

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/031187 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/505, A61P 9/00, C07D 471/04, 231/00, 221/00

MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009759

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. September 2003 (03.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 42 941.3 16. September 2002 (16.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEURER, Achim
[DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).
STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str.
109, 42651 Solingen (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE];
Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). KERN, Armin
[DE/DE]; Brucher Häuschen 105, 42109 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PYRIDINE-SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: PYRIDIN-SUBSTITUIERTES PYRAZOLDERIVAT

(57) Abstract: The invention relates to a substituted pyrazole derivative and the use thereof as a medicament, particularly as a medicament for treating cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazolderivat und seine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



WO 2004/031187 A1

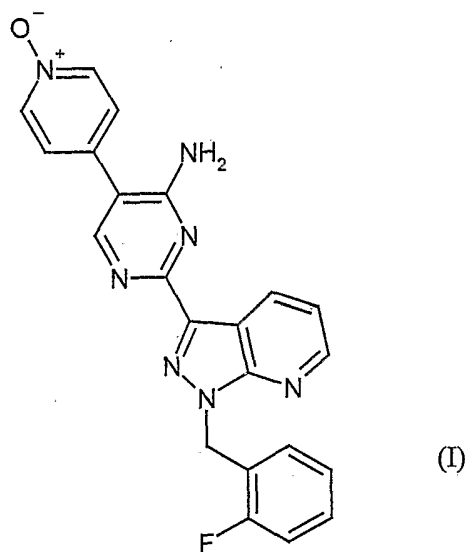
PYRIDIN-SUBSTITUIERTES PYRAZOLOPYRIDINDERIVAT

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazolderivat und seine
5 Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 00/06569 und WO 02/42301 offenbaren strukturell ähnliche Verbindungen als
Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazolderivat der Formel (I)



15 sowie deren Isomere, Salze und Hydrate.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) kann auch in Form ihrer Salze vor-
liegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen
oder Säuren genannt.

20

- 2 -

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindung können Salze des erfindungsgemäßen Stoffes mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindung sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer möglichen Hydrate vorkommen.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und ist daher zur Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Insbesondere führt sie zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärkt die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivaten.

Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion, Osteoporose, Glaukom, pulmonale Hypertonie, Gastroparese und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierte Gedächtnisverluste, vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

5

Weiterhin eignet sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellt somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

10 Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

15 Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

20 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

25 Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TIPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der
30 erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Biologische Untersuchungen

Die biologische Wirksamkeit der Verbindung der Formel (I) wird im nachstehenden Tests gezeigt.

5

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

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, carbonbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1,0; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

25

Die erfindungsgemäße Verbindung I besitzt einen IC₅₀-Wert von 286 nM

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

30

- 6 -

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, topisch oder als Implantat, beispielsweise Stent.

5

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

15 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (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 und sterilen Pulvern.

20

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate, beispielsweise Stent.

25

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikro-

30

krystalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder
5 Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien. Der Wirkstoff kann gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksame Verbindung der Formel (I) soll in den oben aufgeführten
10 pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthal-
15 ten.

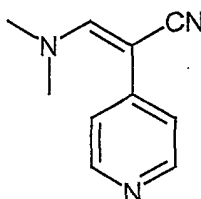
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den erfindungsgemäßen Wirkstoff in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden,
20 gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den erfindungsgemäßen Wirkstoff vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

25 Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Ausgangsverbindungen:I. Synthese von 3-(Dimethylamino)-2-(1-oxido-4-pyridinyl)-2-propenenitril
(E/Z-Gemisch)

5

I A) 4-[(Dimethylamino)methylen]-pyridinacetonitril (E/Z-Gemisch)



10 4-Pyridylacetonitril 7.52 g (63.7 mmol) und tert-Butoxybis(dimethylamino)methan
11.09 g (63.7 mmol) werden bei 100 °C für 2 h gerührt. Dabei werden frei werden-
des Dimethylamin und t-Butanol mittels einer Vakuumpumpe durch leichten Unter-
druckstrom zur Atmosphäre abgeführt.

Flash-Chromatographie (Dichlormethan / Essigsäureethylester 50:1 -> 20:1) liefert
15 die Titelverbindung.

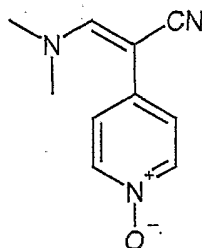
Ausbeute: 10.2 g (93%)

R_f-Wert: 0.29 (Dichlormethan / Essigsäureethylester 20:1)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.25 (s, 6 H, 2 x CH₃), 7.25 (d, 2 H, Ar-
H), 7.80 (s, 1 H, Ar-H), 8.33 (d, 2 H, Ar-H).

20 MS: (ESI pos.), m/z = 174 ([M+H]⁺)

I B) 3-(Dimethylamino)-2-(1-oxido-4-pyridinyl)-2-propennitril (E/Z-Gemisch)



5 55.0 g (302 mmol) 4-[(Dimethylamino)methylen]-pyridinacetonitril (E/Z-Gemisch) aus Beispiel 1A werden in 2200 ml Trichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 112 g (452 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure zugegeben. Dabei steigt die Temperatur auf 34 °C an. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Anschließend wird 2 mal mit 1 normaler Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die wässrige Phase wird 1 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 800 ml Dichlormethan/Methanol 3:1 verrührt. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt und mit 250 ml Dichlormethan/Methanol gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol / konzentrierte wässrige Ammoniaklösung 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 12.3 g (22 %)

¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 3.23 (s, 6 H, 2 x CH₃), 7.24 (d, 2 H, Ar-H), 7.69 (s, 1 H, Ar-H), 8.04 (d, 2 H, Ar-H).

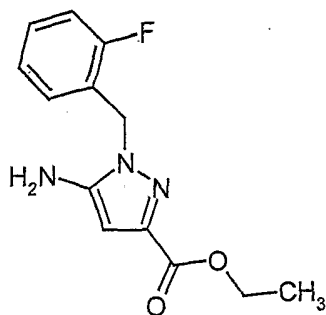
20 LC/MS: Retentionszeit: 0.9 min;
MS: (ESI pos.), m/z = 190 ([M+H]⁺).
Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40 °C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25

- 10 -

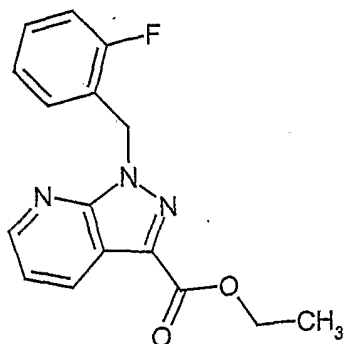
II. Synthese von 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin**II A) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester**

5



100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter kräftigem
10 Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 Minuten gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und erhitzt unter Rückfluss über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und
15 die Lösung roh weiter umgesetzt.

II B) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



5 Die aus II A) erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon drei Tage lang unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / [Toluol-Essigester = 4:1] - Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

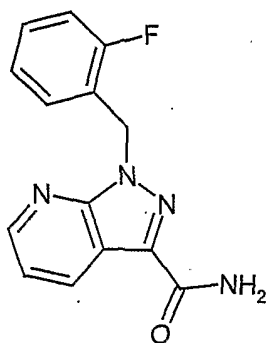
10

Smp. 85 °C

R_f (SiO₂, Toluol/Essigsäureethylester 1:1): 0.83

15

II C) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



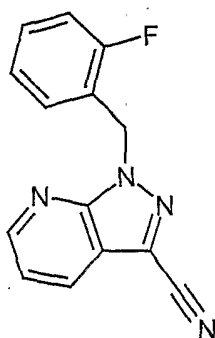
- 12 -

10.18 g (34 mmol) des in Beispiel II B) erhaltenen Esters werden in 150 ml, mit Ammoniak bei 0 – 10 °C gesättigtem, Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, Toluol/Essigsäureethylester 1:1): 0.33

5

II D) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



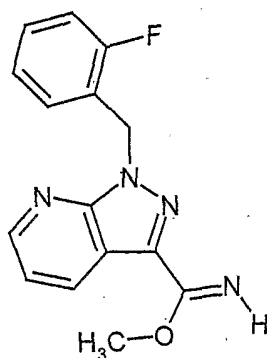
10 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel II C) werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluor-essigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40 °C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und
15 dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 normaler Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp: 81 °C

20 R_f (SiO₂, Toluol/Essigsäureethylester 1:1): 0.74

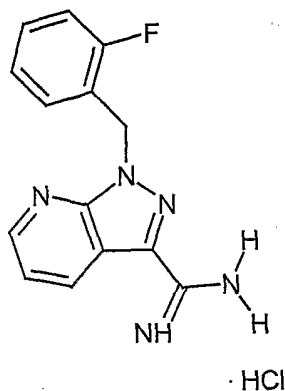
- 13 -

**II E) (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid säuremethyl-
ester**

5

Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel II D) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

10

II F) 1-(2-Fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin

15

Die aus Beispiel II E) erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid säuremethyl-ester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht

- 14 -

unter Rückfluss gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.

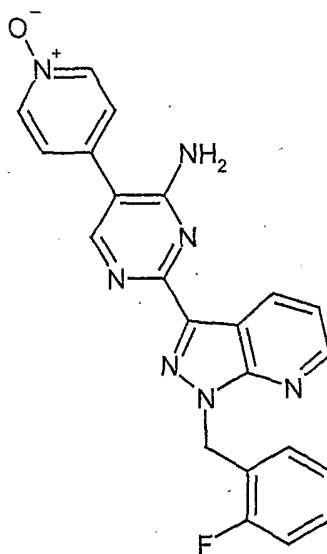
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 200 MHz): $\delta = 5,93$ (s, 2H); 7,1-7,5 (m, 4 H); 7,55 (dd, 1H); 8,12 (dd, 1H); 8,30 (dd, 1H); 9,5 (bs, 4H-austauschbar) ppm.

5 MS (EI): $m/z = 270,2$ (M-HCl)

- 15 -

Ausführungsbeispiel**2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(1-oxido-4-pyridinyl)-4-pyrimidinylamin**

5



19.0 g (70.6 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Ausgangsverbinding II) und 13.4 g, (70.6 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-(1-oxido-4-pyridinyl)-2-propennitril (E/Z-Gemisch), (Ausgangsverbinding I) werden in 500 ml Xylol unter Rückfluss erhitzt. Nach 3, 6 und 9 Stunden werden jeweils weitere 19.0 g (70.6 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Ausgangsverbinding II) zugegeben. Anschließend wird die Mischung weitere 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Toluol und anschließend mit wenig Methanol gewaschen. Der Niederschlag wird in 250 ml Dimethylsulfoxid bei 90 °C digeriert. Unlösliche Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat wird chromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/konz. wässrige Ammoniaklösung 20:1:0 → 10:1:0 → 5:1:0.1 gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, und der Rückstand wird mit etwas Ethylacetat verrührt und abgesaugt. Nach Waschen mit

- 16 -

wenig Ethylacetat und Trocknen erhält man 8.7 g des Produkts. Weitere 0.29 g an Produkt können erhalten werden, wenn der nach Digerieren mit Dimethylsulfoxid zurückbleibende Niederschlag in 150 ml Dimethylsulfoxid bei 60 °C aufgeschlämmt wird und in gleicher Weise wie zuvor beschrieben chromatographisch an Kieselgel gereinigt wird.

5

Ausbeute: 8.99 g (30.7 %)

Retentionzeit: 3.76 min

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18,

60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent: A=5ml HClO₄/l H₂O, B=ACN;

10

Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B;

Fluss: 0.75 ml/min, Temp.:30 Grad C, Detektion UV 210 nm.

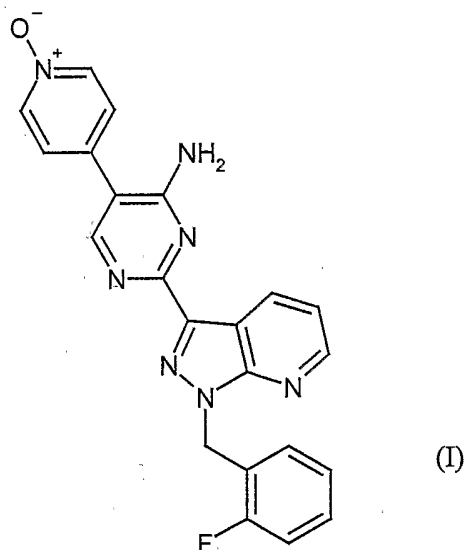
¹H-NMR: (300 MHz, D₆-DMSO), δ = 5.82 (s, 2H, CH₂), 7.06-7.27 (m, 5H, Ar-H, NH₂), 7.30-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.53 (d, 2H, Ar-H), 8.25-8.29 (m, 3H, Ar-H), 8.63 (dd, 2H, Ar-H), 9.05 (dd, 1 H, Ar-H).

15

MS: (ESI pos.), *m/z* = 414 ([M+H]⁺).

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel (I)



5

sowie deren Isomere, Salze und Hydrate.

2. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung von Erkrankungen.
- 10 3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
15 Anspruch 1 definiert, in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.
5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in
20 Anspruch 1 definiert, in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

- 18 -

6. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 5 7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen
10 Erkrankungen und Ischämien.
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit organischen Nitrat-
15 Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/505 A61P9/00 //(C07D471/04,231:00,
 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 42301 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application page 25; example 1; table 1 page 14, line 8 -page 15 ---	1,3,6
Y	WO 00 66582 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;STASCH JOHANNES PETER (DE); BAYER AG (DE);) 9 November 2000 (2000-11-09) Compounds of claim 1 the whole document --- -/--	1,3,6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2003

Date of mailing of the international search report

03/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09759

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STRAUB A ET AL: "NO-Independent stimulators of soluble guanylate cyclase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 6, 26 March 2001 (2001-03-26), pages 781-784, XP004230931 ISSN: 0960-894X table 4	1,3,6
A	DE 100 57 751 A (BAYER AG) 23 May 2002 (2002-05-23) the whole document	1,3,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09759

Patent document cited in search report	A	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0242301	A	30-05-2002	DE	10131987 A1	23-05-2002
			AU	2069202 A	03-06-2002
			BR	0115477 A	19-08-2003
			CA	2429312 A1	30-05-2002
			CZ	20031435 A3	15-10-2003
			EE	200300243 A	15-10-2003
			WO	0242301 A1	30-05-2002
			EP	1343786 A1	17-09-2003
			NO	20032299 A	02-07-2003
			US	2002173514 A1	21-11-2002
<hr/>					
WO 0066582	A	09-11-2000	DE	19920352 A1	09-11-2000
			AU	4554500 A	17-11-2000
			WO	0066582 A1	09-11-2000
<hr/>					
DE 10057751	A	23-05-2002	DE	10057751 A1	23-05-2002
			AU	1602802 A	03-06-2002
			CA	2429309 A1	30-05-2002
			WO	0242300 A1	30-05-2002
			EP	1339717 A1	03-09-2003
<hr/>					

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09759

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D471/04 A61K31/505 A61P9/00 //(C07D471/04,231:00, 221:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 42301 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 25; Beispiel 1; Tabelle 1 Seite 14, Zeile 8 -Seite 15 ---	1,3,6
Y	WO 00 66582 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;STASCH JOHANNES PETER (DE); BAYER AG (DE);) 9. November 2000 (2000-11-09) Compounds of claim 1 das ganze Dokument --- -/--	1,3,6
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. November 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 03/12/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Goss, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	STRAUB A ET AL: "NO-Independent stimulators of soluble guanylate cyclase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 11, Nr. 6, 26. März 2001 (2001-03-26), Seiten 781-784, XP004230931 ISSN: 0960-894X Tabelle 4	1,3,6
A	DE 100 57 751 A (BAYER AG) 23. Mai 2002 (2002-05-23) das ganze Dokument	1,3,6

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/09759

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0242301	A	30-05-2002	DE 10131987 A1	23-05-2002
			AU 2069202 A	03-06-2002
			BR 0115477 A	19-08-2003
			CA 2429312 A1	30-05-2002
			CZ 20031435 A3	15-10-2003
			EE 200300243 A	15-10-2003
			WO 0242301 A1	30-05-2002
			EP 1343786 A1	17-09-2003
			NO 20032299 A	02-07-2003
			US 2002173514 A1	21-11-2002
WO 0066582	A	09-11-2000	DE 19920352 A1	09-11-2000
			AU 4554500 A	17-11-2000
			WO 0066582 A1	09-11-2000
DE 10057751	A	23-05-2002	DE 10057751 A1	23-05-2002
			AU 1602802 A	03-06-2002
			CA 2429309 A1	30-05-2002
			WO 0242300 A1	30-05-2002
			EP 1339717 A1	03-09-2003