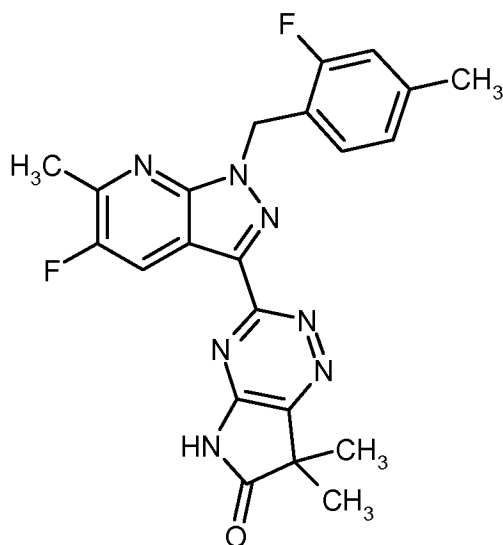
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-B)



(I-B),

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

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-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 und der Strukturformel (I-C)

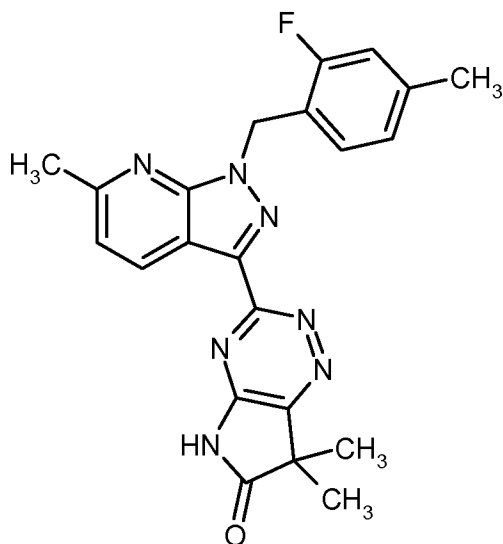


5

(I-C),

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

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2-Fluor-4-methylbenzyl)-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 und der Strukturformel (I-D)

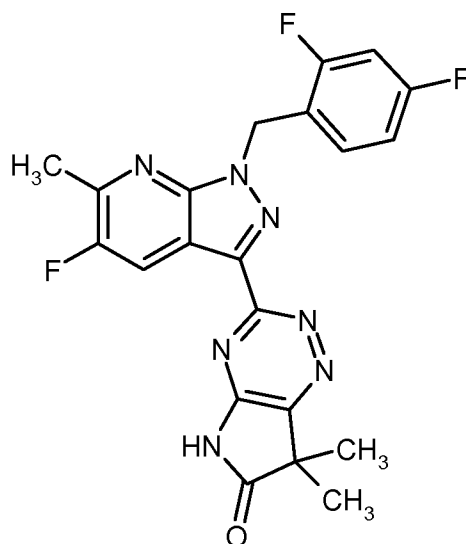


10

(I-D),

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

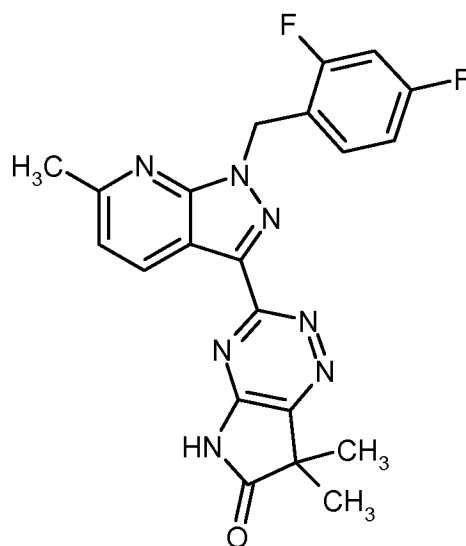
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-E)



(I-E),

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

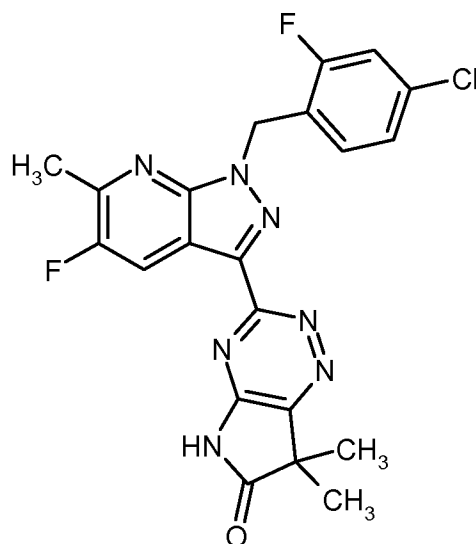
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,4-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-F)



(I-F),

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

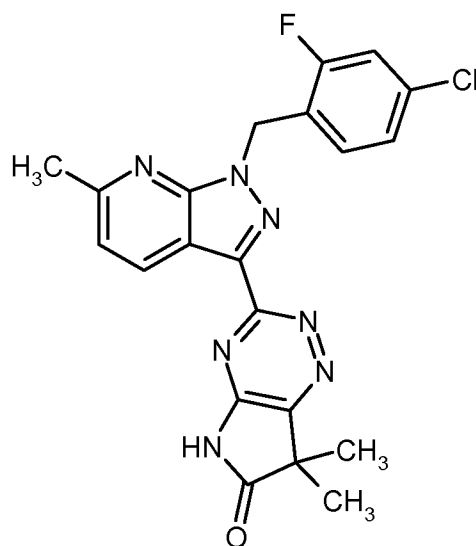
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-G)



(I-G),

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

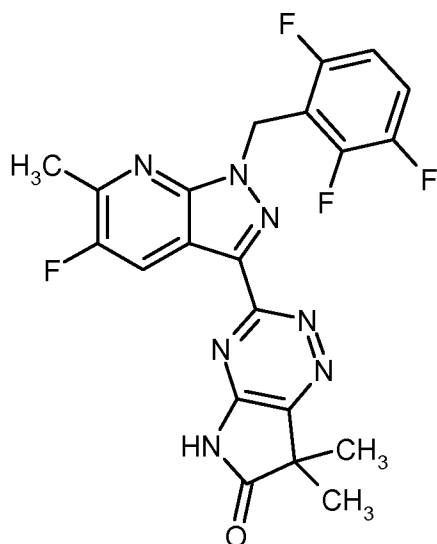
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-H)



(I-H),

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

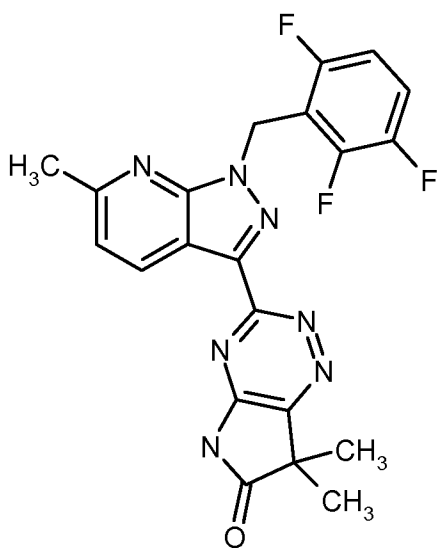
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[5-Fluor-6-methyl-1-(2,3,6-trifluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-I)



(I-I),

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

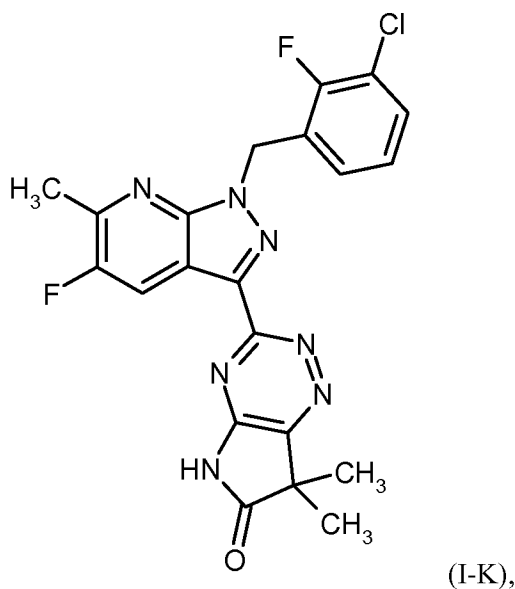
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 7,7-Dimethyl-3-[6-methyl-1-(2,3,6-trifluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-J)



(I-J),

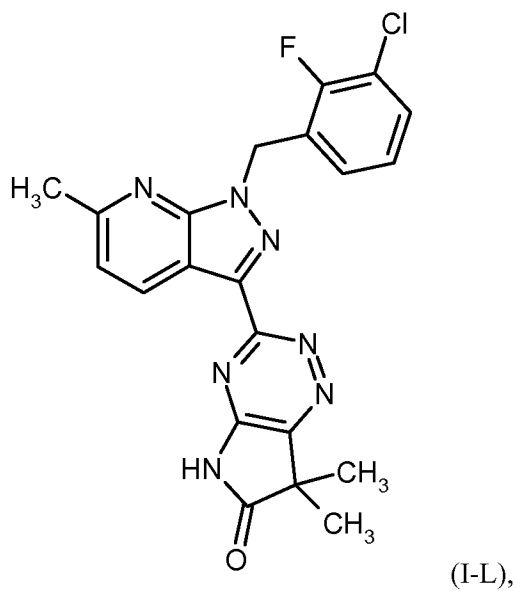
- 10 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(3-Chlor-2-fluorbenzyl)-5-fluor-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 und der Strukturformel (I-K)



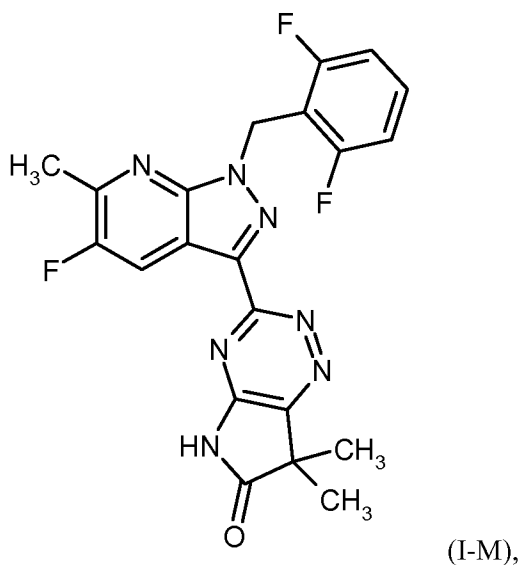
- 5 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(3-Chlor-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 und der Strukturformel (I-L)



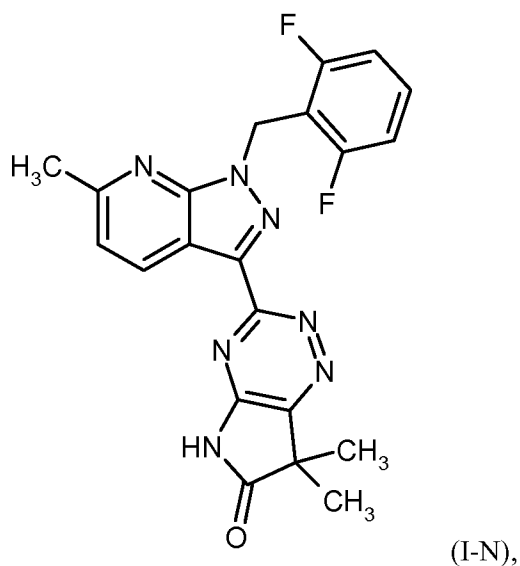
- 10 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-fluor-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 und der Strukturformel (I-M)



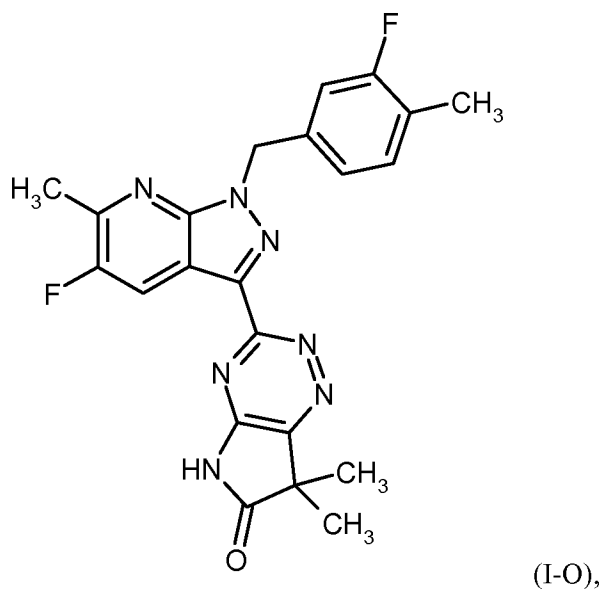
5 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,6-Difluorbenzyl)-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 und der Strukturformel (I-N)



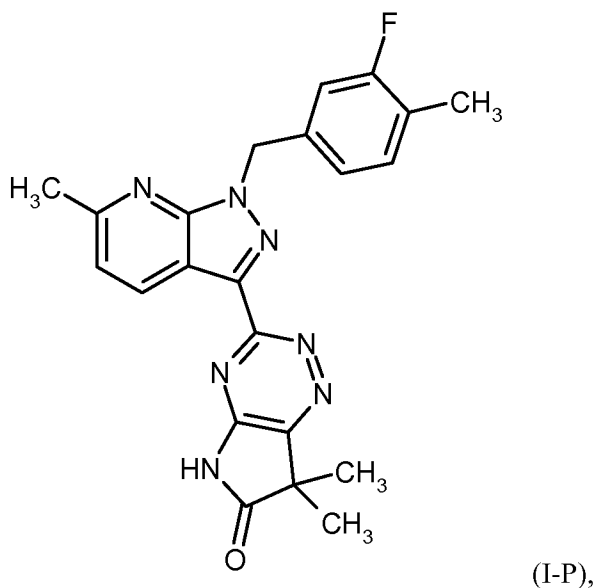
10 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[5-Fluor-1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-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 und der Strukturformel (I-O)



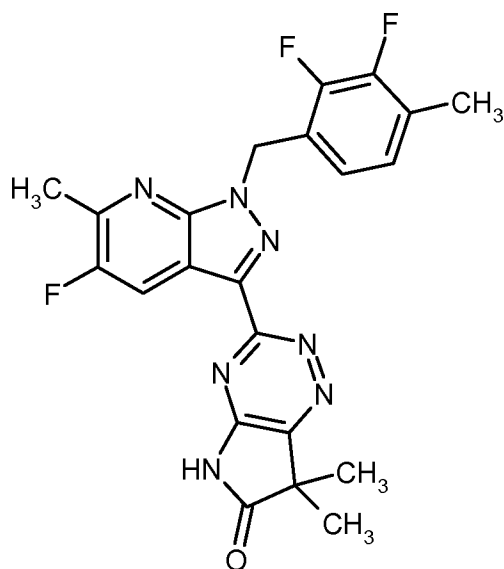
- 5 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(3-Fluor-4-methylbenzyl)-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 und der Strukturformel (I-P)



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

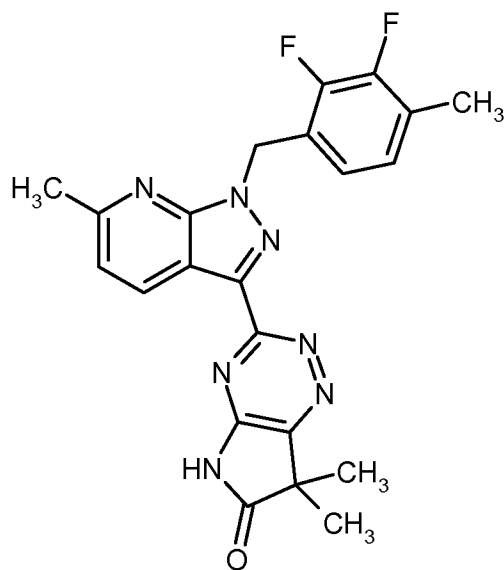
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-Q)



(I-Q),

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

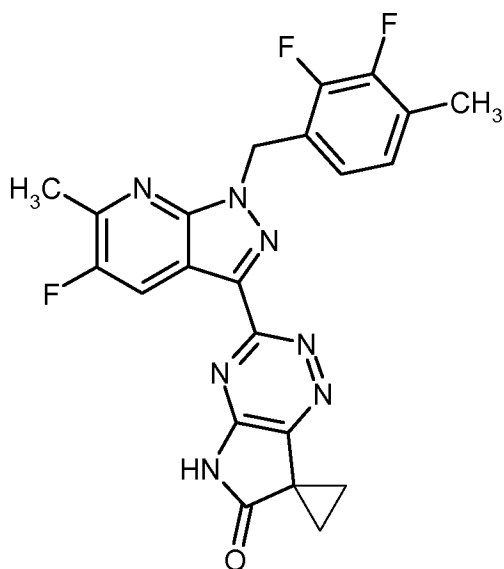
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-R)



(I-R),

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

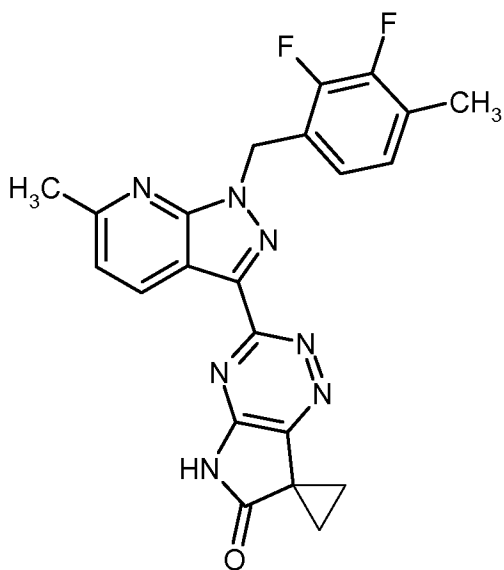
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3'-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on und der Strukturformel (I-S)



(I-S),

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

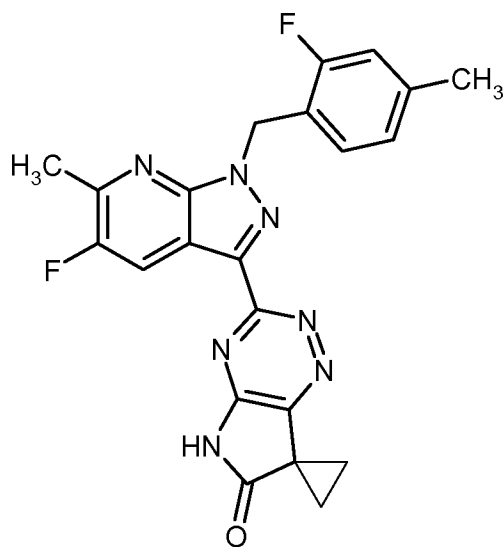
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3'-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on und der Strukturformel (I-T)



(I-T),

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

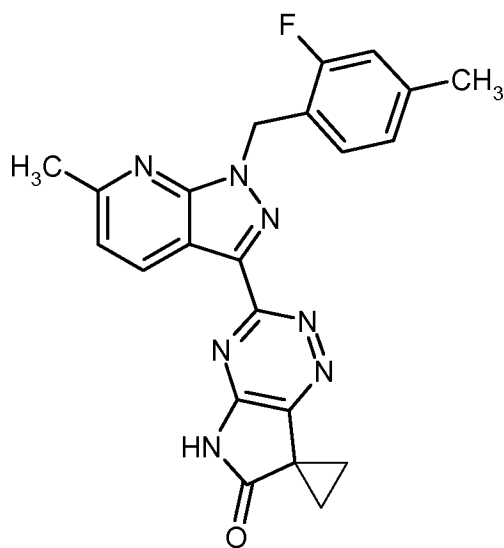
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3'-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on und der Strukturformel (I-U)



(I-U),

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

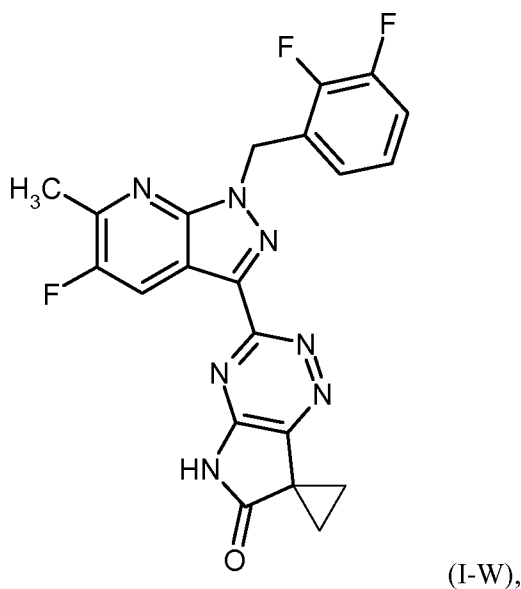
Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3'-[1-(2-Fluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on und der Strukturformel (I-V)



(I-V),

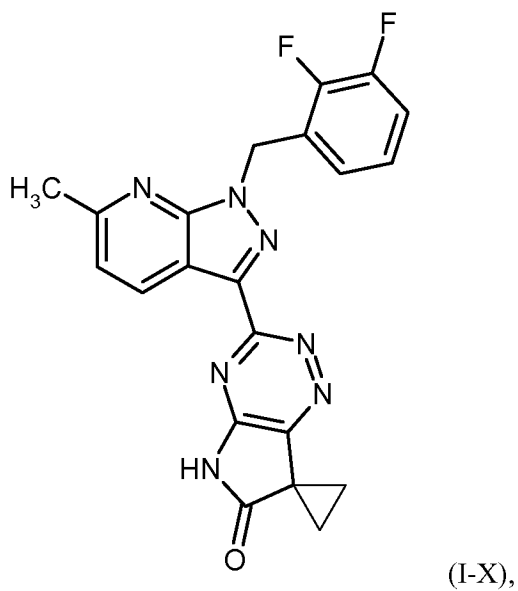
- 10 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3'-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on und der Strukturformel (I-W)



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

Bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Verbindung mit dem systematischen Namen 3'-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on und der Strukturformel (I-X)



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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als potente Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase 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.

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 Guanylatcyclyase und einen intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise 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 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, 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 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 beispielsweise pulmonales Ödem, Hirnödeme, 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),
5 sowie zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion und weiblicher sexueller Dysfunktion eingesetzt werden.

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).
10
15

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.
20

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).
25
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),
5 Beckenschmerzen, benigne und maligne Erkrankungen der Organe des männlichen und weiblichen Urogenital-Systems.

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
10 Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, intradialytische Hypotonie, obstruktive Uropathie, Glomerulopathien, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, immunologische
15 Nierenerkrankungen wie Nierentransplantatabstoßung, Immunkomplex-induzierte Nierenerkrankungen, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, Kontrastmittel-induzierte 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
20 erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutamylsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen
25 Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung und/oder
30 Prophylaxe von asthmatischen Erkrankungen, pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), umfassend mit Linksherzerkrankung, HIV, 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
5 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",
altersassoziierten Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer
10 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
15 mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (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
20 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 erfin-
25 dungsgemäßen 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),
multiplem Organversagen (MODS, MOF), entzündlichen Erkrankungen der Niere, chronischen
30 Darmentzündungen (IBD, Crohn's Disease, UC), Pankreatitis, Peritonitis, rheumatoiden Erkrankun-
gen, entzündlichen Hauterkrankungen sowie entzündlichen Augenerkrankungen eingesetzt werden.

Desweiteren 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 Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

30

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 Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
25
- 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 Embusartan, 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 Axitirome (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 erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.
20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.
25

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

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die
30

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 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer
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:**

abs.	absolut
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)
SFC	Supercritical Fluid Chromatography (superkritische Flüssigkeitschromatographie)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen zu Volumen-Verhältnis (einer Lösung)

Die Reinheit entspricht der Reinheit im LCMS, außer eine andere Methode ist spezifisch genannt.

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
5 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 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:
10 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.

Methode 3 (LC-MS):

Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol
15 Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A $\rightarrow$ 0.2min 98% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (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
20 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 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 +
25 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 6 (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.

5 Methode 7 (LC-MS):

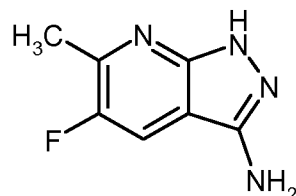
Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule : Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0x50mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A $\rightarrow$ 0.2min 98% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A ; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10 Methode 8 (GC-MS):

Instrument: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0.33 μ m; 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).

Ausgangsverbindungen und Intermediate:Beispiel 1A

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



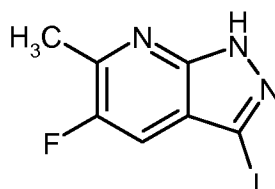
5

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 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 6 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.

10

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.77$ minMS (ESIpos): $m/z = 167$ ($M+H$)⁺Beispiel 2A

15 5-Fluor-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



20

28 g (168.5 mmol) 5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin aus Beispiel 1A wurden in 1.32 l THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden 41.45 ml (337.03 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex langsam zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf -10°C abgekühlt. Danach wurde eine Lösung von 25.66 g (219.07 mmol) Isopentylnitrit in 166 ml THF langsam zugefügt und weitere 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde so weit eingengt, dass 75% des THFs entfernt wurde. Die Lösung wurde mit 988 ml Aceton versetzt und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 32.84 g (219.07 mmol) Natriumiodid in 412 ml Aceton

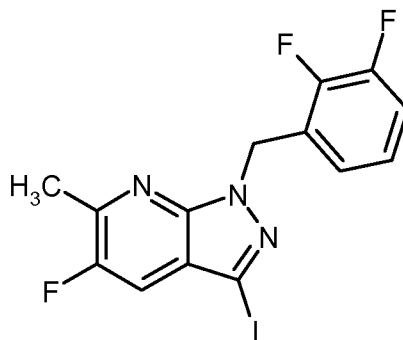
getropft und das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 5 l Eiswasser gegossen und dreimal mit je 750 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 750 ml gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und dann im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels
5 Kieselgelchromatographie gereinigt (Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient: 9:1 nach 1:1). Man erhielt 14.90 g (32% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.84$ min

MS (ESIpos): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 3A

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



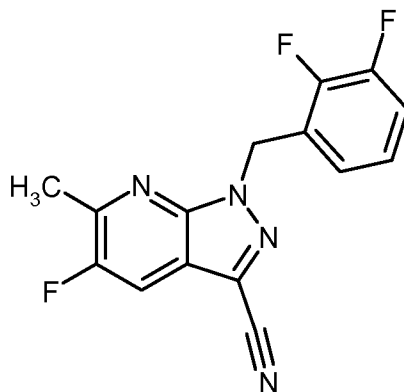
In 35 ml DMF wurden 2.60 g (9.37 mmol) 5-Fluor-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 2A vorgelegt. Anschließend wurden 3.67 g (11.26 mmol) Cäsiumcarbonat und 1.94 g (9.37 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-difluorbenzol, gelöst in 10 ml DMF, hinzugegeben und es wurde über
15 Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 200 ml Wasser gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 10/1) chromatographiert und die Produktfraktionen eingengt. Es erfolgte eine weitere Reinigung mittels Chromatographie: Säule: Sunfire C18, 5 μ m, 250 x 20 mm;
20 Eluent: 12% Wasser + 85% Methanol + 3 % einprozentige, wässrige TFA-Lösung; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; Wellenlänge: 210 nm. Man erhielt 2.67 g (71 % d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.29$ min

MS (ESIpos): $m/z = 404$ ($M+H$)⁺

Beispiel 4A

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

Variante A:

- 5 Eine Mischung aus 2.47 g (6.13 mmol) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 3A und 0.576 g (6.43 mmol) Kupfer-(I)-cyanid wurde in 12.1 ml abs. DMSO in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und 3 h bei 150°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Essigsäureethylester versetzt und dreimal mit einer Mischung aus halbgesättigter Ammoniumchloridlösung und konzentrierter Ammoniaklösung (3/1) gewaschen. Die
- 10 organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient: 15/1 bis 10/1; anschließend mit Dichlormethan/Methanol: 10/1). Es wurden 780 mg der Zielverbindung (42% d. Th.) erhalten.

Variante B:

- 15 650 mg (1.56 mmol; Reinheit 77%) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid der unter Beispiel 5A erhaltenen Verbindung wurden in 2.7 ml THF vorgelegt und mit 0.49 ml (6.0 mmol) Pyridin versetzt. Danach wurden unter Rühren 0.85 ml (6.0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft und anschließend 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die
- 20 organische Phasen wurden vereinigt, einmal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, einmal mit 1 N wässriger Salzsäure und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient 15/1 bis 10/1; anschließend Dichlormethan/Methanol = 10/1). Es wurden 180 mg der Zielverbindung (37% d. Th.)
- 25 erhalten.

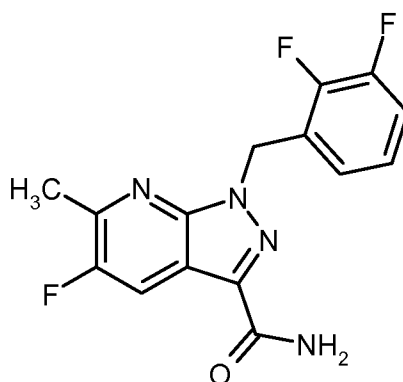
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min

MS (ESIpos): $m/z = 303$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.65 (d, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H), 8.41 (d, 1H).

5 Beispiel 5A

1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



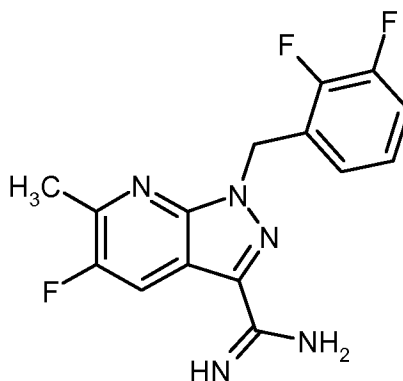
Die Zielverbindung entstand als Nebenkomponente bei der Präparation der Ausgangsverbindung 4A. Nach der Flashchromatographie wurden 650 mg (26% d. Th.; Reinheit 77%) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺

Beispiel 6A

1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid



960 mg (3.18 mmol) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril aus Beispiel 4A wurden in 9.47 ml Methanol vorgelegt. Es wurden 0.69 ml (3.18 mmol) Natriummethanolat in Methanol zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Dann wurden nochmals 10 ml Methanol zu dem Reaktionsgemisch gegeben und es wurde für 1 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 204 mg (3.81 mmol) Ammoniumchlorid und 0.71 ml (12.39 mmol) Essigsäure versetzt und 7 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt und der Rückstand mit 38 ml 1 N wässriger Natronlauge 1 h bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Es wurden 1.0 g der Zielverbindung (90% d. Th.; Reinheit 90%) erhalten.

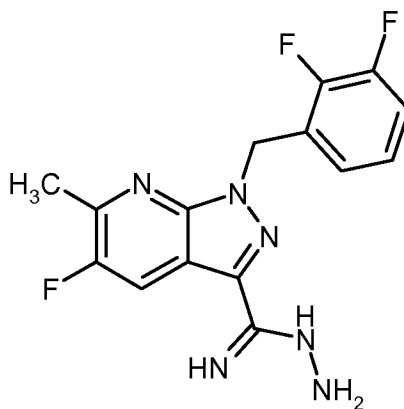
10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.68$ min

MS (ESIpos): $m/z = 320$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.60 (d, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.62 (br. s, 3H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).

Beispiel 7A

15 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid



1.0 g (2.84 mmol; Reinheit 90%) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Beispiel 6A wurden in 13.9 ml Ethanol vorgelegt und bei 0°C mit 1.58 ml (11.38 mmol) Triethylamin sowie 0.19 ml (3.13 mmol) Hydrazinhydrat (80%ig) versetzt. Das Gemisch wurde 4 h bei RT gerührt, anschließend auf 28 ml 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 bei RT eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt, abfiltriert und der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 864

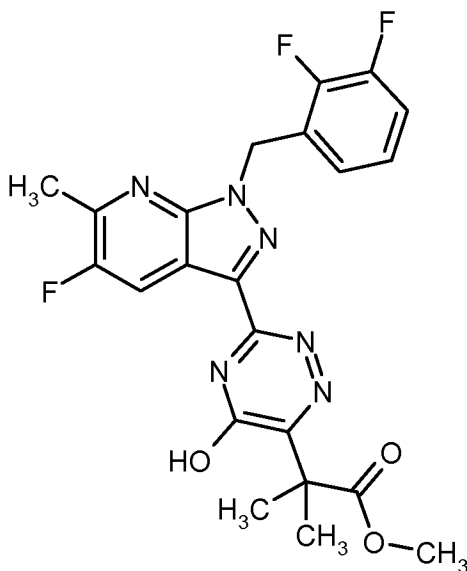
mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Das Filtrat wurde eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Dadurch wurden zusätzlich 144 mg (10 % d. Th., Reinheit 69%) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.36$ min

5 MS (EIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$.

Beispiel 8A

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



- 10 1.61 g (8.53 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat (beschrieben in C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) wurden in 21 ml Ethanol vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Dazu wurde einer Suspension von 0.95 g (2.84 mmol) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid aus Beispiel 7A in 21 ml Ethanol getropft. Es wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde ein Feststoff abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril versetzt. Hierbei fiel ein Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden
- 15 570 mg (42 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

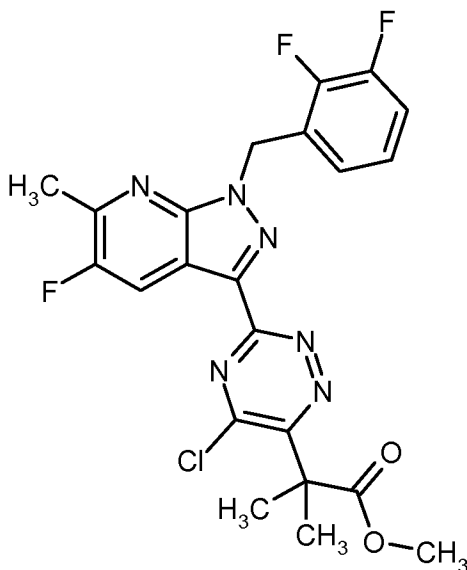
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min

MS (EIpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.64 (d, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 14.50 (br. s, 1H).

Beispiel 9A

Methyl-2- $\{5\text{-chlor-3-[1-(2,3\text{-difluorbenzyl})\text{-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}]\text{-1,2,4-triazin-6-yl}\}$ -2-methylpropanoat



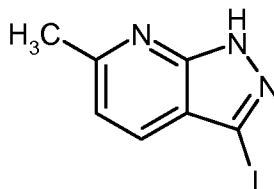
717 mg (1.52 mmol) Methyl-2- $\{3\text{-[1-(2,3\text{-difluorbenzyl})\text{-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}]\text{-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}\}$ -2-methylpropanoat der Verbindung aus Beispiel 8A wurden mit 19.4 ml Phosphorylchlorid versetzt und 5.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Maßnahme in die Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.37$ min

MS (EIpos): $m/z = 491$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 10A

3-Iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



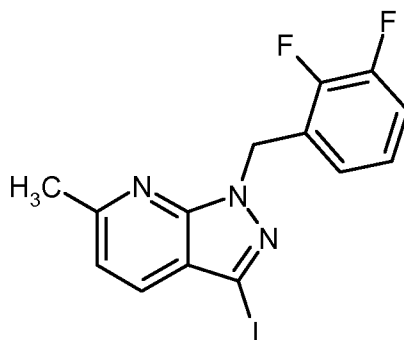
10 g (67.49 mmol) 6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amin wurden in 250 ml THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden 17.11 ml (134.98 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex langsam zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde auf -10°C abgekühlt. Danach wurde eine Lösung von 11.81 ml (87.74 mmol) Isopentylnitrit in 50 ml THF langsam zugefügt und weitere
5 30 min nachgerührt. Anschließend wurde kalter Diethylether (500 ml) zugetropft. Man ließ das Reaktionsgemisch auf 10°C erwärmen und saugte den entstandenen Feststoff ab und wusch mit kaltem Diethylether nach. Der Feststoff wurde unter Aufschäumen portionsweise in eine 0°C -kalte Lösung von 13.15 g (87.74 mmol) Natriumiodid in 300 ml Aceton gegeben und die Reaktionsmischung wurde 30 min bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser
10 gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether und einigen Tropfen Methanol versetzt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 11.67 g (67% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min

MS (ESIpos): $m/z = 260$ ($M+H$)⁺

Beispiel 11A

1-(2,3-Difluorbenzyl)-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



20 In 13.3 ml DMF wurden 1.76 g (6.78 mmol) 3-Iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 10A vorgelegt und mit 3.31 g (10.17 mmol) Cäsiumcarbonat und 1.68 g (8.14 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-difluorbenzol versetzt. Die Mischung wurde 7 h bei RT gerührt und über Nacht bei 0°C gelagert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt. Es wurde Essigsäureethylester zugegeben, kurz verrührt und die Phasen wurden getrennt. Die organische
25 Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter, wässriger

Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.00 g (quantitative Ausbeute; Reinheit ca. 87%) der Titelverbindung erhalten.

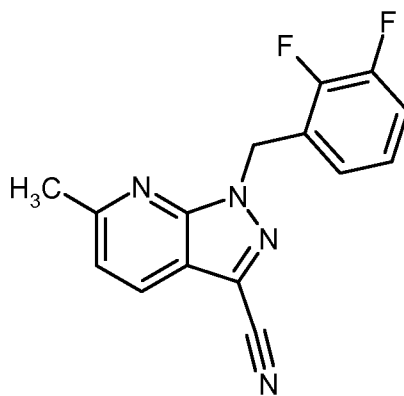
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 386$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.65 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.84 (d, 1H).

Beispiel 12A

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



10

3.00 g (6.78 mmol; Reinheit ca. 87%) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (roh) aus Beispiel 11A und 0.768 g (8.58 mmol) Kupfer(I)-cyanid wurden in 40 ml abs. DMSO in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und 1.5 h bei 150°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit einer Mischung aus gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung, konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (3/1) und Essigsäureethylester versetzt, 30 min bei RT gerührt und über Celite® abgesaugt. Es wurde mit Essigsäureethylester nachgewaschen, die organische Phase wurde getrennt und viermal mit einer Mischung aus gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung und konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (3/1) gewaschen. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung 2.55 g (quantitativ, Reinheit 84%) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

15

20

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min

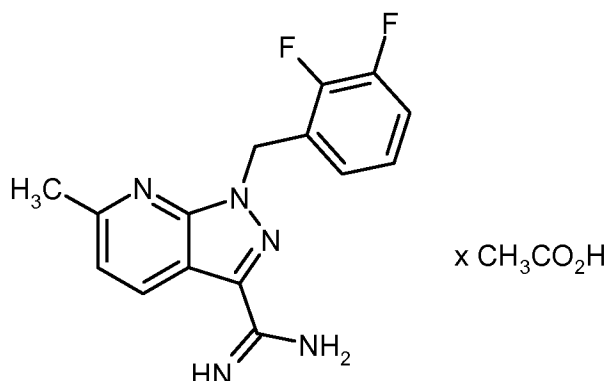
MS (ESIpos): $m/z = 285$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.69 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

Beispiel 13A

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

5



2.22 g (6.55 mmol; Reinheit 84%) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril aus Beispiel 12A wurden mit 0.354 g (6.55 mmol) Natriummethanolat in 20 ml Methanol vorgelegt und 4.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.421 g (7.86 mmol) Ammoniumchlorid und 1.46 ml (25.55 mmol) Essigsäure versetzt und 6 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum eingengt und der Rückstand mit 1 N wässriger Natronlauge (bis pH 9) und Essigsäureethylester versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.14 g der Zielverbindung (48% d. Th.) erhalten.

15

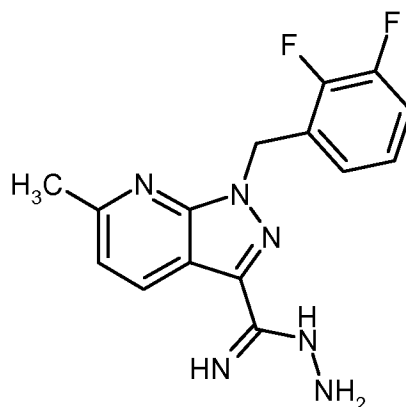
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min

MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.82-1.86 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 8.50 -7.54 (m, 2H).

20 **Beispiel 14A**

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



1.14 g (3.16 mmol) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid Acetat aus Beispiel 13A wurden in 15 ml Ethanol vorgelegt und bei 0°C mit 1.76 ml (12.62 mmol) Triethylamin sowie 0.192 ml (3.16 mmol) Hydrazinhydrat (80%ig) versetzt. Das Gemisch wurde
 5 erst 10 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70 ml einer 10%-igen wässrigen Natriumchlorid-Lösung gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10%-iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei RT eingeeengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 0.96 g
 10 (94 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

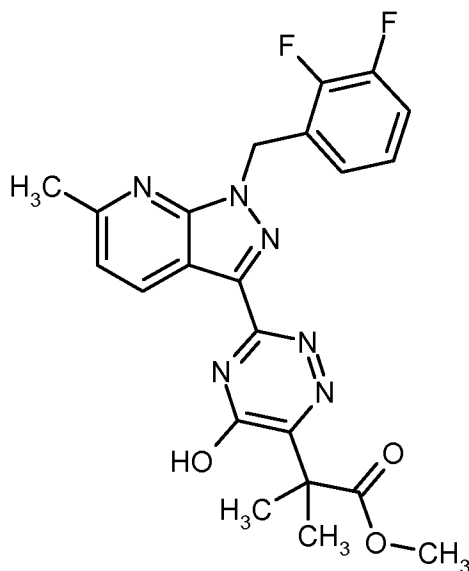
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.62$ min

MS (EIpos): $m/z = 317$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.60 (s, 3H), 5.36 (br.s., 2H), 5.49 (br.s., 2H), 5.72 (s, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 8.38 (d, 1H).

15 **Beispiel 15A**

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



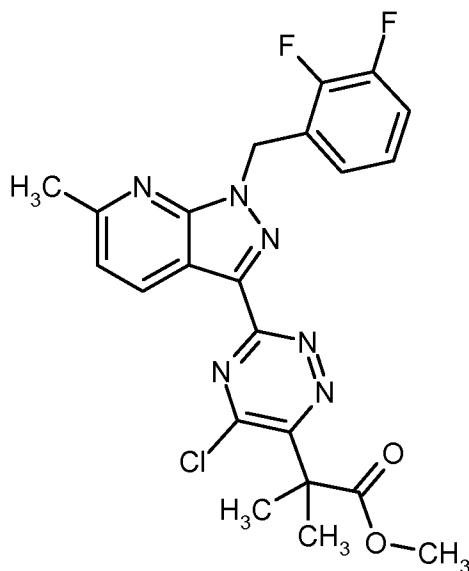
0.860 g (4.57 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat (beschrieben in C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) wurde in 10 ml Ethanol vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Dazu wurde eine Suspension von 0.95 g (2.84 mmol) 1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid aus Beispiel 14A in 25 ml Ethanol getropft. Es wurde 12 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde ein Niederschlag abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen, das Filtrat eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.36 g (68 % d. Th.; Reinheit 69%) der Titelverbindung (roh) erhalten, die ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurden.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min

MS (EIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$.

Beispiel 16A

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



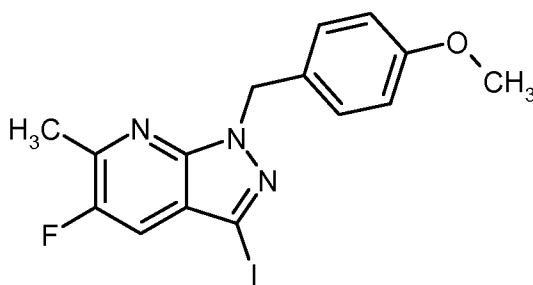
1.36 g (2.99 mmol; Reinheit 69%) Methyl-2-{3-[1-(2,3-difluorobenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat aus Beispiel 15A wurden mit 9.0 ml Phosphorylchlorid versetzt und 60 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere
5 Aufreinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.32$ min

MS (EIpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

Beispiel 17A

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



10

Unter Argon wurden 14.90 g (53.78 mmol) 5-Fluor-3-iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 2A in 150 ml abs. DMF vorgelegt und anschließend wurden 21.03 g (64.54 mmol) Cäsiumcarbonat und 8.42 g (53.78 mmol) 1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol, gelöst in 50 ml DMF, hinzugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung
15 auf 1000 ml Wasser gegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand

wurde mittels SFC-Chromatographie gereinigt [Säule: THAR SFC-Super Chrom Prep 200, 5 μ m, 150 x 30 mm; Eluent: 95% Kohlendioxid + 5% Methanol; Druck: 150 bar; Fluss: 150 ml/min; Temperatur: 38°C; Wellenlänge: 210 nm]. Man erhielt 12.95 g (61% d. Th.) der Titelverbindung.

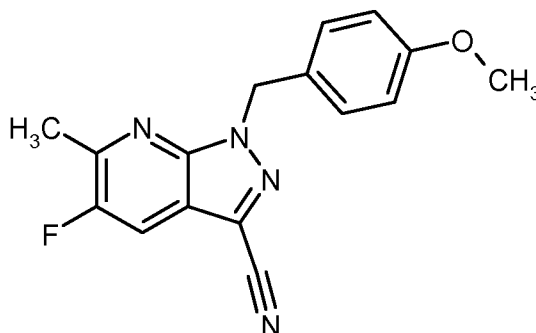
LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.77$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 398$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.61 (d, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.78 (d, 1H).

Beispiel 18A

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



10

Eine Mischung aus 11.80 g (29.71 mmol) 5-Fluor-3-iod-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 17A und 2.93 g (32.72 mmol) Kupfer-(I)-cyanid wurde in 94 ml abs. DMSO in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und 2 h bei 150°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und mit 1.2 l THF/Essigsäurethylester (1/1) gewaschen.

15 Das Filtrat wurde mit 940 ml einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung, 830 ml halbkonzentrierter wässriger Ammoniumchloridlösung und 410 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäurethylester: 3/1; anschließend mit Dichlormethan/Methanol-Gradient). Es wurden 7.50 g (85% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

20

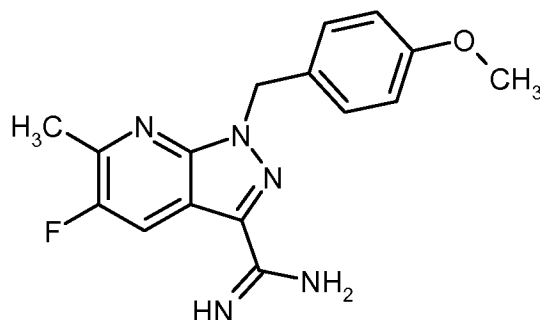
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min

MS (ESIpos): $m/z = 297$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.65 (d, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 8.37 (d, 1H).

Beispiel 19A

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



- 7.80 g (26.32 mmol) 5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril aus Beispiel 18A wurden in 120 ml Methanol/THF/Dichlormethan (1/1/1) vorgelegt. Es wurden 1.42 g (26.32 mmol) Natriummethylat in 10 ml Methanol zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1.55 g (28.98 mmol) Ammoniumchlorid und 5.88 ml (102.74 mmol) Essigsäure versetzt und 2 h unter Rückfluss gerührt. Es wurden nochmals 50 ml Methanol zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Dichlormethan wurde abdestilliert und das Gemisch für 1 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde eingengt und der Rückstand mit ca. 160 ml 1 N wässriger Natronlauge 1 h bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wurde der Rückstand abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Es wurden 8.15 g der Zielverbindung (99% d. Th.) erhalten.

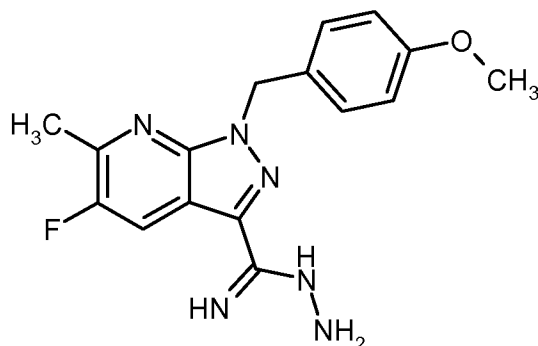
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.68$ min

- 15 MS (ESIpos): $m/z = 314$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.60 (d, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.21 (br. s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.26 (d, 1H).

Beispiel 20A

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



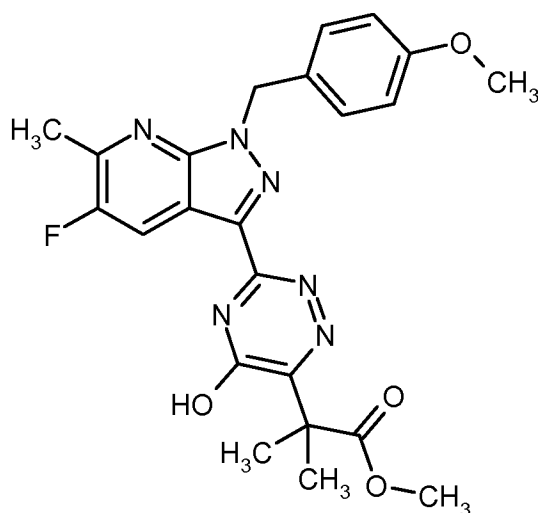
- 7.0 g (21.22 mmol) 5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid aus Beispiel 19A wurden in 94 ml Ethanol vorgelegt und bei 0°C mit 11.83 ml (84.88 mmol) Triethylamin sowie 1.29 ml (21.22 mmol) Hydrazinhydrat (80%ig) versetzt. Das
- 5 Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend auf 260 ml 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 bei RT eingengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 7.33 g (96% d. Th.; Reinheit ca. 91%) der Titelverbindung
- 10 erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.25$ min

MS (EIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$.

Beispiel 21A

- Methyl-2-{3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat
- 15



11.47 g (60.93 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat (beschrieben in C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) wurden in 146 ml Ethanol vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Dazu wurde einer Suspension von 7.33 g (20.31 mmol; Reinheit ca. 91%) 5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid aus
5 Beispiel 20A in 146 ml Ethanol getropft. Es wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde ein Feststoff abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit ca. 30 ml Acetonitril versetzt und es wurde 1 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden 5.58 g (50% d. Th.; Reinheit ca. 85%) der Titelverbindung erhalten.

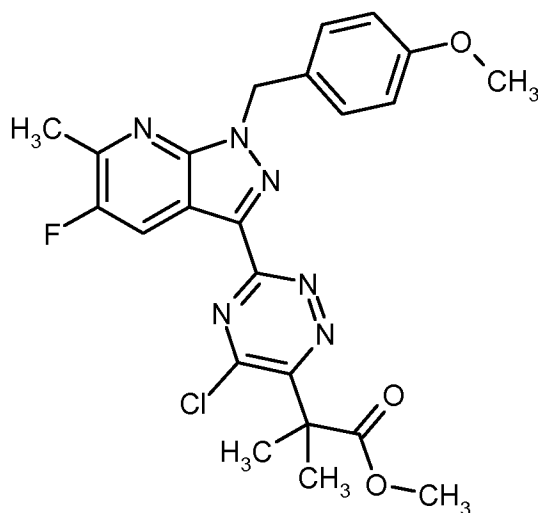
10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min

MS (EIpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 14.52 (br. s, 1H).

Beispiel 22A

15 Methyl-2- $\{5\text{-chlor-3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}\}$ -2-methylpropanoat



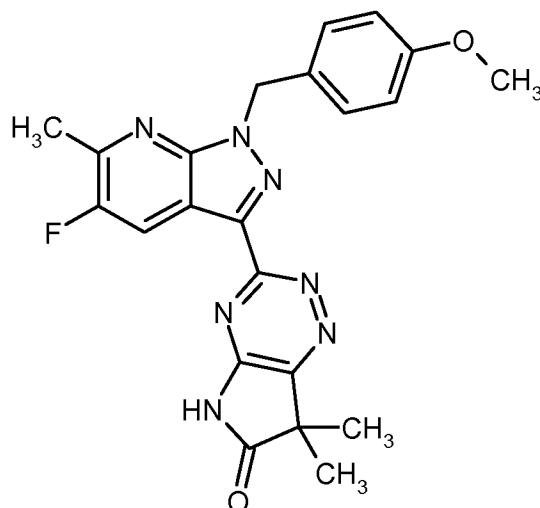
5.98 g (10.90 mmol; Reinheit ca. 85%) Methyl-2- $\{3\text{-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}\}$ -2-methylpropanoat der Verbindung aus
20 Beispiel 21A wurden mit 53.6 ml Phosphorylchlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Dann wurden nochmals 20 ml Phosphorylchlorid zugegeben und 0.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Maßnahme in die Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.35$ min

MS (EIpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Beispiel 23A

3-[5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-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



Die Reaktionslösung von Methyl-2-{5-chlor-3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat aus Beispiel 22A wurde mit 500 ml trockenem Acetonitril verdünnt und dann langsam zu 780 ml einer 33%igen, wässrigen Ammoniaklösung getropft (stark exotherm). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase der Reaktionsmischung wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 5.27 g (89% d. Th.; Reinheit 80%) der Zielverbindung erhalten.

Hiervon wurden 50 mg mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA). Die erhaltenen Produktfraktionen wurden in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 35 mg der Zielverbindung erhalten.

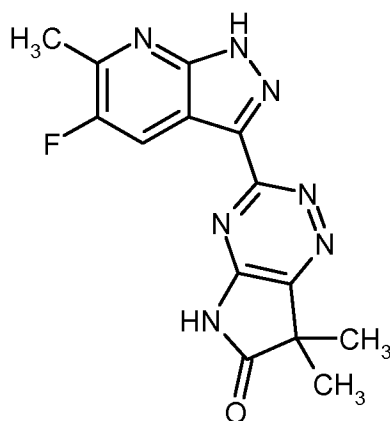
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min

MS (ESIpos): $m/z = 434$ $(M+H)^+$

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H); 2.65 (d, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 12.14 (br.s, 1H).

Beispiel 24A

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



1.0 g (1.85 mmol, Reinheit 80%) 3-[5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-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 aus Beispiel 23A
wurden in 40.5 ml Acetonitril/Wasser (2/1) vorgelegt, mit 4.05 g (7.38 mmol) Ammoniumcer(IV)-
10 nitrat versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser
versetzt, 2 h bei Raumtemperatur verrührt, anschließend abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und
im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 540 mg der Zielverbindung (91% d. Th.) erhalten.

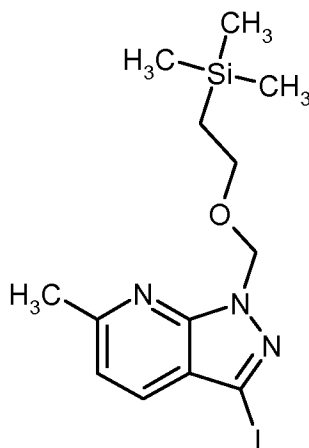
LC-MS (Methode 3): R_t = 1.56 min

MS (ESIpos): m/z = 314 (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H); 2.61 (d, 3H), 8.40 (d, 1H), 12.15 (br.s,
1H), 14.24 (br. s, 1H).

Beispiel 25A

3-Iod-6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



In 190 ml Dichlormethan wurden 19.8 g (76.35 mmol) 3-Iod-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 10A vorgelegt und bei 0°C mit 246 mg (0.76 mmol) Tetrabutyl-ammoniumbromid sowie 96 ml 50%-iger wässriger Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und stark gerührt. Anschließend wurden 16.2 ml (91.62 mmol) [2-(Chlormethoxy)ethyl](trimethyl)silan zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0°C und danach 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.7 ml (15.27 mmol) [2-(Chlormethoxy)ethyl](trimethyl)silan bei RT zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei -20°C über Nacht gelagert. Dann wurden nochmals 4.04 ml (22.90 mmol) [2-(Chlormethoxy)ethyl](trimethyl)silan bei 0°C zur Reaktionsmischung getropft und 1 h bei 0°C sowie 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Dichlormethan-Gradient, anschließend Dichlormethan/Essigsäureethylester-Gradient). Man erhielt 18.14 g (61% d. Th.) der Titelverbindung.

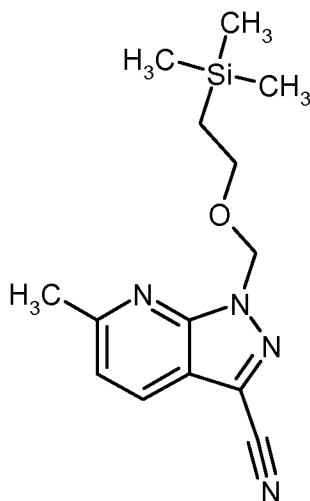
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.37$ min

MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.11 (s, 9H), 0.79-0.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Beispiel 26A

6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril



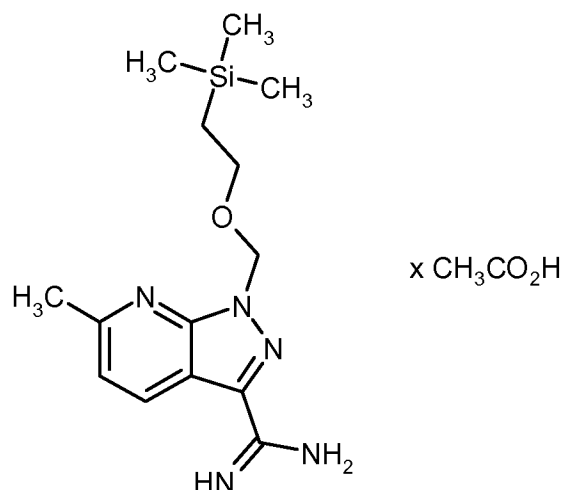
- Eine Mischung aus 1.00 g (2.57 mmol) 3-Iod-6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 25A und 0.253 g (2.83 mmol) Kupfer(I)-cyanid wurden in 10 ml abs. Dimethylsulfoxid vorgelegt und 3 h bei 150°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung
- 5 wurde mit einer Mischung aus gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung sowie konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (3/1) und Essigsäureethylester versetzt, 30 min bei RT gerührt und über Celite® abfiltriert. Der Filter-Rückstand wurde mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und dreimal mit einer Mischung aus gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung und konzentrierter wässriger Ammoniaklösung (3/1) gewaschen, bis die
- 10 wässrige Phase farblos war. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung 0.74 g (76% d. Th.; Reinheit 76%) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.29$ min

- 15 MS (ESIpos): $m/z = 289$ ($M+H$)⁺

Beispiel 27A

6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid Acetat



- 12.33 g (42.75 mmol; Reinheit 76%) 6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril aus Beispiel 26A wurden mit 2.31 g (42.75 mmol) Natriummethanolat in 200 ml Methanol vorgelegt und 3 h bei RT gerührt. 2.74 g (51.30 mmol)
- 5 Ammoniumchlorid und 9.5 ml (166.72 mmol) Essigsäure wurden hinzugegeben und es wurde 8 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum eingengt und der Rückstand mit 1 N wässriger Natronlauge (bis pH 9) und Essigsäureethylester versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es
- 10 wurden 9.01 g der Zielverbindung (48% d. Th.) erhalten.

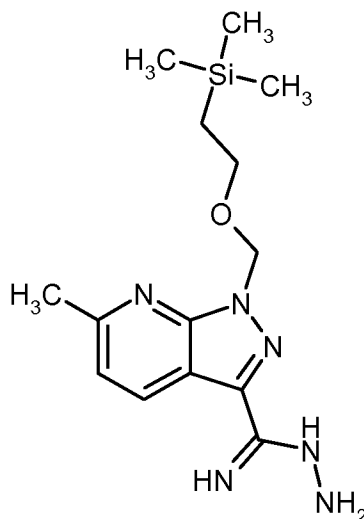
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.74$ min

MS (ESIpos): $m/z = 306$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.10 (s, 9H), 0.81-0.88 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.87 (br.s., 3H).

15 **Beispiel 28A**

6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid



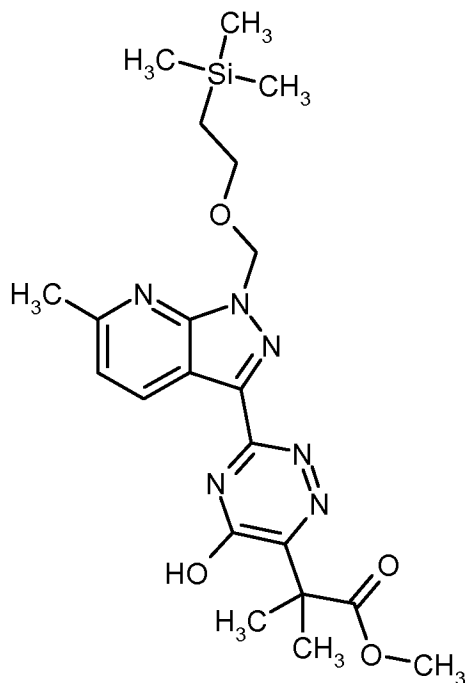
9.33 g (25.52 mmol) 6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid Acetat aus Beispiel 27A wurden in 120 ml Ethanol vorgelegt und bei 0°C mit 14.3
 5 ml (102.08 mmol) Triethylamin sowie 1.55 ml (25.52 mmol) Hydrazinhydrat (80%ig) versetzt. Es wurde 10 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 550 ml einer 10%-igen wässrigen Natriumchlorid-Lösung gegeben und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 10%-iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei RT eingeeengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8.41 g
 10 (97 % d. Th.; Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺

Beispiel 29A

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



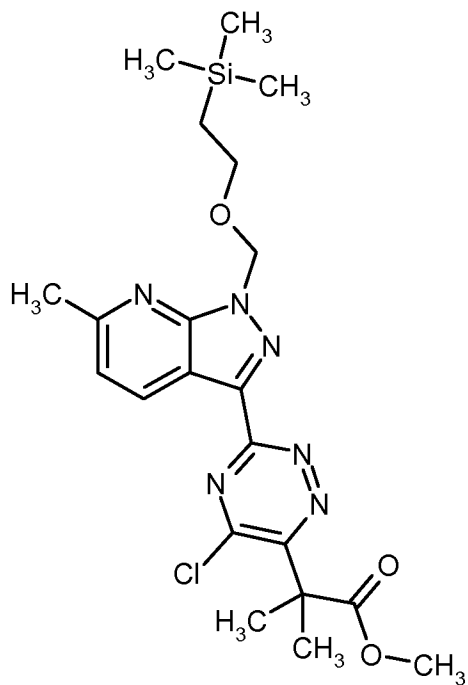
6.54 g (34.73 mmol) Dimethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutandioat (beschrieben in C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) wurden in 230 ml Ethanol vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 7.42 g (23.15 mmol) 6-Methyl-1-{[2-
 5 (trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid aus Beispiel 28A portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde ein Niederschlag abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurde die Titelverbindung (roh) erhalten, die ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 459$ ($M+H$)⁺

Beispiel 30A

Methyl-2-[5-chlor-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1,2,4-triazin-6-yl]-2-methylpropanoat



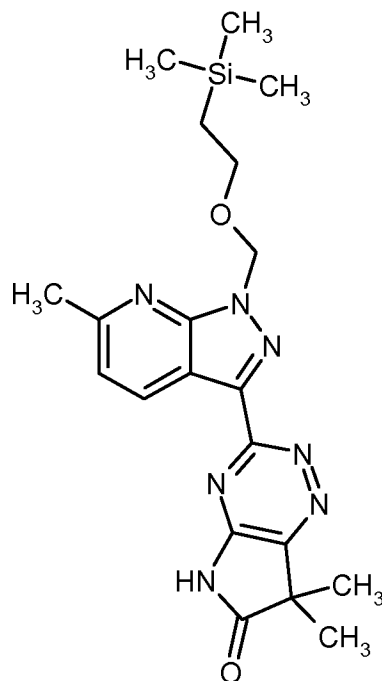
10.62 g (23.15 mmol) Methyl-2-[5-hydroxy-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1,2,4-triazin-6-yl]-2-methylpropanoat aus Beispiel 29A wurden mit 22 ml Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid (Sulfolan) und 11 ml Phosphoroxidtrichlorid versetzt. Das
 5 Reaktionsgemisch wurde 60 h bei RT belassen und wurde dann ohne weitere Maßnahme in die Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.43$ min

MS (EIpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

Beispiel 31A

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



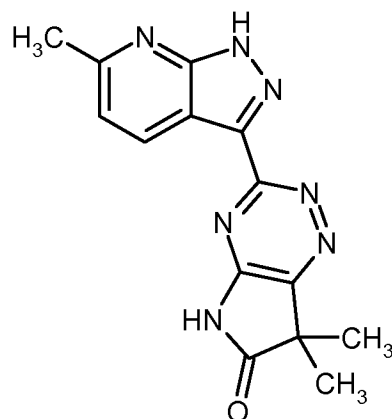
Die Reaktionslösung von Methyl-2-[5-chlor-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1,2,4-triazin-6-yl]-2-methylpropanoat aus Beispiel 30A wurde mit 78
 5 ml trockenem Acetonitril verdünnt und dann langsam zu einer auf 0°C abgekühlten 33%-igen, wässrigen Ammoniaklösung (245 ml) getropft wobei die Innentemperatur zwischen 0-12°C gehalten wurde. Dann wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Gemisch wurde anschließend dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt,
 10 der Rückstand mit 800 ml Diethylether versetzt, dreimal mit Wasser (200 ml, 400 ml, 200 ml) und einmal mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mittels Kieselgel-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester-Gradient). Es wurden 4.05 g der Zielverbindung (36% d. Th.;
 15 Reinheit 88%) erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min

MS (EIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

Beispiel 32A

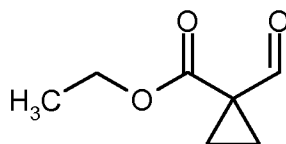
7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-
 20 e][1,2,4]triazin-6-on



- 3.2 g (6.62 mmol; Reinheit 88%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 31A wurden in 14 ml Dichlormethan und 14 ml Trifluoressigsäure vorgelegt und 30 min bei RT gerührt.
- 5 Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bei 30°C eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Dann wurde mit 33 ml THF und 36.4 ml einer 2 N wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsgmisch wurde in Vakuum bei 50°C eingeeengt, mit 50 ml Wasser versetzt und wieder eingeeengt. Der Rückstand wurde in 70 ml Wasser gelöst und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter, wässriger
- 10 Salzsäure auf pH 6 angesäuert und mit Natriumchlorid gesättigt. Es wurde mit 2-Methyltetrahydrofuran fünfmal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit zwei Portionen (100 ml und 50 ml) Methyl-tert.-butylether ausgerührt und abfiltriert. Der Filter-Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1.20 g (55 % d. Th.; Reinheit ca. 90%) der Titelverbindung erhalten.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.67$ min
- MS (ESIpos): $m/z = 296$ (M+H)⁺
- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H); 2.63 (s, 3H), 7.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 12.17 (br.s, 1H), 14.05 (br. s, 1H).

Beispiel 33A

- 20 Ethyl-1-formylcyclopropancarboxylat

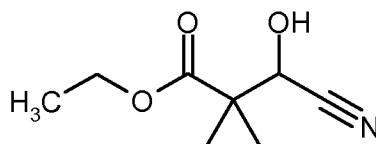


In einem Dreihalskolben mit Thermometer, Tropfentrichter und Gasableitungsvorrichtung wurden 7.39 g (58.19 mmol) Oxalylchlorid in 116 ml abs. Dichlormethan bei -78°C vorgelegt. Anschließend wurden 9.08 g (116.38 mmol) Dimethylsulfoxid, gelöst in 8 ml abs. Dichlormethan, langsam zugetropft (Vorsicht: intensive Gasentwicklung), wobei die Innentemperatur zwischen -70°C und -78°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 5 min bei -78°C nachgerührt. Anschließend wurden 7.63 g (52.90 mmol) Ethyl-1-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxylat (beschrieben in M. H. Parker et al. U.S. Pat. Appl. Publ., 20120053146), gelöst in 196 ml abs. Dichlormethan, langsam zugetropft, wobei die Innentemperatur zwischen -70°C und -78°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 10 min bei -78°C nachgerührt. Anschließend wurden 26.72 g (264.51 mmol) Triethylamin langsam zugetropft, wobei die Innentemperatur zwischen -70°C und -78°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde 10 min bei -78°C nachgerührt und dann über 2 h auf RT aufgewärmt. Es wurde mit 700 ml Methyl-tert.-butylether verdünnt, der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat wurde bei 30°C und 100 mbar eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Man erhielt 7.30 g (97% d. Th., Reinheit ca 95% nach NMR) der Titelverbindung.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.32 (t, 3H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 10.41 (s, 1H).

Beispiel 34A

Ethyl-1-[cyan(hydroxy)methyl]cyclopropanecarboxylat



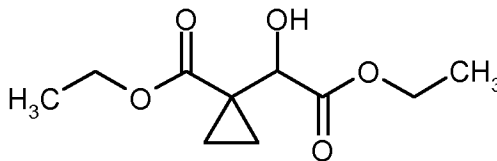
20

7.30 g (51.35 mmol) Ethyl-1-formylcyclopropanecarboxylat aus Beispiel 33A und 3.16 g (59.06 mmol) Ammoniumchlorid wurden in 9 ml Wasser und 9 ml Diethylether bei 0°C vorgelegt. Eine Lösung von 2.52 g (51.35 mmol) Natriumcyanid in 6.4 ml Wasser wurde bei 0°C zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung immer unter +10°C gehalten wurde. Es wurde 20 min bei 0°C nachgerührt und dann die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei RT und 100 mbar eingengt. Es wurden 8.99 g (104% d. Th.; Reinheit ca. 95% nach NMR) der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04-1.11 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 4.16 (br. s, 1H), 4.24 (q, 2H).

Beispiel 35A

Ethyl-1-(2-ethoxy-1-hydroxy-2-oxoethyl)cyclopropanecarboxylat



5

Die Reaktion wurde analog zur literaturbekannten Methode (beschrieben in: A. de Meijere et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 3669-3678) durchgeführt. Apparatur: Dreihalskolben mit Thermometer, Septum mit Gasableitungskanüle, Gaseinleitungsrohr. Ein leichter Strom von Chlorwasserstoff wurde durch die Apparatur geleitet. Der Reaktionskolben wurde auf -20°C (Badtemperatur) abgekühlt. 8.69 g (51.35 mmol) Ethyl-1-[cyan(hydroxy)methyl]-cyclopropanecarboxylat aus Beispiel 34A wurden in 26 ml trockenem Ethanol gelöst und langsam unter einem Chlorwasserstoff-Strom zugetropft. Die Temperatur des Reaktionsgemisches im Kolben wurde immer unter -10°C gehalten. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei -20°C mit Chlorwasserstoff gesättigt (ca. 10 min), das Kältebad entfernt und anschließend 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei RT eingeeengt (bis 7-8 mbar), der Rückstand (12.4g Feststoff) bei 0°C mit 28 ml Eiswasser versetzt, erst 30 min bei 0°C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 70 ml Essigsäureethylester versetzt, 5 min bei RT gerührt und anschließend wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei RT bei 30 mbar eingeeengt. 10.46 g (94% d. Th.; Reinheit ca. 90% nach NMR) der Titelverbindung wurden ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

15

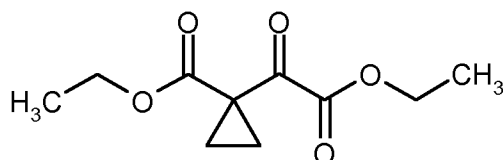
20

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.00-1.07 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 6H), 1.33-1.44 (m, 2H), 3.42 (br. d, 1H), 3.57 (br. d, 1H), 4.07-4.20 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 2H).

Beispiel 36A

Ethyl-1-[ethoxy(oxo)acetyl]cyclopropanecarboxylat

25



10.46 g (48.37 mmol) Ethyl-1-(2-ethoxy-1-hydroxy-2-oxoethyl)cyclopropanecarboxylat aus Beispiel 35A wurden in 300 ml abs. Diethylether vorgelegt und mit 24.19 g (278.21 mmol) aktiviertem Mangandioxid (Fluka) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite® abgesaugt und der Filter-Rückstand mit Diethylether nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei RT und 70 mbar eingengt. Es wurden 7.42 g der Titelverbindung (72% d. Th.; Reinheit 95% nach NMR) erhalten.

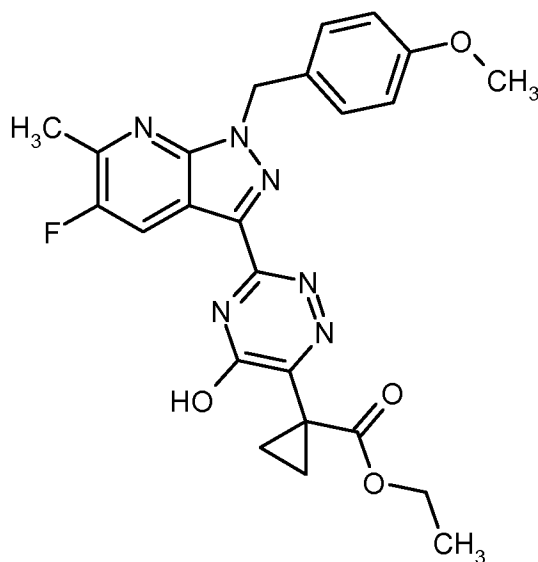
GC-MS (Methode 8): $R_t = 3.87$ min

MS (EIpos): $m/z = 141$ (M-73)⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.25 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.36 (q, 2H).

Beispiel 37A

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



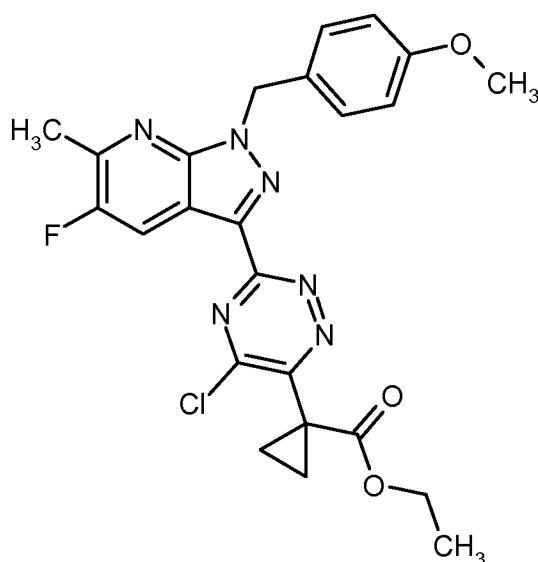
15

Die Durchführung verläuft in Analogie zu Beispiel 41A.

- Ethyl-1-[ethoxy(oxo)acetyl]cyclopropanecarboxylat (2.1 Äquivalente) aus Beispiel 36A wird in Ethanol vorgelegt (ca. 0.2 molare Konzentration) und zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird 5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid (1 Äquivalent) aus Beispiel 20A, suspendiert in einer Mischung von Essigsäure/Ethanol (1/4.6
- 5 Volumenverhältnis; 20 Äquivalente Essigsäure; ca. 0.2 molare Konzentration von 5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid), portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05%
- 10 Ameisensäure oder 0.1% TFA).

Beispiel 38A

Ethyl-1-{5-chlor-3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}cyclopropanecarboxylat

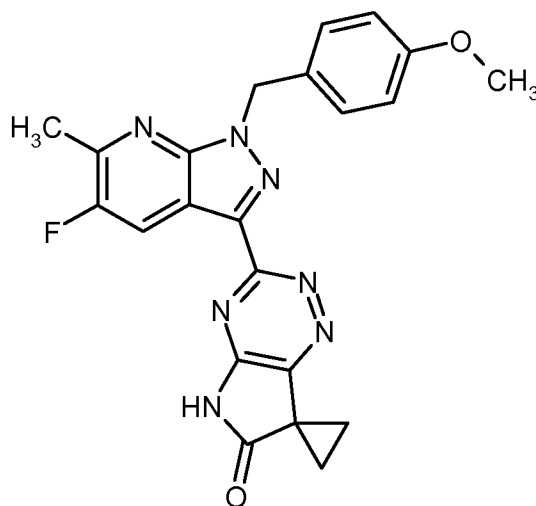


- 15 Die Durchführung verläuft in Analogie zu Beispiel 42A.

Ethyl-1-{3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-hydroxy-1,2,4-triazin-6-yl}cyclopropanecarboxylat (1 Äquivalent) aus Beispiel 37A wird bei 0°C mit Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid (Sulfolan) (ca. 0.1-0.2 molare Konzentration) und Phosphorylchlorid (50 Äquivalente) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Ultraschall behandelt, bis alle Edukte
5 gelöst sind und dann 5 min bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2 h bei +10°C gerührt und dann ohne weitere Maßnahme in die Folgereaktion eingesetzt.

Beispiel 39A

3'-[5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



10

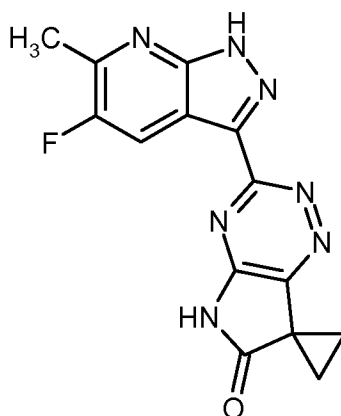
Die Durchführung verläuft in Analogie zu Beispiel 43A.

Die Reaktionslösung von Ethyl-1-{5-chlor-3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}cyclopropanecarboxylat aus Beispiel 38A wird mit trockenem Acetonitril verdünnt (ca. 0.01-0.05 molare Konzentration) und dann langsam zu einer auf
15 0°C abgekühlten 33%-igen, wässrigen Ammoniaklösung (72 ml dieser Ammoniaklösung pro 1 mmol Ethyl-1-{5-chlor-3-[5-fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}cyclopropanecarboxylat) getropft wobei die Innentemperatur zwischen 0-12°C gehalten wird (stark exotherm). Dann wird ca. 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und dreimal mit
20 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (RP18 Säule, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05 % Ameisensäure oder 0.1% TFA). Die erhaltenen Produktfraktionen werden in Dichlormethan aufgenommen und zweimal

mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Beispiel 40A

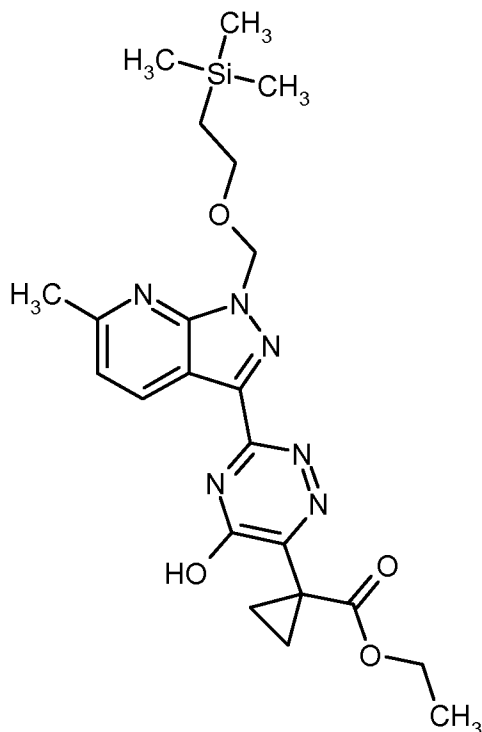
3'-(5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-
5 e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



3'-[5-Fluor-1-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-
pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on aus Beispiel 39A (1 Äquivalent) wird in Acetonitril/Wasser
(2/1) vorgelegt (ca. 0.05 molare Konzentration), mit Ammoniumcer(IV)-nitrat (4 Äquivalente)
10 versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, 2 h
bei Raumtemperatur verrührt, anschließend abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im
Hochvakuum getrocknet.

Beispiel 41A

Ethyl-1-[5-hydroxy-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-
15 yl)-1,2,4-triazin-6-yl]cyclopropanecarboxylat



681 mg (3.18 mmol) Ethyl-1-[ethoxy(oxo)acetyl]cyclopropanecarboxylat aus Beispiel 36A wurden in 16 ml Ethanol zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 485 mg (1.51 mmol) 6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidohydrazid aus Beispiel 28A, 5 suspendiert in einer Mischung von 1.73 ml (30.27 mmol) Essigsäure und 8 ml Ethanol, portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 127 mg der Titelverbindung (15% d. Th.; Reinheit 86%) 10 erhalten.

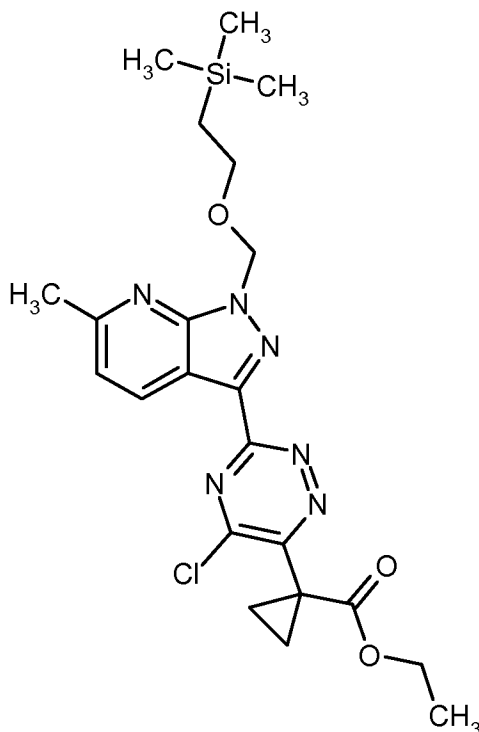
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min

MS (ESIpos): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.13- -0.08 (m, 9H), 0.83-0.88 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.32 (br. s, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 4.06 (q, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.40 (d, 15 1H), 8.61 (d, 1H), 14.40 (br. s, 1H).

Beispiel 42A

Ethyl-1-[5-chlor-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1,2,4-triazin-6-yl]cyclopropanecarboxylat



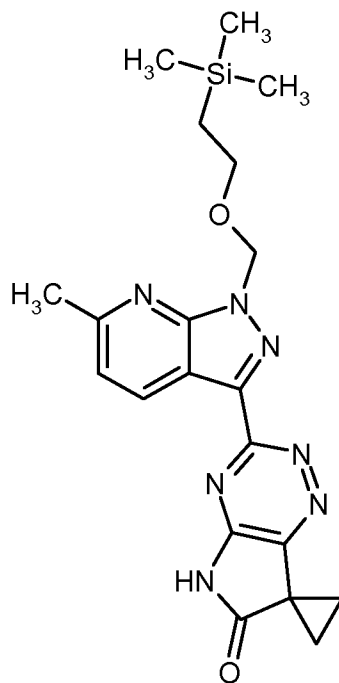
127 mg (0.23 mmol, Reinheit 86%) Ethyl-1-[5-hydroxy-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1,2,4-triazin-6-yl]cyclopropanecarboxylat aus Beispiel 41A wurden mit 2.5 ml Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid (Sulfolan) und 1.27 ml Phosphorylchlorid bei 0°C versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Ultraschall behandelt, bis alle Edukte gelöst waren und dann 5 min bei 0°C nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 90 min bei +10°C gerührt und dann ohne weitere Maßnahme in die Folgereaktion eingesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.43$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

Beispiel 43A

3'-(6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



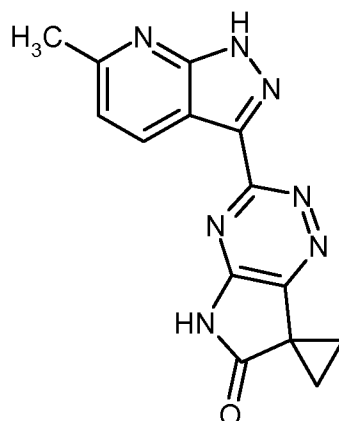
Die Reaktionslösung von Ethyl-1-[5-chlor-3-(6-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-1,2,4-triazin-6-yl]cyclopropanecarboxylat aus Beispiel 42A wurde mit
 5 30 ml trockenem Acetonitril verdünnt und dann langsam zu einer auf 0°C abgekühlten 33%-igen, wässrigen Ammoniaklösung (41 ml) getropft wobei die Innentemperatur zwischen 0-12°C gehalten wurde. Dann wurde ca. 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und
 10 einmal mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.42$ min

MS (EIpos): $m/z = 424$ $[M+H]^+$.

15 **Beispiel 44A**

3'-(6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-c][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



Das Rohprodukt 3'-((6-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on aus Beispiel 43A wurde in 13 ml Dichlormethan und 13 ml Trifluoressigsäure vorgelegt und 30 min bei RT gerührt. Das
5 Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bei 30°C eingengt. Der Rückstand wurde zweimal aus Dioxan und einmal aus Toluol im Vakuum bei 30°C eingengt und dann im Hochvakuum getrocknet. Es wurde mit 5 ml THF und 5 ml 5%-iger, wässriger Ammoniaklösung versetzt und 5 min bei RT belassen. Die Reaktionsgemisch wurde in Vakuum bei 30°C eingengt, und der Rückstand wurde zweimal aus einer Mischung von 5 ml THF und 5 ml 5%-iger, wässriger
10 Ammoniaklösung im Vakuum bei 30°C eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 40 mg (46 % d. Th.; Reinheit ca. 90% nach NMR) der Titelverbindung erhalten.

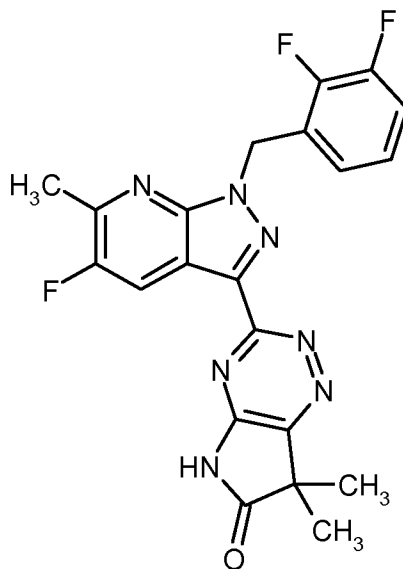
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min

15 MS (ESIpos): $m/z = 294$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.82-1.86 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 7.26 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 12.31 (br. s, 1H), 14.02 (br. s, 1H).

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

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



- Die Reaktionslösung von Methyl-2-{5-chlor-3-[1-(2,3-difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat aus Beispiel 9A wurde mit 72 ml trockenem Acetonitril verdünnt und langsam bei 0°C zu 109 ml einer 33%igen, wässrigen
10 Ammoniaklösung getropft (stark exotherm). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer bei 50°C eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser und 150 ml Dichlormethan versetzt und 30 min bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat
15 getrocknet, filtriert und eingedampft.

- Das Rohprodukt wurde mit 9.6 ml abs. Dioxan und 2.4 ml Essigsäure versetzt und für 8 h bei 100°C in der Mikrowelle gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde für 30 min mit Wasser gerührt. Der enthaltene Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wurde mit 5.5 ml Ethanol versetzt. Die Suspension wurde auf 50°C erhitzt und mit 3.3 ml
20 Dichlormethan versetzt, so dass eine klare Lösung entstand. Nach Abkühlung auf 0°C wurde eine erste Produktfraktion der Zielverbindung als Feststoff (241 mg) abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und mit 3 ml Ethanol versetzt. Die Suspension wurde auf 50°C erhitzt und mit 1.5 ml Dichlormethan versetzt, so dass eine klare Lösung entstand. Nach Abkühlung auf RT wurde eine

zweite Produktfraktion der Zielverbindung als Feststoff (127 mg) abfiltriert. Die beiden Produktfraktionen wurden vereint und lyophilisiert. Es wurden 368 mg (52% d. Th.; Reinheit 94%) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.35$ min

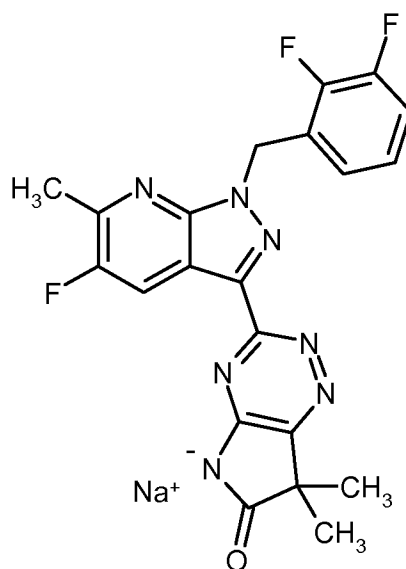
5 MS (EIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.15 (br. s, 1H).

Beispiel 2

Natrium-3-[1-(2,3-difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydropyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-5-id

10



20 mg (0.046 mmol) 3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-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 aus Beispiel 1 wurden in 0.1 ml THF gelöst (leicht erwärmt und anschließend kurz ins Ultraschallbad gehalten) und mit 0.046 ml einer 1 N Natriumhydroxidlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 min bei RT und anschließend für 5 min bei 50°C gerührt. Anschließend wurde eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 20 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

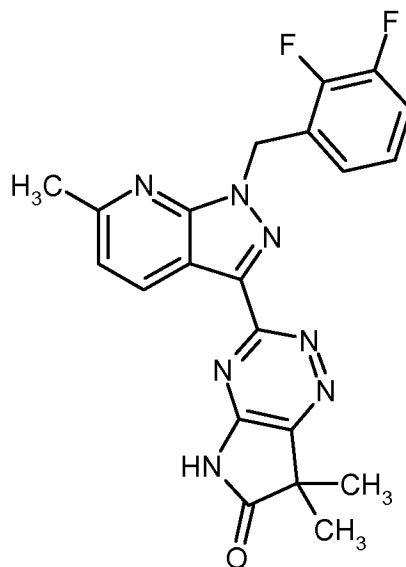
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min

MS (EIpos): $m/z = 440$ $[M-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.16 (s, 6H), 2.63 (d, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 8.46 (d, 1H).

Beispiel 3

3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-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



- Die Reaktionslösung von Methyl-2-{5-chlor-3-[1-(2,3-difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-1,2,4-triazin-6-yl}-2-methylpropanoat aus Beispiel 16A wurde mit 85 ml trockenem Acetonitril verdünnt und langsam zu einer auf 0°C abgekühlten 33%igen, wässrigen Ammoniaklösung (78 ml) getropft (stark exotherm; Innentemperatur: 0-12°C). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, bis auf ca. 30 ml am Rotationsverdampfer eingeeengt und dann mit Wasser versetzt. Die Mischung wurde 1.5 h im Ultraschallbad behandelt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und wenig Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in DMF (wenige Tropfen) und Dichlormethan gelöst und mittels Flashchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient). Die Produktfraktionen wurden eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester und Diisopropylether versetzt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.
- Da das Produkt noch wenig DMF enthielt, wurde es wie folgt weiter gereinigt: Das Rohprodukt wurde mit Ethanol/Wasser versetzt, 30 min bei 90°C ausgerührt, im Eisbad abgekühlt, mit Ethanol/Wasser nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in 60 ml Ethanol unter Rückfluss gelöst, abgekühlt und bis auf ca. 10 ml im Vakuum eingeeengt. Das

Ethanol/Wasser Filtrat aus dem ersten Ausrühr-Experiment sowie 100 ml Wasser wurden zugegeben. Es wurde kurz im Eisbad abgekühlt, der Feststoff abgesaugt, mit Wasser und wenig Wasser/Ethanol nachgewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 290 mg der Zielverbindung (23% d. Th.) erhalten.

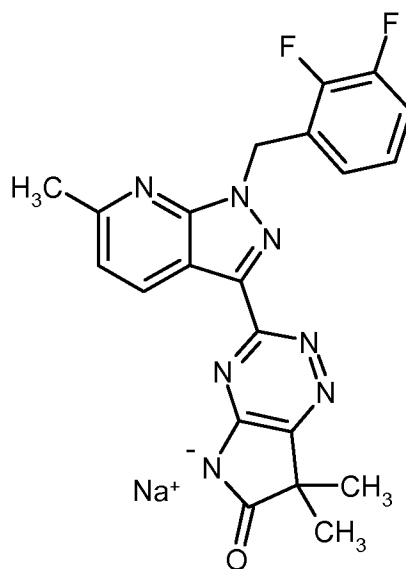
- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min

MS (Elpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 12.12 (br. s, 1H).

Beispiel 4

- 10 Natrium-3-[1-(2,3-difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydropyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-5-id



- 14.7 mg (0.035 mmol) 3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-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 aus Beispiel 3 wurden in 0.2 ml THF
 15 gelöst und mit 0.035 ml einer 1 N wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 min bei RT und anschließend für 5 min bei 50°C gerührt. Dann wurde eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 15.4 mg (99.6% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

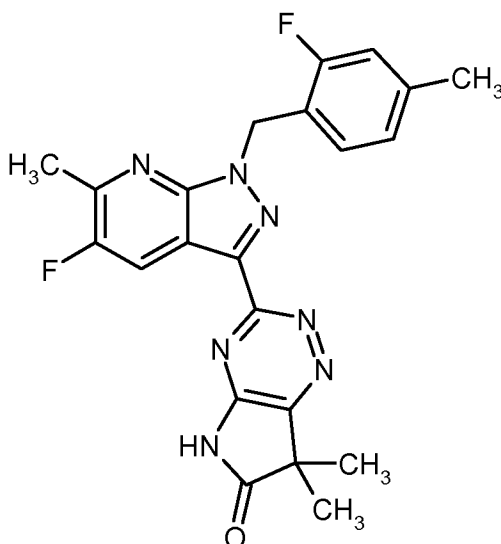
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min

- 20 MS (Elpos): $m/z = 422$ $[M-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 8.71 (d, 1H).

Beispiel 5

3-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-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



80 mg (0.255 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 2.7 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 333 mg (1.02 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 40 mg (0.19 mmol) 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methylbenzol, gelöst in 0.27 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Anschließend wurde 10 min bei 80°C gerührt. Dann wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan/Methanol/1 N Lösung von Ammoniak in Methanol (2/2/1) gelöst und mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 7 mg der Zielverbindung (6% d. Th.; Reinheit 98%) erhalten.

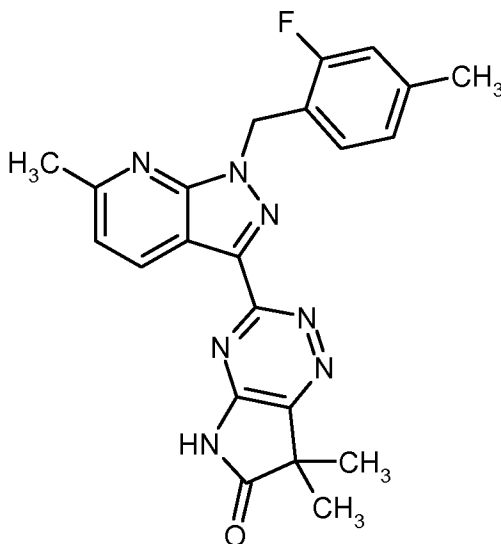
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min

MS (EIpos): m/z = 436 [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 6

3-[1-(2-Fluor-4-methylbenzyl)-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



- 5 100 mg (0.31 mmol, Reinheit 90%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 3.2 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 397 mg (1.22 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 54 mg (0.26 mmol) 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methylbenzol, gelöst in 0.32 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Anschließend wurde 10 min bei 80°C gerührt. Dann wurde abgekühlt und mit Wasser sowie 0.5 ml Ameisensäure versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Acetonitril nachgewaschen und das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 20 mg der Zielverbindung (16% d. Th.) erhalten.

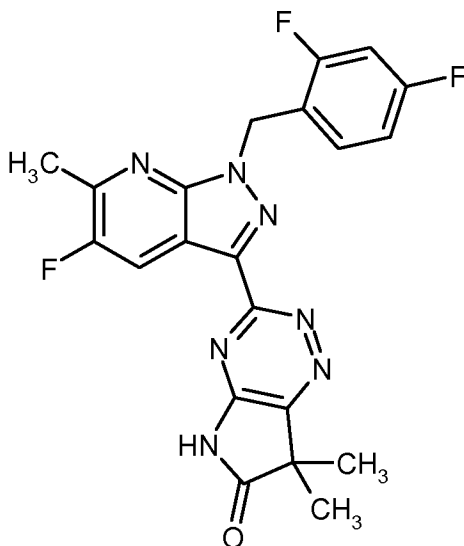
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min

MS (EIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 12.13 (br. s, 1H).

Beispiel 7

3-[1-(2,4-Difluorbenzyl)-5-fluor-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



- 5 80 mg (0.255 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 2.7 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 333 mg (1.02 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 40.5 mg (0.19 mmol) 1-(Brommethyl)-2,4-difluorbenzol, gelöst in 0.27 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan/Methanol/1 N Lösung von Ammoniak in Methanol (2/2/1) gelöst und mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: 15 Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 17 mg der Zielverbindung (15% d. Th.) erhalten.

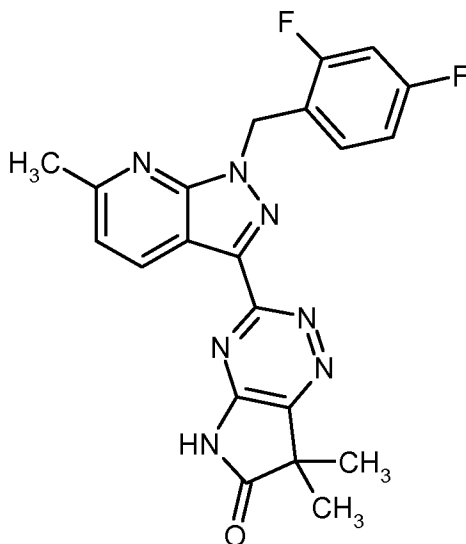
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min

MS (EIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.04 – 7.10 (m, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 1H), 7.32 – 7.39 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.15 (br. s, 1H).

Beispiel 8

3-[1-(2,4-Difluorbenzyl)-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



- 5 100 mg (0.31 mmol, Reinheit 90%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 3.2 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 397 mg (1.22 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 55 mg (0.26 mmol) 1-(Brommethyl)-2,4-difluorbenzol, gelöst in 0.32 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit Wasser und 0.5 ml Ameisensäure versetzt. Der ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert, mit Acetonitril nachgewaschen und das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 29 mg der Zielverbindung (22% d. Th.) erhalten.

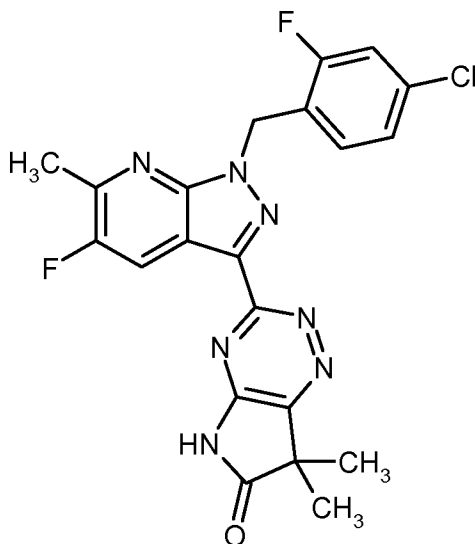
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min

MS (EIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.16 (br. s, 1H).

Beispiel 9

3-[1-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-5-fluor-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



- 5 80 mg (0.255 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 2.7 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 333 mg (1.02 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 44 mg (0.19 mmol) 1-(Brommethyl)-4-chlor-2-fluorbenzol, gelöst in 0.27 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan/Methanol/1 N Lösung von Ammoniak in Methanol (2/2/1) gelöst und mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: 10 Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 24 mg der Zielverbindung (21% d. Th.) erhalten.

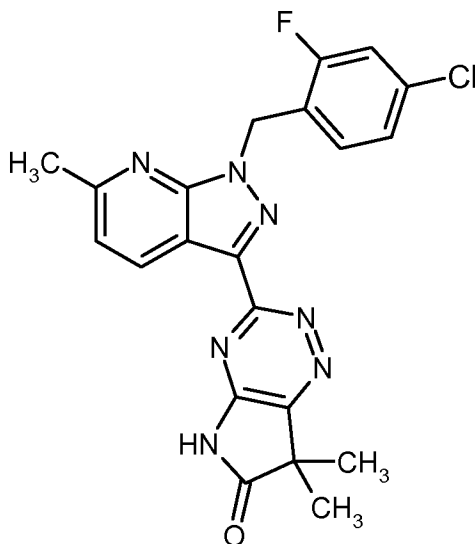
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.19$ min

MS (EIpos): $m/z = 456$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.82 (s, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.16 (br. s, 1H).

Beispiel 10

3-[1-(4-Chlor-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



- 5 100 mg (0.34 mmol; Reinheit 90%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 3.2 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 441 mg (1.36 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 64 mg (0.29 mmol) 1-(Brommethyl)-4-chlor-2-fluorbenzol, gelöst in 0.32 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit Wasser und 0.5 ml Ameisensäure versetzt. Der ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert, mit Acetonitril nachgewaschen und das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 30 mg der Zielverbindung (21% d. Th.) erhalten.

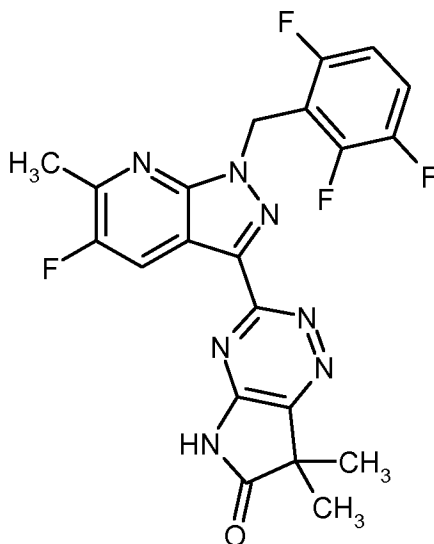
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min

MS (EIpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.13 (br. s, 1H).

Beispiel 11

3-[5-Fluor-6-methyl-1-(2,3,6-trifluorbenzyl)-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 80 mg (0.255 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 2.7 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 333 mg (1.02 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 44.4 mg (0.19 mmol) 2-(Brommethyl)-1,3,4-trifluorbenzol, gelöst in 0.27 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 33 mg der Zielverbindung (28% d. Th.) erhalten.

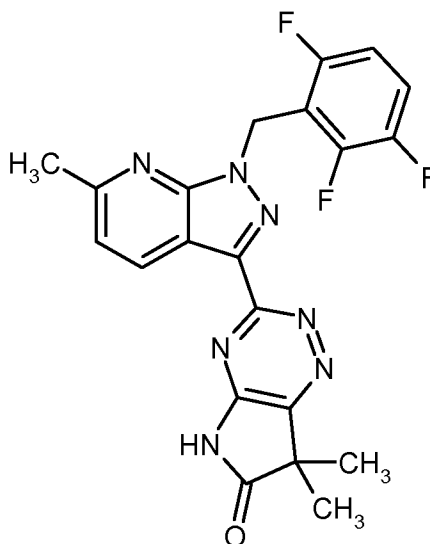
15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min

MS (EIpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.66 (d, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 12

20 7,7-Dimethyl-3-[6-methyl-1-(2,3,6-trifluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on



- 100 mg (0.27 mmol; Reinheit 90%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 2.8 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 353 mg (1.08 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt.
- 5 Anschließend wurden 56 mg (0.24 mmol) 2-(Brommethyl)-1,3,4-trifluorbenzol, gelöst in 0.28 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit Wasser und 0.5 ml Ameisensäure versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient
- 10 unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 38 mg der Zielverbindung (32% d. Th.) erhalten.

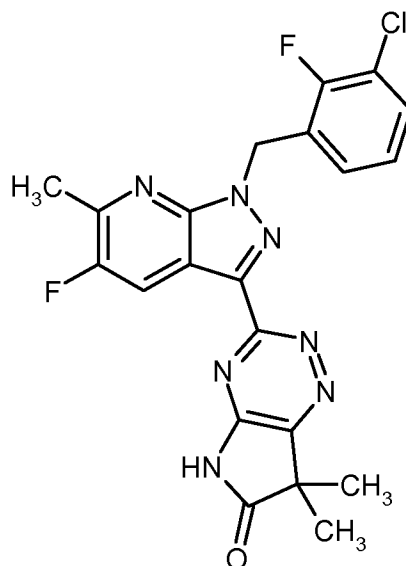
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min

MS (EIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.13 (br. s, 1H).
- 15

Beispiel 13

3-[1-(3-Chlor-2-fluorbenzyl)-5-fluor-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



- 80 mg (0.255 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 2.7 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 333 mg (1.02 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt.
- 5 Anschließend wurden 44.6 mg (0.19 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-fluorbenzol, gelöst in 0.27 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäurethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und
- 10 eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 26 mg der Zielverbindung (21% d. Th.) erhalten.

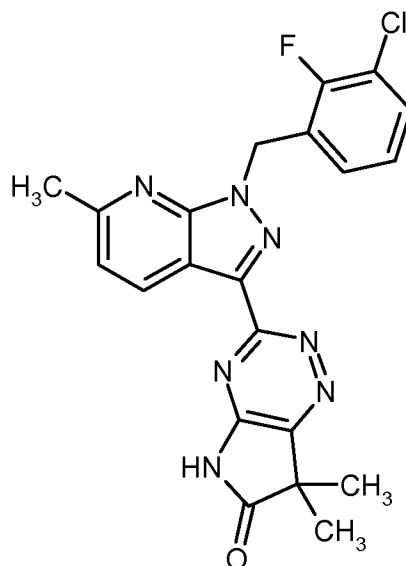
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min

MS (EIpos): $m/z = 456$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.18 – 7.26 (m, 2H), 7.53 – 7.58 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).
- 15

Beispiel 14

3-[1-(3-Chlor-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



- 100 mg (0.31 mmol, Reinheit 90%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 3.2 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 397 mg (1.22 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt.
- 5 Anschließend wurden 60 mg (0.26 mmol) 1-(Brommethyl)-3-chlor-2-fluorbenzol, gelöst in 0.32 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit Wasser und 0.5 ml Ameisensäure versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Acetonitril
- 10 nachgewaschen und das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 33 mg der Zielverbindung (25% d. Th.) erhalten.

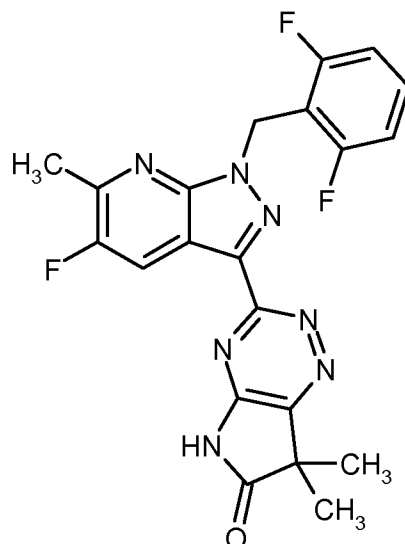
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min

MS (EIpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 12.16 (br. s, 1H).

Beispiel 15

3-[1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-fluor-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



50 mg (0.16 mmol) 3-(5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-c][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 24A wurden in 0.5 ml DMF vorgelegt, mit 156 mg (0.48 mmol) Cäsiumcarbonat und 25.5 mg (0.12 mmol) 2,6-Difluorbenzylbromid versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden nochmals 6.6 mg (0.032 mmol) 2,6-Difluorbenzylbromid hinzugegeben und das Gemisch wurde 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 10.4 mg der Zielverbindung (15% d. Th.) erhalten.

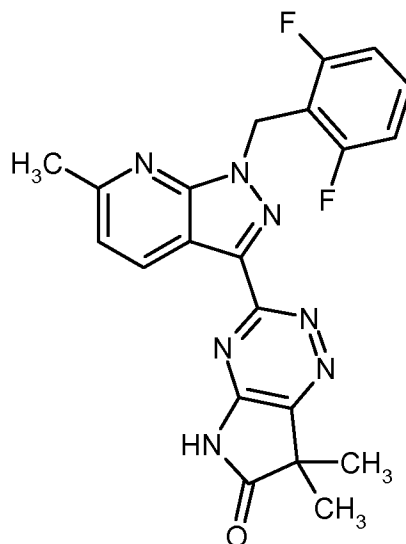
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min

MS (EIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.67 (d, 3H), 5.82 (s, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

15 **Beispiel 16**

3-[1-(2,6-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-c][1,2,4]triazin-6-on



- 100 mg (0.34 mmol; Reinheit 90%) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 3.2 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 441 mg (1.36 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt.
- 5 Anschließend wurden 60 mg (0.29 mmol) 2-(Brommethyl)-1,3-difluorbenzol, gelöst in 0.32 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit Wasser und 0.5 ml Ameisensäure versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Acetonitril
- 10 nachgewaschen und das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 43 mg der Zielverbindung (29% d. Th.) erhalten.

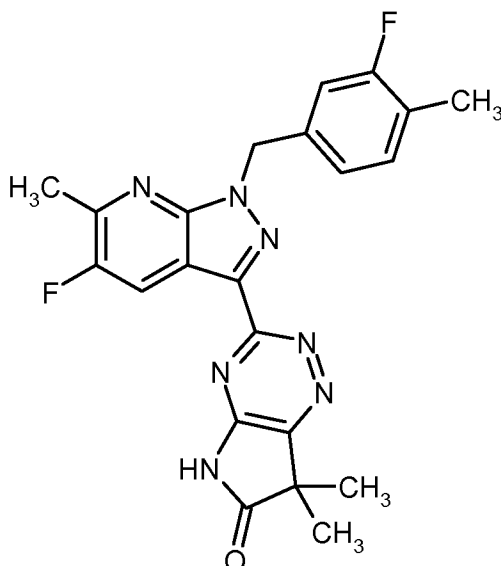
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min

MS (EIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.12 (br. s, 1H).

Beispiel 17

3-[5-Fluor-1-(3-fluor-4-methylbenzyl)-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



- 80 mg (0.255 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 2.7 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 333 mg (1.02 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt.
- 5 Anschließend wurden 38.9 mg (0.19 mmol) 4-(Brommethyl)-2-fluor-1-methylbenzol, gelöst in 0.27 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und
- 10 eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 40/1) gereinigt. Es wurden 27 mg der Zielverbindung (22% d. Th., Reinheit 92%) erhalten.

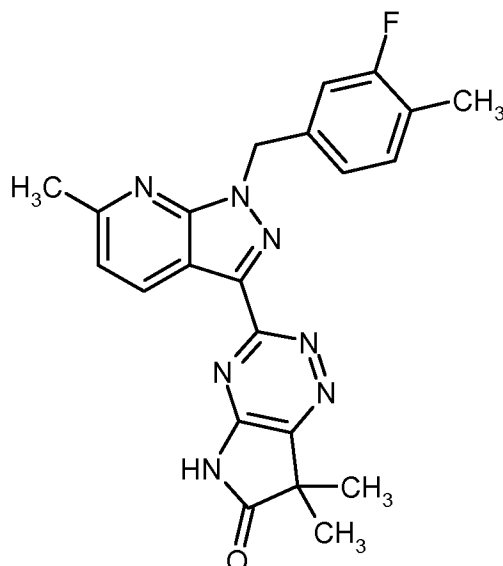
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min

MS (EIpos): $m/z = 436$ $[M+H]^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.16 -2.20 (m, 3H), 2.65 (d, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.99 – 7.03 (m, 1H), 7.04 – 7.09 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 18

3-[1-(3-Fluor-4-methylbenzyl)-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



40 mg (0.135 mmol) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 1.3 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 221 mg (0.677 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 20.6 mg (0.102 mmol) 4-(Brommethyl)-2-fluor-1-methylbenzol, gelöst in 0.13 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit Wasser und 0.3 ml Ameisensäure versetzt und mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 18.5 mg der Zielverbindung (33% d. Th.) erhalten.

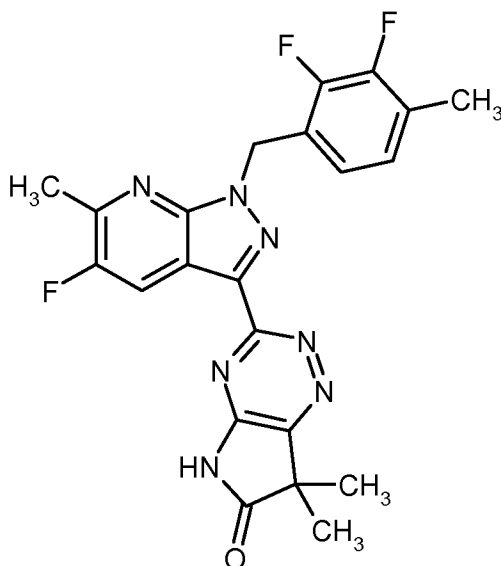
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min

MS (EIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.16 - 2.19 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 19

3-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-5-fluor-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



- 100 mg (0.319 mmol) 3-(5-Fluor-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 aus Beispiel 24A wurden in 3.4 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 416 mg (1.28 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt.
- 5 Anschließend wurden 53 mg (0.24 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-difluor-4-methylbenzol, gelöst in 0.34 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und
- 10 eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 40/1). Es wurden 22 mg der Zielverbindung (14% d. Th.) erhalten.

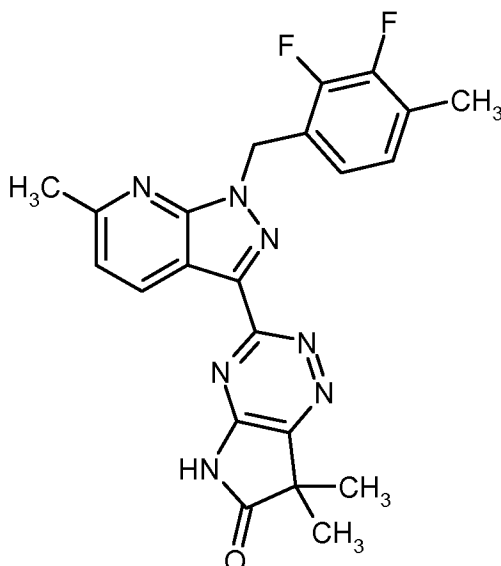
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min

MS (EIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.23 -2.26 (m, 3H), 2.65 (d, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.95 – 7.01 (m, 1H), 7.03 – 7.09 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 20

3-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-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



- 40 mg (0.135 mmol) 7,7-Dimethyl-3-(6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on aus Beispiel 32A wurden in 1.3 ml DMF vorgelegt und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit 177 mg (0.542 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 25.5 mg (0.115 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-difluor-4-methylbenzol, gelöst in 0.13 ml DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Dann wurde 10 min bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit Wasser und 0.2 ml Ameisensäure versetzt. Es wurde vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und mit Acetonitril nachgewaschen.
- Der Feststoff wurde in TFA/DMF gelöst und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.05% Ameisensäure). Es wurden 16.7 mg der Zielverbindung (28% d. Th.) erhalten.

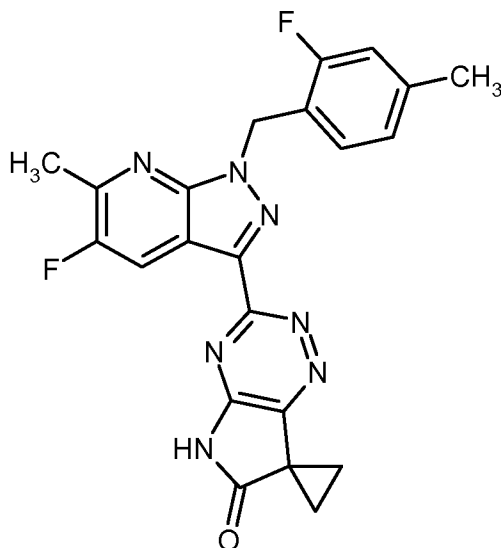
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min

MS (EIpos): $m/z = 436$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.23 - 2.26 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Beispiel 21

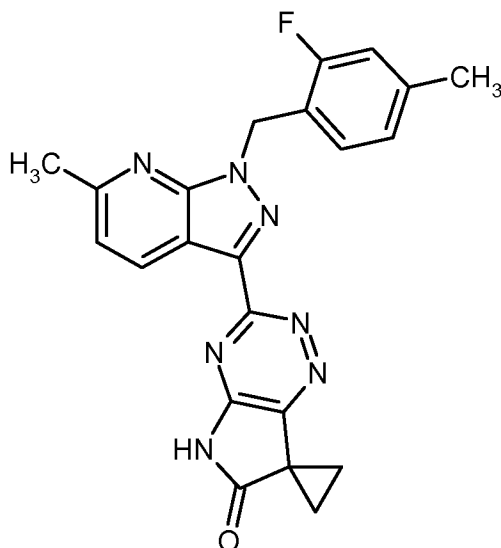
3'-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



- 5 3'-(5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on (1 Äquivalent) aus Beispiel 40A wird in DMF vorgelegt (ca. 0.1 molare Konzentration) und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wird mit Cäsiumcarbonat (4 Äquivalente) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wird 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methylbenzol (0.75 Äquivalente), gelöst in DMF (ca. 0.7 molare Konzentration), in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wird. Anschließend wird 10 min bei 80°C gerührt. Dann wird mit Essigsäurethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan/Methanol/1 N Lösung von Ammoniak in Methanol (2/2/1) gelöst und mittels
- 10
- 15 Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol) oder alternativ mittels präparativer HPLC (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt.

Beispiel 22

- 3'-[1-(2-Fluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on
- 20



14.2 mg (0.044 mmol, Reinheit 90%) 3'-(6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on aus Beispiel 44A wurden in 500 μ l DMF vorgelegt und mit 142 mg (0.436 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Das Gemisch wurde auf 80°C erwärmt und 10 min gerührt. Anschließend wurden 7.1 mg (0.034 mmol) 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methylbenzol, gelöst in 50 μ l DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Anschließend wurde 10 min bei 80°C gerührt. Dann wurde abgekühlt und mit 0.1 ml Wasser sowie 0.9 ml Ameisensäure versetzt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure). Es wurde 1.6 mg der Zielverbindung (9% d. Th.) erhalten.

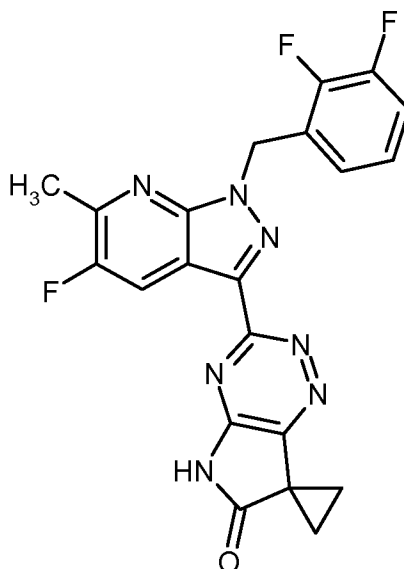
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.05 min

MS (EIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.80-1.86 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 12.32 (br. s, 1H).

Beispiel 23

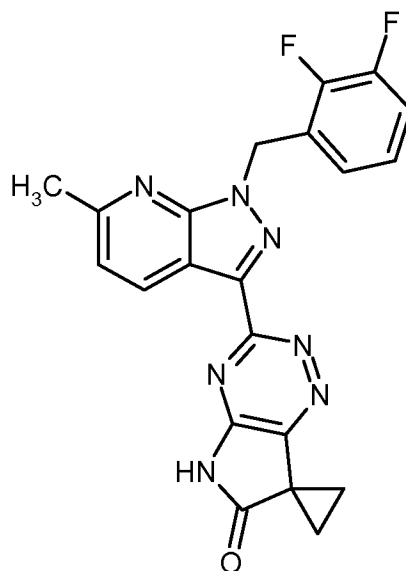
3'-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



- 5 3'-(5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on (1 Äquivalent) aus Beispiel 40A wird in DMF vorgelegt (ca. 0.1 molare Konzentration) und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wird mit Cäsiumcarbonat (4 Äquivalente) versetzt und anschließend 10 min gerührt. Anschließend wird 1-(Brommethyl)-2,3-difluorbenzol (0.75 Äquivalente), gelöst in DMF (ca. 0.7 molare Konzentration), in 10 Portionen innerhalb von 10
- 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wird. Anschließend wird 10 min bei 80°C gerührt. Dann wird mit Essigsäurethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan/Methanol/1 N Lösung von Ammoniak in Methanol (2/2/1) gelöst und mittels
- 15 Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol) oder alternativ mittels präparativer HPLC (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt.

Beispiel 24

- 3'-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on
- 20



10.0 mg (0.031 mmol, Reinheit 90%) 3'-(6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-c][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on aus Beispiel 44A wurden in 352 µl DMF vorgelegt und mit 100 mg (0.307 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Das Gemisch wurde auf 80°C erwärmt und 10 min gerührt. Anschließend wurden 5.1 mg (0.024 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-difluorbenzol, gelöst in 35 µl DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Anschließend wurde 10 min bei 80°C gerührt. Dann wurde abgekühlt und mit 0.1 ml Wasser sowie 0.9 ml Ameisensäure versetzt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure). Es wurde 2.6 mg der Zielverbindung (20% d. Th.) erhalten.

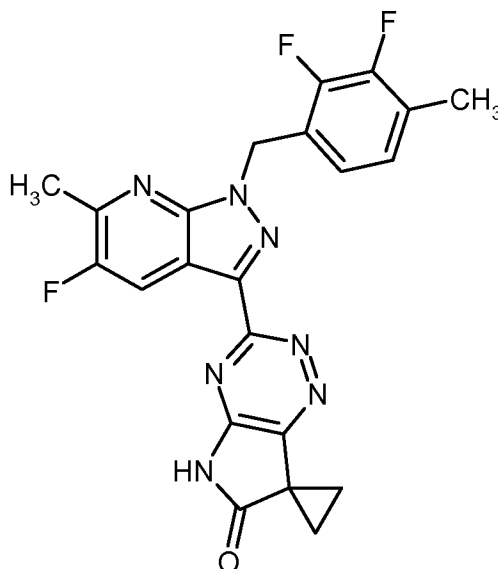
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min

MS (EIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.82-1.87 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 8.71 (d, 1H).

Beispiel 25

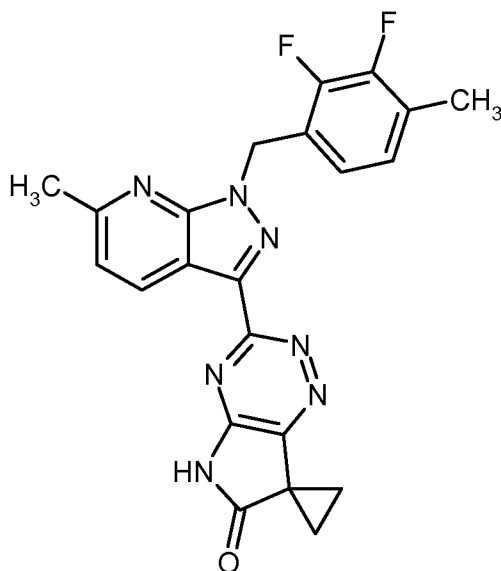
3'-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on



- 5 3'-(5-Fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on (1 Äquivalent) aus Beispiel 40A wird in DMF vorgelegt (ca. 0.1 molare Konzentration) und auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wird mit Cäsiumcarbonat (4 Äquivalente) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wird 1-(Brommethyl)-2,3-difluor-4-methylbenzol (0.75 Äquivalente), gelöst in DMF (ca. 0.7 molare Konzentration), in 10 Portionen innerhalb von 10 min
- 10 zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wird. Anschließend wird 10 min bei 80°C gerührt. Dann wird mit Essigsäurethylester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan/Methanol/1 N Lösung von Ammoniak in Methanol (2/2/1) gelöst und mittels
- 15 Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol) oder alternativ mittels präparativer HPLC (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% TFA) gereinigt.

Beispiel 26

- 3'-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on
- 20



10.0 mg (0.031 mmol, Reinheit 90%) 3'-(6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)spiro[cyclopropan-1,7'-pyrrolo[2,3-c][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-on aus Beispiel 44A wurden in 352 μ l DMF vorgelegt und mit 100 mg (0.307 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Das Gemisch wurde auf 80°C erwärmt und 10 min gerührt. Anschließend wurden 5.4 mg (0.024 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3-difluor-4-methylbenzol, gelöst in 35 μ l DMF, in 10 Portionen innerhalb von 10 min zu dem 80°C warmen Reaktionsgemisch gegeben, wobei zwischen den einzelnen Zugaben ca. 1 min bei 80°C nachgerührt wurde. Anschließend wurde 10 min bei 80°C gerührt. Dann wurde abgekühlt und mit 0.1 ml Wasser sowie 0.9 ml Ameisensäure versetzt. Das Gemisch wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (RP-C18, Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure). Es wurde 1.4 mg der Zielverbindung (11% d. Th.) erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min

MS (EIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.81-1.85 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 2.25 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.32 (br. 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 Die Bestimmung der relaxierenden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen an isolierten Gefäßen wurde, wie in JP Stasch et al., Br J Pharmacol. 2002; 135, 333-343 beschrieben, durchgeführt. 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
- 10 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
- 20 (IC₅₀-Wert). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0.1%.

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,
- 25 bestimmt.

Repräsentative Werte (MEC = minimal effektive Konzentration) für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 1; zum Teil als Mittelwerte aus Einzelbestimmungen) wiedergegeben:

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	MEC [nM]
1	30
2	30
5	100
6	200
7	100
8	300
9	300
10	300
11	30
12	300

Beispiel Nr.	MEC [nM]
13	100
14	300
15	65
16	300
17	300
18	1000
19	300
20	300
24	300
26	300

B-3. Inhibition der humanen Phosphodiesterase 5 (PDE 5)

PDE 5-Präparationen werden aus humanen Plättchen durch Aufschluss (Microfluidizer®, 800 bar, 3 Passagen), gefolgt von Zentrifugation (75000 g, 60 min, 4°C) und Ionenaustauscher-
 5 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.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer in vitro Wirkung an humaner PDE 5 in 100%
 10 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 beschriebenen PDE 5-Präparats hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 5 Präparats wird so gewählt,
 15 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; Perkin Elmer) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/Salzsäure pH 7.5, 8.3 mM Magnesiumchlorid, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion
- 5 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
- 10 Szintillationszähler (Perkin Elmer) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale PDE 5-Inhibition bestimmt.

Repräsentative Werte IC₅₀-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle (Tabelle 2; zum Teil als Mittelwerte aus Einzelbestimmungen) wiedergegeben:

15 Tabelle 2:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	5
2	5
5	1.5
6	2
7	21
8	34
9	6
10	4.5
11	27
12	21

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
13	42
14	63
15	67
16	24
17	8
18	10
19	0.25
20	0.65
22	16
24	21

26	4
----	---

B-4. 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
 - 10 – Datenakquisitionscomputer
- verbunden sind.

Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck, Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Tiermaterial

- 15 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. National Institutes of Health abgegeben.
- 20 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.

Senderimplantation

- 25 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.

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 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.

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).

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.

Im Standardablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen:

– Systolischer Blutdruck (SBP)

- Diastolischer Blutdruck (DBP)
 - Arterieller Mitteldruck (MAP)
 - Herzfrequenz (HR)
 - Aktivität (ACT).
- 5 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 (DSI) zu entnehmen.
- 10 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

- Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUEST
- 15 TM 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
- 20 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.

Literatur

- 25 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
- 30 Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994

B-5. Bestimmung der Organ-protectiven Wirkungen im Langzeitversuch an Ratten.

Die Organ-protectiven Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in einem therapeutisch relevanten „low nitric oxide (NO) / high renin“ Hypertoniemodell an der Ratten gezeigt. Die Studie wurde in Anlehnung an die kürzlich erschienene Publikation durchgeführt (Sharkovska Y, et al. J Hypertension 2010; 28: 1666-1675). Dabei werden Renin-transgene Ratten (TGR(mRen2)27), denen der NO-Synthase-Inhibitor L-NAME über das Trinkwasser verabreicht wurde, gleichzeitig mit der erfindungsgemäßen Verbindung oder Vehikel über mehrere Wochen behandelt. Haemodynamische und renale Parameter werden während des Behandlungszeitraums bestimmt. Am Ende der Langzeitstudie wird die Organprotektion (Niere, Lunge, Herz, Aorta) durch histopathologische Untersuchungen, Biomarker, Expressionsanalysen und kardiovaskuläre Plasmaparameter gezeigt.

B-6. Messungen des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) in wachen Hunden unter Hypoxiebedingungen

Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Hunden wird zum Beispiel ein Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA eingesetzt. Das System besteht aus implantierbaren Drucksendern, Empfänger und einem Datenakquisitionscomputer. Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdrücken und der Herzfrequenz an wachen Tieren. Die eingesetzten Telemetriesender werden den Versuchstieren vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt einsetzbar. Die Untersuchungen werden an erwachsenen, männlichen Beagle Hunden durchgeführt. Technische Details können der Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) entnommen werden.

Substanzen und Lösungen

Die zu untersuchenden Substanzen werden jeweils einer Gruppe von Hunden (n = 3-6) oral mittels einer Gelatine-Kapsel oder intravenös in geeigneten Lösungsmittelgemischen verabreicht. Eine Vehikel- behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf

Für die Messungen unter Hypoxiebedingungen werden die Tiere in eine Kammer überführt, in der eine hypoxische Atmosphäre (ca. 10% Sauerstoffgehalt) herrscht. Diese wird mit kommerziell erhältlichen Hypoxiegeneratoren (Firma Hoehenbalance, Cologne, Germany) erzeugt. Im

Standardablauf werden z.B. ein und fünf Stunden nach Substanzgabe die Hunde für 30 min in die Hypoxiekammer überführt. Dabei erfolgt die Messung von Drücken und Herzfrequenz mittels Telemetrie ca. 10 min vor und nach Eintritt in die Hypoxiekammer, als auch während des Aufenthaltes in der Hypoxiekammer.

5 Auswertung

In gesunden Hunden kommt es unter Hypoxie zu einem schnellen Anstieg des PAP. Durch die Gabe von Substanzen kann dieser Anstieg reduziert werden. Für die Quantifizierung des PAP Anstieges und der Herzfrequenz- bzw. systemischen Blutdruck-Unterschiede werden die durch Mittelwertbestimmung geglätteten Daten vor und während der Hypoxieperiode verglichen. Die graphische Darstellung der Verläufe der gemessenen Parameter erfolgt mit der Prism Software (GraphPad, USA).

B-7. Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe

Die pharmakokinetischen Parameter der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in männlichen CD-1-Mäusen, männlichen Wistar-Ratten, weiblichen Beagle-Hunden und weiblichen Cynomolgus-Affen bestimmt. Die intravenöse Gabe erfolgt bei Mäusen und Ratten mittels einer speziesspezifischen Plasma/DMSO-Formulierung sowie bei Hunden und Affen 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 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.

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-Gemischen vermessen. Die Quantifizierung der Substanzen erfolgt anhand der Peakhöhen oder -flächen aus extrahierten Ionenchromatogrammen spezifischer selected ion monitoring-Experimente oder hochaufgelöster LC-MS Experimente.

Aus den ermittelten Plasmakonzentration-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen wie AUC, $C_{\max}$, F (Bioverfügbarkeit), $t_{1/2}$ (terminale Halbwertszeit), MRT (Mean Residence Time) und CL (Clearance) mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

- 5 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. Das Plasma wird durch Zentrifugation bei 1000 g gewonnen. Nach Messung der Konzentrationen in Plasma und Blut (mittels LC-MS(/MS);
- 10 s.o.), wird durch Quotientenbildung der $C_{\text{Blut}}/C_{\text{Plasma}}$ -Wert ermittelt.

B-8. 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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.

- 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
- 30 Acetonitril und 10 mM wässriger Ammoniumformiat-Lösung oder 0.05 % Ameisensäure chromatographiert. Die UV-Chromatogramme in Verbindung mit massenspektrometrischen Daten dienen zur Identifizierung, Strukturaufklärung und quantitativen Abschätzung der Metabolite, und

der quantitativen metabolischen Abnahme der erfindungsgemäßen Verbindung in den Inkubationsansätzen.

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:

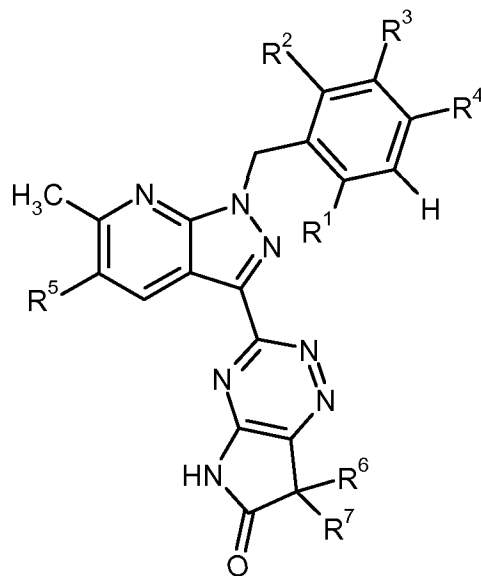
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

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)



(I),

in welcher

- 5 R¹ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht,

R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methyl steht,

mit der Maßgabe, dass mindestens zwei der Reste R¹, R², R³ oder R⁴ von Wasserstoff
 10 verschieden sind,

R⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁶ für Methyl steht,

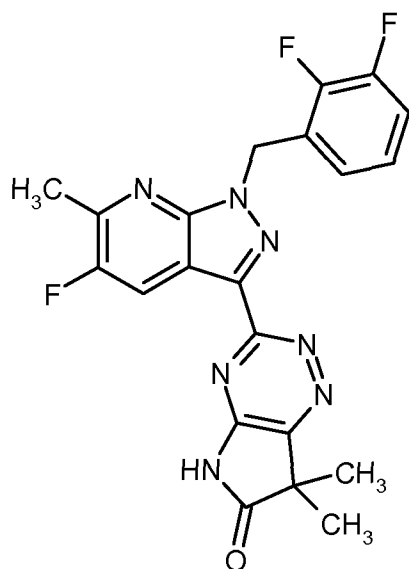
R⁷ für Methyl steht,

oder

- 15 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen
 Cyclopropylring bilden,

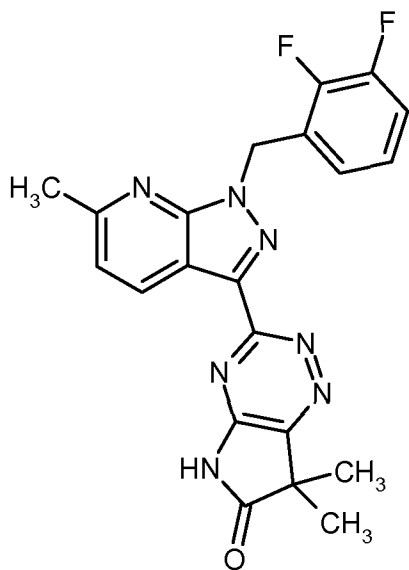
sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

2. Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-5-fluor-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 und der Strukturformel (I-A)



(I-A),

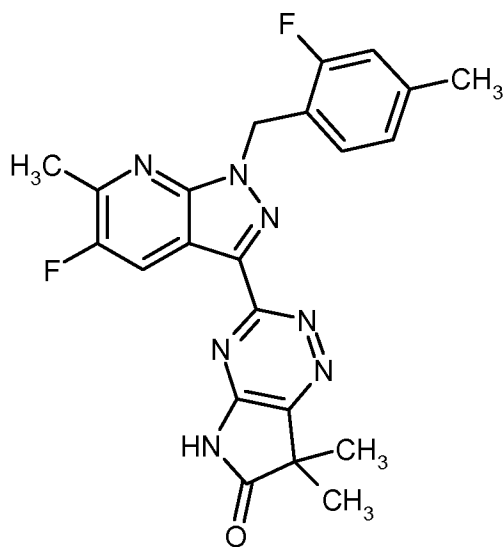
- 5 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.
3. Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluorbenzyl)-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-B)



(I-B),

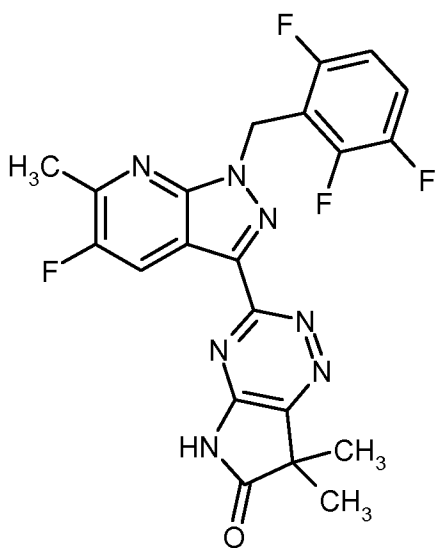
- 10 sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.

4. Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[5-Fluor-1-(2-fluor-4-methylbenzyl)-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 und der Strukturformel (I-C)



(I-C),

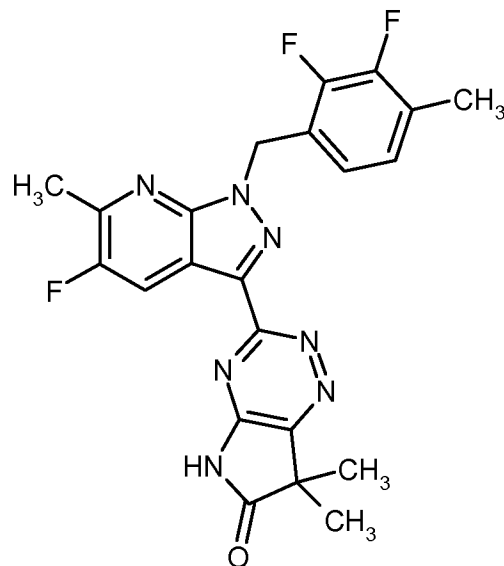
5. sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.
5. Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[5-Fluor-6-methyl-1-(2,3,6-trifluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-I)



(I-I),

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

6. Verbindung mit dem systematischen Namen 3-[1-(2,3-Difluor-4-methylbenzyl)-5-fluor-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-7,7-dimethyl-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[2,3-c][1,2,4]triazin-6-on und der Strukturformel (I-Q)



(I-Q),

- 5 sowie sowie ihre N-Oxide, Salze, Solvate, Salze der N-Oxide und Solvate der N-Oxide und Salze.
7. Verbindung der Formel (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I) oder (I-Q), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I) oder (I-Q), wie in den
10 Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen, Arteriosklerose, Demenzerkrankungen und erektiler Dysfunktion.
- 15 9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I) oder (I-Q), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I) oder (I-Q), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff
20 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus organischen Nitraten, NO-Donatoren, cGMP-PDE-Inhibitoren, antithrombotisch wirkenden Mitteln, den Blutdruck senkenden Mitteln sowie den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln.

11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen, Arteriosklerose, Demenzerkrankungen und erektiler Dysfunktion.
- 5 12. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, Ischämien, Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, thromboembolischen Erkrankungen, fibrotischen Erkrankungen, Arteriosklerose, Demenzerkrankungen und erektiler Dysfunktion bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I)
- 10 oder (I-Q), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 9 bis 11 definiert.