

(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
24. Januar 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/06247 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/96,
A61K 31/517, 31/519, A61P 9/10, C07D 495/04, 403/06,
409/14, 409/12, 413/12, 411/12, 401/12, 487/04, 417/12,
513/04, 403/12

Wildsteig 30a, 42113 Wuppertal (DE). **OEHME, Felix** [DE/DE]; Tiergartenstrasse 239, 42117 Wuppertal (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz** [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). **STEINHAGEN, Henning** [DE/DE]; Egenstrasse 64, 42113 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07670

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2001 (05.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(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, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 34 801.7 18. Juli 2000 (18.07.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HÄRTER, Michael** [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner-Strasse 56, 51375 Leverkusen (DE). **ALBRECHT, Barbara** [DE/DE]; Germanenstrasse 45, 42277 Wuppertal (DE). **GERISCH, Michael** [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, 42115 Wuppertal (DE). **HANDKE, Gabriele** [DE/DE]; Ligusterweg 60, 42489 Wülfrath (DE). **HÜTTER, Joachim** [DE/DE]; Teschensudbergerstrasse 13, 42349 Wuppertal (DE). **JENSEN, Axel** [DE/DE]; Hügelstrasse 62, 42553 Velbert (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE]; Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE). **MITTENDORF, Joachim** [DE/DE];

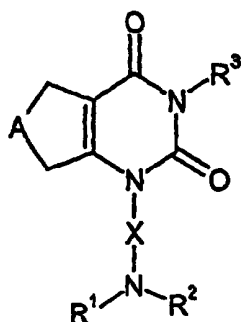
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: SUBSTITUTED AMIDOALKYL-URACILS AS PARP INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE AMIDOALKYL-URACILE ALS PARP-INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel PARP inhibitors in the form of amidoalkyl-uracil derivatives of formula (I), to a method for producing them and to their use as active agents of medicaments, for preventing and/or treating ischaemia and reperfusion damage.

(57) Zusammenfassung: Es werden neue PARP-Inhibitoren in Form von Amidoalkyl-uracil-Derivaten der Formel (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden beschrieben.

WO 02/06247 A1

SUBSTITUIERTE AMIDOALKYL-URACILE ALS PARP-INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prävention und/oder Therapie von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

Die Aufklärung des molekularen Mechanismus des Zelltodes ist Gegenstand intensiver biomedizinischer Forschungstätigkeit. Ziel ist es dabei, spezifisch wirksame Verbindungen zu finden, die modulierend in diesen Prozess eingreifen. Bei der Untersuchung der einzelnen biochemischen Schritte, die zum Zelltod führen, wurde man auf Poly(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS) aufmerksam, ein im Zellkern stark exprimiertes Protein, das an der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden beteiligt ist [Szabo und Dawson, Trends in Pharmacological Sciences, 19, 287-298 (1998)].

Die Aktivierung von PARS spielt eine wichtige Rolle bei N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und NO-induzierter Neurotoxizität [Zhang et al., Science, 263, 687-689 (1994); Wallis et al., NeuroReport, 5, 245-248 (1993)], cerebraler Ischämie [Endres et al., J. Cereb. Blood Flow Metabol., 17, 1143-1151 (1997)], traumatischen Gehirnverletzungen [Wallis et al., Brain Res., 710, 169-177 (1996)] und Ischämie/-Reperfusionsschäden im Herzen und Skelettmuskel [Thiemermann et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 94, 679-683 (1997)]. Darüber hinaus scheint die Inhibition von PARS einen positiven Effekt auf die Therapie von Arthritis [Szabo et al., Japanese J. Pharm., 75, Supp. I:102 (1997)], Diabetes [Shimabukuro et al., J. Clin. Invest., 100, 290-295 (1997)] und endotoxischem oder septischem Schock [Zingarelli et al., Shock, 5, 258-264 (1996)], Radiosensibilisierung hypoxischer Tumorzellen [Weltin et al., Oncol. Res., 6, 399-403 (1994)], chronischer Colitis [Jijon et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 279, G641-51 (2000)], Hörsturz [Tabuchi et al., Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 110(2), 118-21 (2001)], entzündlichen Erkrankungen der Lunge wie beispielsweise Asthma und chronische Bronchitis [Cuzzocrea et al., Eur. J. Pharm., 342, 67-76 (1998)] und Krebs zu haben.

Bei Schädigung der DNA durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche wird PARS aktiviert, ein Enzym, das polymere ADP-Ribose-Einheiten aus Nikotinamid-Adenosin-Dinukleotid (NAD^+) als Substrat aufbaut. Die gebildeten polymeren ADP-Ribose-Einheiten werden sowohl an PARS selbst als auch an andere Proteine, z.B. Histone, Topoisomerasen und Polymerasen angeknüpft.

Eine verstärkte Aktivierung von PARS führt zu einem massiven NAD^+ Verbrauch. Die starke Abnahme der NAD^+ -Konzentration und die damit verbundene Behinderung der ATP-Synthese (Abnahme der ATP-Konzentration), bewirkt eine Verschlechterung des energetischen Zustands der Zelle, was zum vorzeitigen Zelltod (Nekrose) führen kann.

Im Herzen führt die Reperfusion von ischämischem Myokard zur Generierung von Radikalen, Neutrophilen-Infiltration, Zerstörung der myokardialen Gewebestruktur, Kontraktionsdysfunktionen und Nekrose. Das während der Reperfusionsphase generierte H_2O_2 reagiert sehr schnell mit NO zu Peroxynitrit. NO, Peroxynitrit und H_2O_2 bewirken DNA-Strangbrüche und führen dadurch zu einer Überstimulation der PARS.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei Reperfusionsschäden ist die Akkumulation von Neutrophilen im reperfundierten Myokard. Die Aktivierung der PARS verstärkt die Infiltration von Neutrophilen durch eine Stimulation der Expression von P-Selektin und ICAM-1.

PARS-Knock-out-Mäuse, die gesund und vermehrungsfähig sind, sind gegenüber Reperfusionsschäden im wesentlichen geschützt. Die Infiltration von Neutrophilen ist um 50 % reduziert und die Struktur des myokardialen Gewebes bleibt während der Reperfusionsphase erhalten.

Niedermolekulare PARS-Inhibitoren wie z.B. 3-Aminobenzamid oder 1,5-Dihydroxyisochinolin bewirken bei Ischämie- oder Reperfusionsschäden im Herzen und im Gehirn einen Schutz des Gewebes vor nekrotischem Zelltod (Reduktion der Infarktgröße um 30 bis 48 %) und eine Verzögerung der myokardialen und neuronalen Dysfunktion.

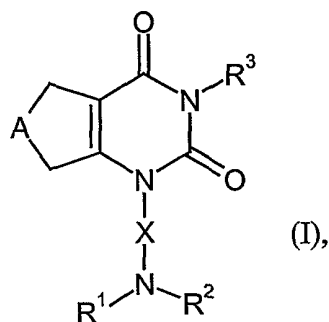
Die bisher in Tierversuchen getesteten PARS-Inhibitoren besitzen allerdings verschiedene Nachteile. So ist z.B. 3-Aminobenzamid ein unspezifischer PARS-Inhibitor, der auch Cytochrome P₄₅₀ inhibiert (Eriksson et al., Toxicology and applied Pharmacology, 136, 324-331 (1996)); 5-Iodo-6-amino-1,2-benzopyron dagegen zeigt starke Nebenwirkungen (Szabo und Dawson, Trends in Pharmacol. Sciences, 19, 287-298 (1998)). Außerdem sind die meisten Inhibitoren nicht sehr potent und zeigen deshalb nur bei einer relativ hohen Dosierung eine Wirkung im Tier (Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 679-683 (1997)).

Aus JP-A-03264579 und Chem. Pharm. Bull. 38 (10), 2726-2732 (1990) sind bicyclische 2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindione als 5-HT₂-Antagonisten zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten, Depression und anderer mentaler Erkrankungen bekannt. Die Patentschrift US 5,859,014 offenbart Tetrahydrochinazolindion-Derivate als α_1 -adrenerge Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie. WO-A-00/42025 beschreibt Dihydropyrimidinone als PARS-Inhibitoren. In DE-A-1959705 und DE-A-2126148 werden Uracil-Derivate zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln aufgeführt. DE-A-2142317 nennt Uracil-Derivate mit hypnotischen Eigenschaften. Ferner werden in der Literatur verschiedene überbrückte Uracile als Nucleosid-Analoga mit potentieller antiviraler Wirkung beschrieben (z.B. Nucleosides Nucleotides 13 (1-3), 177-196; 13 (4), 891-902 (1994) und J. Med. Chem. 39 (3), 789-795 (1996)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Prävention und/oder Therapie von Erkrankungen, insbesondere von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

Hierbei wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen vermutlich als Inhibitoren der Poly(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS).

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

10 A für ein Ringglied steht, das ausgewählt ist aus der Gruppe von:

- D- ,
- CH₂-D- ,
- D-CH₂- ,
- 15 -CH=CH-CH₂- ,
- CH₂-CH=CH- ,
- CH₂-CH₂-D- ,
- D-CH₂-CH₂- und
- CH₂-D-CH₂- ,

20

worin

D für -CH₂- , -O- oder -S- steht,

25 X für (C₂-C₁₀)-Alkylen oder (C₃-C₈)-Cycloalkylen steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, unabhängig voneinander, durch Substituenten, ausgewählt aus

der Gruppe von (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Oxo substituiert sind,

5 R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel -SO₂-R⁴, -SO₂-NR⁵R⁶, -CO-R⁷, -CO-NR⁸R⁹ oder -CO-OR¹⁰ steht,

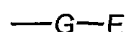
10 worin

R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, oder bis zu dreifach durch Halogen substituiert sind, wobei die Aryl- oder Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

oder

20

für eine Gruppe der Formel



steht,

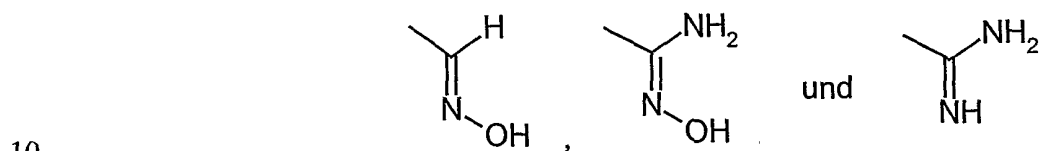
25

worin

E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu fünffach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus

30

5
 10
 der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl,



substituiert sind,

und

15

20
 25
 G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind,

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen, die unabhängig voneinander jeweils durch (C₁-C₄)-Alkoxy,

5 Hydroxy, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, wobei die Aryl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

oder

10 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, in dem gegebenenfalls ein Kohlenstoff-Ringglied durch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe von Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt ist und der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Oxo, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

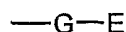
15

R⁷ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, oder bis zu dreifach durch Halogen substituiert sind, wobei die Aryl- oder Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

20

oder

25 für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

30

5 E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu fünffach,
gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylamino-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylthio und gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl substituiert sind,

15

und

20 G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Hetero-arylen mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Amino-carbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind,

25

30 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen, die jeweils durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls bis zu

dreifach durch Halogen, durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sein können, wobei die Aryl- und Hetaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

5

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, in dem gegebenenfalls ein Kohlenstoff-Ringglied durch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe von Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt ist und der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Oxo, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

10

15

R¹⁰ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

oder

20

R¹ und R² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 10-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom, an das R¹ und R² gebunden sind, besitzt,

25

in dem gegebenenfalls bis zu zwei Ring-Kohlenstoffglieder durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und

der gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und Halogen substituiert

30

ist,

und

R^3 für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl steht

5 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereo-
10 mere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

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

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

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von
30 Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin,

Ethyl-diisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroäthylamin oder Methylpiperidin.

5 Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrat. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

10 Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

15 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

20 (C₁-C₁₀)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Octyl und n-Decyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

25 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Mono-Alkylamino, Di-Alkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio oder Alkylen, in dem ein wie oben definierter Alkylrest über zwei Stellen verknüpft ist.

30 Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl steht für eine über eine Carbonylgruppe verknüpfte Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen

geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-Methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-Isopropyl-N-n-propylaminocarbonyl und N-t-Butyl-N-methylaminocarbonyl.

(C₁-C₆)-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, t-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₆)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Cycloalkylen, in dem ein wie oben definierter Cycloalkylrest über zwei Stellen verknüpft ist.

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

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-carbonyl, in dem ein wie oben definierter Alkoxyrest über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

5 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl. Aus dieser Definition
10 leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkanoyl bevorzugt ist.

(C₁-C₆)-Alkanoylamido steht für einen wie oben definierten Alkanoylrest, der über eine -NH- Gruppe verknüpft ist.

15

(C₆-C₁₀)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils
20 anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylen, in dem ein wie oben definierter Arylrest über zwei Stellen verknüpft ist.

5- bis 13-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 13-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono-, bi- oder
25 tricyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Benzothiadiazolyl,
30 Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie

z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen oder auch mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Heteroarylen, in dem ein wie oben definierter Heteroarylrest über zwei Stellen verknüpft ist.

10

Ein 5- bis 13-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono- bi- oder tricyclischen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyll, Pyrrolinyl, Piperidinyll, 1,2-Dihydropyridinyll, 1,4-Dihydropyridinyll, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyll, Morpholinyl und Pyrrolidinyll.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit anderer Ringgröße wie z.B. 3- bis 7-gliedrige Heterocyclen ab.

25

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),
in welcher

A für ein Ringglied -CH₂-D- oder -D-CH₂- steht,

worin

30

D für -CH₂-, -O- oder -S- steht,

X für (C₂-C₄)-Alkylen oder Cyclohexylen steht,

5 R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist, oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel -SO₂-R⁴, -CO-R⁷ oder -CO-OR¹⁰ steht,

worin

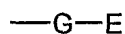
10

R⁴ für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist,

oder

15

für eine Gruppe der Formel



steht,

20

worin

25

E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-

30

Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylthio und gegebenenfalls durch Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl substituiert sind,

5

und

10

G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sind,

15

20

R⁷ für (C₆-C₁₀)-Aryl steht, das gegebenenfalls durch Nitro substituiert ist,

R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Chlor substituiert ist,

oder

25

R¹ und R² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 10-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der eine Carbonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom, an das R¹ und R² gebunden sind, besitzt,

30

in dem gegebenenfalls bis zu zwei Ring-Kohlenstoffglieder durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und

der gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und Halogen substituiert ist,

5

und

R³ für Wasserstoff steht

10 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

in welcher

15

A für ein Ringglied -CH₂-D- oder -D-CH₂- steht,

worin

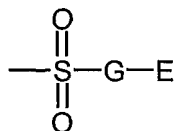
20

D für -CH₂-, -O- oder -S- steht,

X für (C₂-C₄)-Alkylen steht,

25 R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist, oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

5 E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch
10 Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylthio und gegebenenfalls durch Methyl, Fluor, Chlor,
15 Brom oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl substituiert sind,

und

20 G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl und
25 (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sind,

oder

30

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 10-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der eine Carbonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom, an das R^1 und R^2 gebunden sind, besitzt,
5 in dem gegebenenfalls bis zu zwei Ring-Kohlenstoffglieder durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und
der gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und Halogen substituiert
10 ist,

und

R^3 für Wasserstoff steht
15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),
20 in welcher

A für ein Ringglied -CH₂-D- oder -D-CH₂- steht,

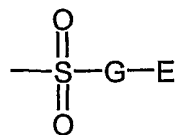
worin
25

D für -CH₂- oder -S- steht,

X für (C₂-C₄)-Alkylen steht,

30 R^1 für Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

5 worin

E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 10-gliedrigen teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Amino, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

15 und

G fehlt oder für Phenylen oder Thienylen steht,

und

20

R³ für Wasserstoff steht

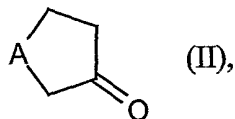
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

25 Insbesondere ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Beispiele 6, 57, 59, 69, 71, 72 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), wobei man

Verbindungen der Formel (II)

5

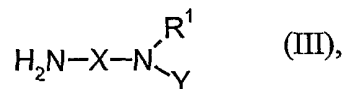


in welcher

A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

10

mit Verbindungen der Formel (III)



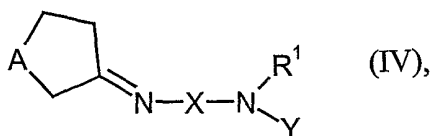
15

in welcher

Y für R² oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht und X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

20

zu Verbindungen der Formel (IV)



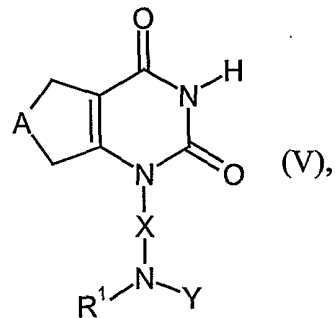
in welcher

25

Y für R² oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht und A, X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt,

anschließend mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (V)



5

in welcher

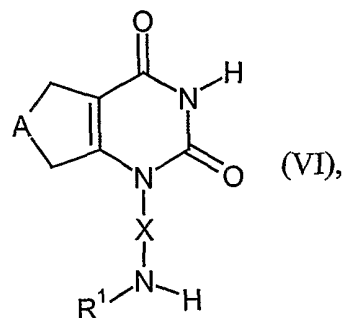
Y für R² oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht und A, X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10

umsetzt,

gegebenenfalls Verbindungen der Formel (V), für den Fall, dass Y für eine übliche Aminoschutzgruppe steht, durch Abspaltung dieser Schutzgruppe in Verbindungen der Formel (VI)

15

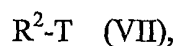


in welcher

20

A, X und R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

überführt und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit Verbindungen der Formel (VII)



5 in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt und T für eine Abgangsgruppe steht,

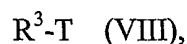
zu Verbindungen der Formel (V) umsetzt,

10

in welcher

Y für R^2 steht und A, X, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

15 und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (V), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit Verbindungen der Formel (VIII)



20 in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist und T für eine Abgangsgruppe steht,

25 zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, in denen R^3 die oben angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist,

wobei sich für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung im Rest R^3 eine Bromaryl- oder Bromhetarylgruppe enthält, noch eine übergangsmetall-
30 katalysierte Kupplungsreaktion mit einer Organozinn- oder Organoborverbindung mit den üblichen Methoden anschließen kann

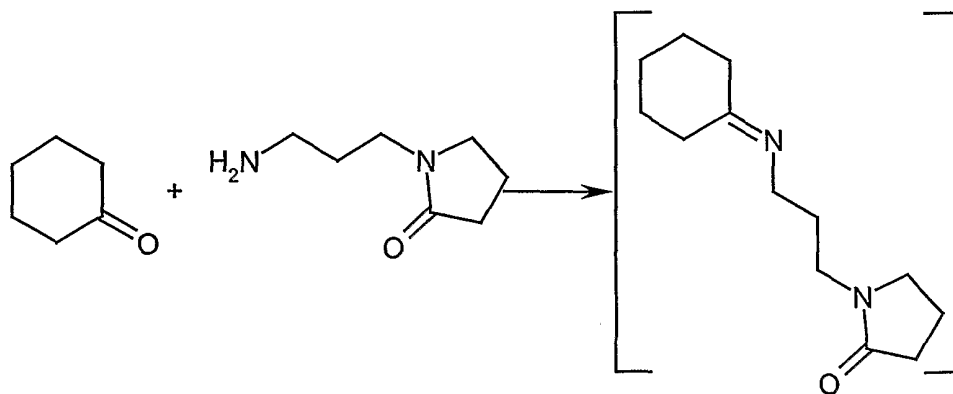
und/oder

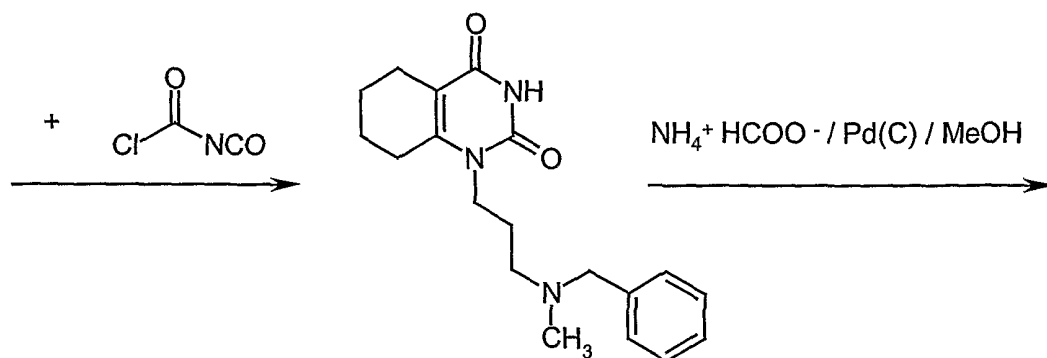
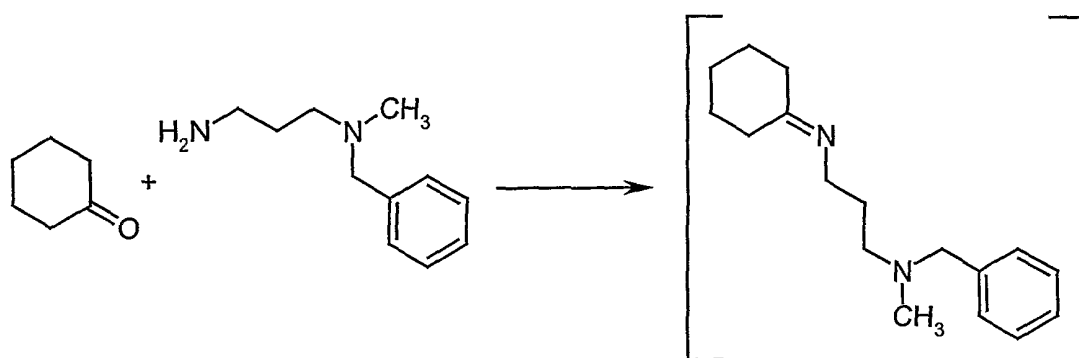
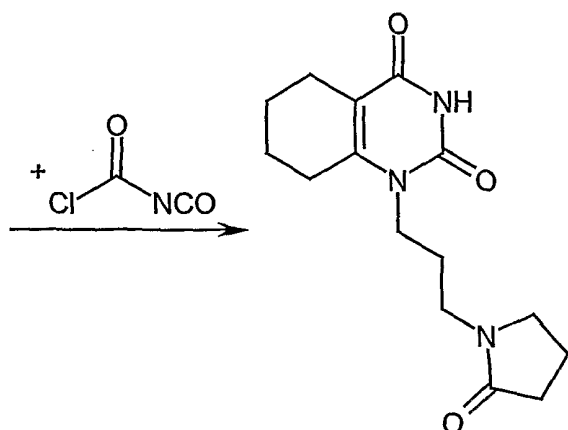
- 5 wobei sich für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung im Rest R^3 eine Aldehydgruppe enthält, noch eine Überführung dieser Aldehydgruppe in das entsprechende Oxim mit den üblichen Methoden anschließen kann

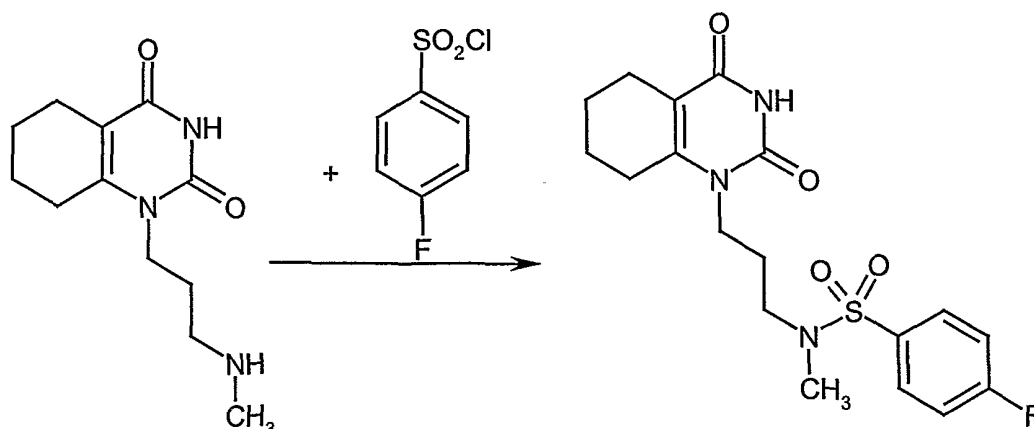
und/oder

- 10 wobei sich für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung im Rest R^3 eine Cyanogruppe enthält, noch eine Überführung dieser Cyanogruppe über die Stufe des entsprechenden Hydroxyamidins in das entsprechende Amidin mit den üblichen Methoden anschließen kann.

- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) kann durch folgende Formelschemata beispielhaft, nicht einschränkend, erläutert werden:







Als Lösemittel für das zuvor beschriebene Verfahren eignen sich hierbei organische
 Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogen-
 kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Di-
 5 chlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen,
 Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Di-
 ethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan
 oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder
 10 Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der
 zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis
 zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflusstemperatur.

15 Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durch-
 geführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei
 Normaldruck.

20 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu
 gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhy-
 droxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder
 Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat
 oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiiso-

propylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

5 Bevorzugtes Lösungsmittel für die Reaktion von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (IV) und die weitere Umsetzung mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (V) ist Toluol. Bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (VII) ist für den Fall, dass R² einen Sulfonylrest darstellt, Pyridin bevorzugt, für den Fall, dass R² einen Alkoxy-carbonylrest darstellt, sind Tetrahydrofuran, Dichlor-
10 methan oder Acetonitril bevorzugt.

Der Temperaturbereich für die Reaktion von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (IV) liegt insbesondere zwischen 80 und 120°C. Bei der Reaktion von Verbindungen der Formel (IV) zu
15 Verbindungen der Formel (V) erfolgt die Zugabe von Chlorcarbonylisocyanat insbesondere bei Raumtemperatur, die weitere Reaktion erfolgt dann insbesondere in einem Temperaturbereich zwischen 80 und 120°C. Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (VII) erfolgt für den Fall, dass R² einen Sulfonylrest darstellt, insbesondere bei Raumtemperatur.

20 Die Reaktion von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (IV) kann gegebenenfalls durch Zusatz von katalytischen Mengen Säure, bevorzugt organischer Sulfonsäure, insbesondere Campher-sulfonsäure, beschleunigt werden.

25 Als Abgangsgruppe T bei Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII) kommen beispielsweise in Frage: Halogen, Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl, bevorzugt ist Chlor.

30 Als Aminoschutzgruppe bei Verbindungen der Formeln (III), (IV) und (V) kommen die üblicherweise verwendeten Reste in Frage, wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M.

Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991 beschrieben sind. Beispielsweise seien genannt: Benzyl oder BOC (tert. Butoxycarbonyl). Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe in der Umsetzung von Verbindungen der Formel (V) zu Verbindungen der Formel (VI) erfolgt in der für die jeweilige Aminoschutzgruppe üblichen Weise, wie sie z.B. in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991 beschrieben ist.

Die gegebenenfalls stattfindende übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktion von Aryl- oder Hetaryl bromiden mit Organozinn- (Stille-Kupplung) oder Organoborverbindungen (Suzuki-Kupplung) erfolgt unter den dafür üblichen Reaktionsbedingungen in Gegenwart eines Katalysators, bevorzugt in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, insbesondere in Gegenwart eines Palladiumkatalysators (siehe beispielsweise J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, J. Wiley & Sons, 1995) bevorzugt in Dimethylformamid als Lösungsmittel. Als Übergangsmetallkatalysatoren finden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, insbesondere Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid oder Tetrakis-(triphenylphosphan)-palladium(0), Verwendung. Im Falle der Verwendung von Bororganischen Verbindungen (Suzuki-Kupplung, Übersicht: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483) erfolgt die Reaktion insbesondere bei einer Temperatur von 90°C bis 110°C in Gegenwart einer Base, bevorzugt wässriger Natriumcarbonatlösung. Bei der Verwendung von Zinnorganischen Verbindungen (Stille-Kupplung, Übersicht: V. Farina, V. Krishnamurthy, W.J. Scott in: *The Stille Reaction*, 1998, J. Wiley and Sons, New York) erfolgt die Reaktion insbesondere bei einer Temperatur von 110°C bis 130°C.

Die gegebenenfalls erfolgende Überführung von Aldehydgruppen in die entsprechende Oxime und von Cyanogruppen über die Stufe der entsprechenden Hydroxyamidine in die entsprechenden Amidine erfolgen nach den hierfür üblichen Herstellungsmethoden. Des Weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 108 bis 110 verwiesen.

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (VII) und (VIII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

10 Sie können bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prävention und/oder Therapie von Ischämie- und Reperfusionsschäden im Herzen (nach akutem Infarkt), im Gehirn (nach Schlaganfall) oder Skelettmuskel, kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. instabiler Angina pectoris und Arteriosklerose, neuronalen und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Epilepsie, chronischer Schmerz, Alzheimer Erkrankung und Parkinson Erkrankung, traumatischen Gehirnverletzungen, septischem
15 Schock sowie von Arthritis, Diabetes, chronischer Colitis, Hörsturz, entzündlichen Erkrankungen der Lunge wie z.B. Asthma und chronische Bronchitis und Krebs.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammen-
20 setzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder
25 Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von akutem Myokardinfarkt auch in Kombination mit einem oder mehreren der
30 folgenden Arzneimitteln, die zur Standardtherapie von akutem Myokardinfarkt gehören, eingesetzt werden: Calciumkanalblocker (wie z.B. Nifedipin, Diltiazem, Verapamil), Nitrovasodilatoren (wie z.B. Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat,

Isosorbid-5-mono-nitrat, Molsidomin), beta-Blockern (wie z.B. Metoprolol, Atenolol, Propranolol, Solatol), Thrombozytenaggregationshemmern (wie z.B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel), Thrombolytika (Fibrinolytika) (wie z.B. Streptokinase, Alteplase, Reteplase, Urokinase, Anistreplase), Antikoagulantien
5 (wie z.B. Heparin, Warfarin, Phenprocoumarin, niedermolekulare Heparine), ACE-Hemmer (wie z.B. Enalapril), Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (wie z.B. Tirofiban, Eptifibatid), Antiarrhythmika (wie z.B. Lidocain, Amiodaron) und beta-Adrenerge Agonisten (wie z.B. Dopamin, Dobutamin).

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1) Testbeschreibung PARS-Inhibitionstest (in vitro)

- 5 Die Wirksamkeit von Substanzen als PARS-Inhibitoren wird in Anlehnung an die Methode von Ushiro geprüft [Ushiro et al., *J. Biol. Chem.*, 262, 2352-2357 (1987)]. Dazu wird rekombinant exprimiertes (Bac-To-Bac, Baculo virus expression system; Instruction Manual; Life Technologies) humanes PARS-Enzym in einem Puffer, der radioaktiv markiertes [^{14}C]-NAD⁺ enthält, aktiviert. Die synthetisierten Poly(ADP-
- 10 Ribose)-Einheiten werden durch Trichloressigsäure präzipitiert und der Anteil an markiertem Protein durch Scintillationsmessungen bestimmt. Die Inkubation von PARS mit Inhibitoren führt zur Abnahme des Anteils an markiertem Protein und somit zu einer geringeren Radioaktivität.
- 15 Die Inhibition der PARS-Aktivität kann als %-Wert der PARS-Inhibition bei Inkubation mit verschiedenen Substanzen oder als die Konzentration, bei der 50 % des Enzyms gehemmt sind, d. h. als IC₅₀-Wert dargestellt werden.

Material

- 20 Puffer: 100 mM Tris-HCl, pH 7.4
 10 mM MgCl₂
 1 mM Dithiothreitol (DTT)
- Tris-HCl und MgCl₂ werden in Wasser gelöst, DTT wird aus einer 100 mM wässrigen Ausgangslösung (gelagert bei -20°C) dazugegeben
- 25 und der pH-Wert wird mit konzentrierter HCl auf 7,4 eingestellt.
- DNA: 1 mg/ml Kalbsthymus-DNA
 1 mg/ml Kalbsthymus-DNA (Fa. Sigma) wird in Wasser gelöst und sonifiziert, um Strangbrüche zu induzieren. 500 µl Aliquots werden
- 30 bei -20°C gelagert.

Histone: 10 mg/ml Typ IIA Histone, Kalbsthymus
10 mg/ml lyophilisierte Histone (Fa. Sigma) werden in Wasser gelöst.
500 µl Aliquots werden bei -20°C gelagert.

5 NAD⁺ Mix: 2 mM NAD⁺ in Puffer
NAD⁺ (Fa. Sigma) Lösungen werden frisch vor jedem Test hergestellt.
3 µl markiertes [¹⁴C]NAD⁺ (2,8 kBq, Fa. Amersham) wird zu jeweils
7 µl kalter NAD⁺ Lösung gegeben.

10 Trichloressigsäure (TCA):
TCA wird als 10%ige Lösung bei 4°C gelagert.

PARS:

Humanes PARS-Protein wird rekombinant im Baculo-Virus-System exprimiert (Bac-
15 To-Bac, Baculo virus expression system; Instruction Manual; Life Technologies) und
aufgereinigt. 500 µl Aliquots werden bei -80°C gelagert.

Methoden

Die zu testenden Verbindungen werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO
20 (Dimethylsulfoxid) gelöst. Der Assay wird in tiefen 96-Loch Platten durchgeführt.
Pro Loch werden 70 µl Puffer, 10 µl DNA, 10 µl Histone, 10 µl NAD⁺/[¹⁴C]NAD⁺
Mix und 0,5-5 µl PARS (ca. 10.000 cpm/Test) mit 1 µl der Verbindungen (Endkon-
zentration 0,001-10 µM) in einem Gesamtvolumen von ca. 110 µl zusammen-
gegeben. Nach 10 min. Inkubation bei Raumtemperatur wird 1 ml eiskalte TCA-
25 Lösung hinzugefügt und die präzipitierten, markierten Proteine mit Hilfe eines
Harvesters (Fa. Scatron) auf ein Filterpapier (Printed Filter Mat A; Fa. Wallac)
gesaugt. Der Filter wird getrocknet, mit einem Scintillation-Sheet (Multilex A; Fa.
Wallac) zusammen eingeschmolzen und in einem β-Counter für 1 min. pro Loch
gemessen.

Ergebnisse des PARS-Inhibitionstests

Neben den Substanzen, die in dieser Anmeldung beschrieben sind, wird auch der bekannte PARS-Inhibitor 1,5-Dihydroxyisochinolin (DHCH) als Referenzsubstanz getestet. Die Ergebnisse des Tests sind als IC₅₀-Werte für die Inhibition der PARS angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: PARS-Inhibition (in vitro)

Beispiel	IC ₅₀ [μM]
2	0,02
4	0,08
6	0,009
17	0,025
28	0,08
59	0,04

2) Testbeschreibung Zellprotektionsassay (in vitro)

In Anlehnung an eine von Bowes [Bowes et al., Br. J. Pharmacol., 124, 1760-1766 (1998)] beschriebene Methode wird in einem Zellprotektionsassay die Fähigkeit von PARS-Inhibitoren untersucht, Zellen vor dem durch Inkubation mit H₂O₂ induzierten Zelltod zu schützen. Die Inkubation von Endothelzellen mit H₂O₂ führt zur Generierung von DNA-Strangbrüchen, die wiederum die PARS aktivieren, wodurch es zu einer drastischen Energieabnahme in den Zellen und zum Zelltod kommt. Lebende Zellen wurden durch einen im Elektronen-Transport-System der Mitochondrien umgesetzten fluorimetrischen Redox-Indikator (Alamar blue) quantifiziert.

Im Detail werden 7500 MHEC5-T Zellen/Loch (DSM ACC 336; German collection of microorganisms and cell cultures) als 4-fach Bestimmung auf einer 96-Loch-Platte

ausgesät. Nach 24 Stunden werden die Zellen mit 3 mM wässriger H₂O₂-Lösung und verschiedenen Konzentrationen der Substanzen in Gegenwart von 6 % Alamar blue-Lösung im Medium für 5 Std. bei 37°C inkubiert. Als Referenzsubstanz wird 10 µM 1,5-Dihydroxyisochinolin (DHCH)-Lösung verwendet. Nach der Inkubation wird die Fluoreszenz bei 530-560 nm Anregungswellenlänge und 590 nm Emissionswellenlänge gemessen. Der %-Wert der Zellprotektion wird berechnet als die Differenz zwischen den lebenden Zellen, die nur mit H₂O₂, und den Zellen, die mit H₂O₂ und PARS-Inhibitor behandelt werden. Als interner Standard wird dabei 10 µM DHCH verwendet und gleich 100 % Protektion gesetzt. Die erhaltenen Werte der anderen Substanzen wurden zu diesem Wert in Relation gesetzt.

Ergebnisse des Zellprotektionassays:

Beispiele für die Protektion von Endothelzellen durch PARS-Inhibitoren sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt. Die EC₅₀-Werte geben die Konzentration an, bei der 50 % der maximalen Zell Protektion erreicht werden, wobei die maximale Protektion durch 10 µM DHCH als 100 % Wert gesetzt wurde. DHCH hat einen EC₅₀-Wert von 2 µM.

Tabelle 2: Zellprotektion (in vitro)

Beispiel	EC ₅₀ [µM]
2	0,5
55	0,4
57	0,3
58	0,4
59	0,25
61	0,5
67	0,05

3) Testbeschreibung „Working heart“-Modell (in vivo)

Für Untersuchungen am isolierten Herzen im „working heart“-Modus [Bardenheuer und Schrader, Circulation Res., 51, 263 (1983)] werden isolierte Rattenherzen zur Generierung einer globalen Ischämie einer 60-minütigen „low-flow“-Phase unterworfen und die Wirkung der Substanzen auf die Wiederherstellung des linksventrikulären Drucks (LVP_{max}) und der Kontraktionskraft (dP/dt) während der Reperfusionphase hin untersucht. Als Kontrollsubstanz wird 1,5-Dihydroxyisochinolin verwendet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

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, otisch oder als Implantat.

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

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. magensaftresistente Überzüge), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

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.

5 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
10 Implantate.

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-
15 kristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

20

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen..
25

30

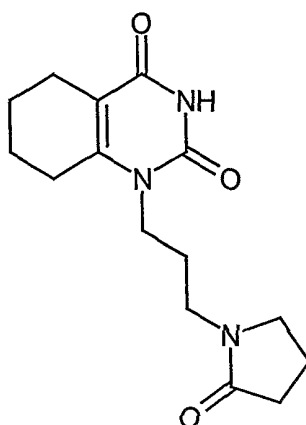
Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,1 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand der folgenden bevorzugten Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent; bei Lösungsmittelgemischen sind Volumenverhältnisse angeführt.

B Herstellungsbeispiele**Beispiel 1****5 1-[3-(2-Oxo-1-pyrrolidiny)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1H,3H)-
chinazolindion**

Eine Lösung von 1,14 ml (11,0 mmol) Cyclohexanon und 1,42 g (10,0 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-2-pyrrolidon [D. J. Bergmann et al., Tetrahedron, 17449 (1997)] in
10 20 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 3 Stunden
am Wasserabscheider gekocht. Nach dieser Zeit lässt man das Gemisch auf Raum-
temperatur abkühlen und fügt 0,97 ml (12,0 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu.
Anschließend wird erneut zum Rückfluss erhitzt. Nach 40 Minuten ist die Reaktion
beendet. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Essigester und gesättigter Natrium-
15 dihydrogenphosphat-Lösung verteilt. Der organische Extrakt wird mit Wasser ge-
waschen und über Natriumsulfat getrocknet. Da das Produkt auch in der wässrigen
Phase vorhanden ist, wird die wässrige Phase zur Trockene eingedampft und der er-
haltene Rückstand mit Methanol verrührt. Der methanolische Extrakt wird mit der
Essigesterphase vereinigt, eingedampft und das Produkt säulenchromatographisch
20 gereinigt (Kieselgel, Essigester/Methanol 4:1). Die Produktfraktion wird zur
Trockene eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Es werden
465 mg (1,6 mmol; 16 % Ausbeute) eines blass gelben Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: 189°C.

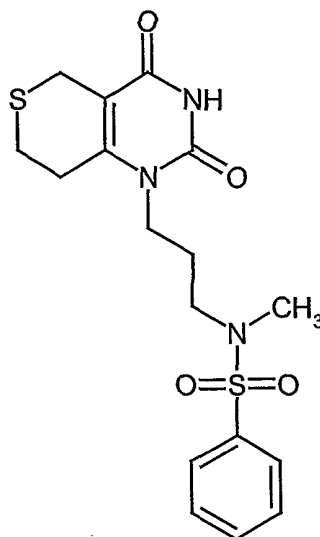
R_F-Wert: 0,3 (Ethylacetat/Methanol 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 11,17 (1H, s), 3,67 (2H, dd), 3,32 (teilweise überdeckt durch Wassersignal, 2H, t), 3,21 (2H, t), 2,51 (teilweise überdeckt durch DMSO-Signal, 2H), 2,25-2,15 (4H, m), 1,93 (2H, quart), 1,78-1,63 (4H, m), 1,62-1,48 (2H, m).

5 MS (ESI): 605,2 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 583 ($2\text{M}+\text{H}^+$), 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 292,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 2

10 *N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-1(5*H*)-yl)propyl]-*N*-methylphenylsulfonamid



15 Eine Lösung aus 0,98 g (4,3 mmol) *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-methylphenylsulfonamid [Herstellung analog P. Daetwyler et al., *Helv. Chim. Acta*, 61, 2646 (1978)], 0,55 g (4,73 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on und einer katalytischen Menge Camphersulfonsäure in 50 ml Toluol wird 3 Stunden unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Wasserabscheider entfernt, 0,54 g (5,16 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzugegeben und eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird abrotiert und der erhaltene Rückstand
20 mittels präparativer HPLC (RP-C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) aufgereinigt. Man erhält 717 mg (42% Ausbeute) eines amorphen Feststoffs.

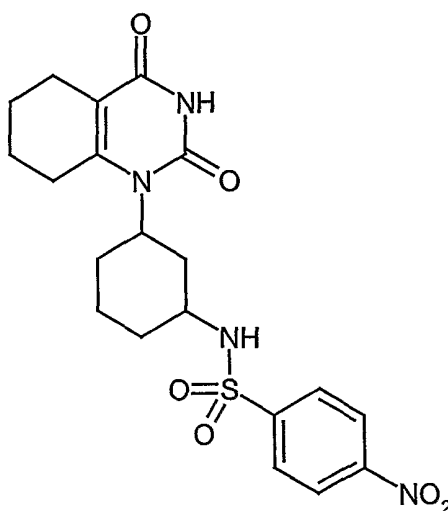
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,42 (1H, br. s), 7,82-7,58 (5H, m), 3,80-3,70 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,00 (2H, t), 2,92-2,75 (4 H, m), 2,68 (3 H, s), 1,80-1,65 (2 H, s).

MS (DCI): 413,3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5

Beispiel 3

***N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2*H*)-chinazolinyl)cyclohexyl]-4-nitrobenzolsulfonamid**



10

a) *tert.*-Butyl-3-(2,4-dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2*H*)-chinazolinyl)cyclohexylcarbamat

Eine Lösung von 2,13 ml (20,53 mmol) Cyclohexanon und 4,0 g (18,66 mmol) *tert.*-Butyl-3-aminocyclohexylcarbamat [Herstellung aus 1,3-Diamonocyclohexan und Di-*tert.*-butyldicarbonat $\{(\text{BOC})_2\text{O}\}$] in 300 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 1,5 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Man löst das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen und fügt 1,8 ml Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Es wird erneut zum Rückfluss erhitzt. Nach 45 Minuten ist die Reaktion beendet. Der Großteil des Toluols wird abrotiert und der Rückstand mit Dichlormethan verdünnt. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 1:2). Die

20

Produktfraktion wird vom Lösemittel befreit und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Es werden 900 mg (2,48 mmol, 13 % Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten, bei dem es sich um ein cis/trans-Isomerengemisch handelt.

Schmelzpunkt: > 240°C.

5 R_f-Wert: 0,46 (Ethylacetat/Methanol 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,96 (1H, s), 6,81 (1H, d), 3,91-3,79 (1H, m), 3,40-3,24 (1H, m, teilweise überdeckt durch Wassersignal), 2,53-2,47 (2H, m, teilweise überdeckt durch DMSO-Signal), 2,49-2,24 (2H, m), 2,21 (2H, t), 1,76-1,63 (6H, m), 1,58-1,48 (4H, m), 1,37 (9H, s).

10 MS (ESI): 749,4 (2M+Na⁺), 727 (2M+H⁺), 386,1 (M+Na⁺), 364 (M+H⁺).

b) 1-(3-Aminocyclohexyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolindion-Hydrochlorid

15 Eine Suspension von 860 mg (2,37 mmol) *tert.*-Butyl-3-(2,4-dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2*H*)-chinazolinyl)cyclohexylcarbammat in 6 ml konzentrierter Salzsäure wird auf 40 bis 50°C erwärmt. Nach 2,5 Stunden wird der Ansatz zur Trocknen am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester umkristallisiert. Es werden 700 mg (2,33 mmol, 98% Ausbeute) eines farblosen Fest-

20 stoffs erhalten, das ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren darstellt.

Schmelzpunkt: > 250°C.

R_f-Wert: 0,36 (Ethylacetat/Methanol 4:1).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm, Hauptisomer): 11,08 (1H, s), 8,08 (3H, s breit), 4,02-3,85 (1H, m), 3,23-3,07 (1H, m), 2,52 (2H, t, teilweise überdeckt durch DMSO-Signal), 2,20 (2H, t), 1,97-1,84 (2H, m), 1,73-1,62 (6H, m), 1,60-1,48 (4H, m).

25

MS (ESI): 264 (M-HCl+H⁺), 247 (M⁺-HCl-NH₂).

c) *N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2*H*)-chinazoliny]cyclohexyl]-4-nitrobenzolsulfonamid

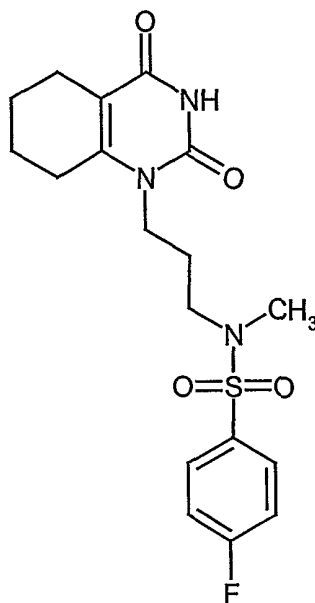
150 mg (0,50 mmol) 1-(3-Aminocyclohexyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolin-
5 dion- Hydrochlorid werden zusammen mit 99 mg (1,25 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser, dem einige Tropfen 2-molare Natriumcarbonat-Lösung zugesetzt sind, auf 50°C erwärmt. Diese Lösung wird mit 166 mg (0,75 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach einigen Minuten bildet sich ein wachsartiger Niederschlag. Nach einer Stunde wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert
10 und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und der erhaltene Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Es werden 33 mg (0,07 mmol) eines weißen Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: > 240°C.

R_F-Wert: 0,77 (Ethylacetat/Methanol 4:1).

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm, Hauptisomer): 10,99 (1H, s), 8,42 (2H, d), 8,16 (1H, d), 8,07 (2H, d), 3,90-3,73 (1H, m), 3,31-3,13 (1H, m), 2,45-2,08 (6H, m), 1,70-1,42 (8H, m), 1,30-0,95 (2H, m).

MS (ESI): 897,5 (2H+H⁺), 490,3 (M+H⁺+CH₃CN), 449,3 (M+H⁺).

Beispiel 4***N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2*H*)-chinazolinyl)propyl]-4-fluor-*N*-methylphenylsulfonamid**

5

a) 1-{3-[Benzyl(methyl)amino]propyl}-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolidion

10 Eine Lösung von 24,0 g (134,6 mmol) *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-benzyl-*N*-methylamin [J.-M. Contreras et al., J. Med. Chem., 42, 730 (1999)] und 14,5 g (148,1 mmol) Cyclohexanon in 200 ml Toluol wird zwei Stunden lang am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man das Gemisch auf Raumtemperatur kommen und versetzt mit 17,0 g (161,6 mmol) Chlorcarbonylisocyanat. Dabei fällt ein Niederschlag aus. Es wird erneut zum Rückfluss erhitzt. Nach zwei Stunden ist die Reaktion beendet. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Essigester). Es werden 22,5 g (68,7 mmol, 51 % Ausbeute) eines gelblichen Öls erhalten.

20

R_f -Wert: 0,3 (Ethylacetat/Methanol 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,06 (1H, s), 7,37-7,19 (5H, m), 3,86 (2H, dd), 3,45 (2H, s), 2,60-2,50 (2H, m, teilweise überdeckt durch DMSO-Signal), 2,35 (2H, t), 2,20 (2H, t), 2,07 (3H, s), 1,80-1,48 (6H, m).

MS (ESI): 328 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

b) 1-[3-(Methylamino)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(*1H,3H*)-chinazolindion

Eine Lösung von 4,29 g (13,11 mmol) 1-{3-[Benzyl(methyl)amino]propyl}-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(*1H,3H*)-chinazolindion in einem Gemisch aus 50 ml Methanol und
10 10 ml Tetrahydrofuran wird mit 5,6 mg 10 % Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend werden über einen Zeitraum von 45 Minuten in drei Portionen insgesamt 8,61 g (136,6 mmol) Ammoniumformiat hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird über wenig Kieselgur
15 filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2,24 g (9,44 mmol, 72 % Ausbeute) des Produkts als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,26 (1H, s), 8,95 (1H, br. s), 2,89 (2H, t), 3,82 (2H, t), 2,65-2,42 (5H, m), 2,20-2,12 (2H, m), 2,00-1,50 (6H, m).

MS (ESI+): 238.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 c) *N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(*2H*)-chinazoliny]propyl]-4-fluor-*N*-methylphenylsulfonamid

Eine Lösung von 75 mg (0,32 mmol) 1-[3-(Methylamino)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(*1H,3H*)-chinazolindion und 61,5 mg (0,32 mmol) 4-Fluorophenylsulfonylchlorid
25 in 3 ml Pyridin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit 2-molarer Salzsäure auf pH 1 eingestellt und zweimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (RP-C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) aufgereinigt. Man erhält 43,1 mg (34 % Ausbeute) des Produktes als
30 amorphen Feststoff.

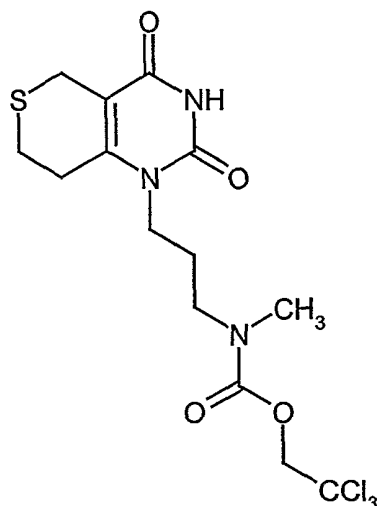
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,20 (1H, s), 7,89-7,81 (2H, m), 7,52-7,42 (2H, m), 3,71 (2H, m), 2,98 (2H, t), 2,69 (3H, s), 2,65-2,48 (2H, m), 1,50-1,61 (2H, m); 2,20 (2H, t), 1,80-1,86 (4H, m).

MS (CI): 413,3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5

Beispiel 5

2,2,2-Trichlorethyl-3-(2,4-dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-1(5*H*)-yl)propyl(methyl)carbamat



10

a) 1-{3-[Benzyl(methyl)amino]propyl}-1,5,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano-[4,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*)-dion

15 Eine Lösung von 9,9 g (55,55 mmol) *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-benzyl-*N*-methylamin und 7,1 g (61,11 mmol) Tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-on in 250 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und zwei Stunden lang am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man das Gemisch auf Raumtemperatur kommen und versetzt mit 7,0 g (66,67 mmol) Chlorcarbonylisocyanat.

20 Dabei fällt ein Niederschlag aus. Es wird erneut zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 Minuten ist die Reaktion beendet. Der Ansatz wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand säulenchromato-

graphisch gereinigt (Kieselgel, Essigester). Es werden 12,8 g (37 mmol, 67 % Ausbeute) eines gelblichen, glasartig erstarrten Materials erhalten.

R_f-Wert: 0,42 (Ethylacetat/Methanol 4:1).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,49 (1H, s), 7,37-7,20 (5H, m), 3,79 (2H, dd), 3,45 (2H, s), 3,36 (2H, s), 2,83 (4H, s), 2,37 (2H, t), 2,10 (3H, s), 1,80-1,67 (2H, m).

MS (ESI): 346 (M+H⁺).

b) 2,2,2-Trichlorethyl-3-(2,4-dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano-
10 [4,3-*d*]pyrimidin-1(5*H*)-yl)propyl(methyl)carbamat

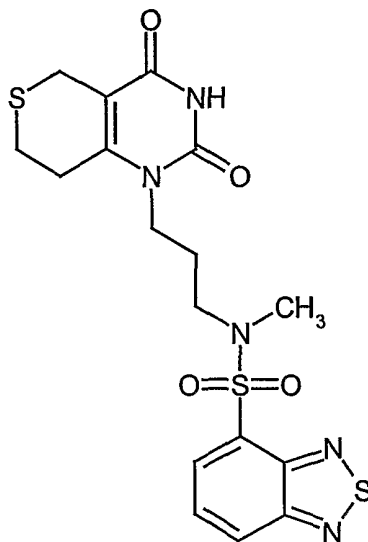
Eine Lösung von 11,5 g (33,29 mmol) 1-{3-[Benzyl(methyl)amino]propyl}-1,5,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*)-dion in 200 ml Acetonitril wird mit 7,92 g (36,63 mmol) 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 1:1). Man erhält 9,4 g (63 % Ausbeute) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,40 (1H, s), 4,85-4,78 (2H, m), 3,85-3,70 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,98-2,80 (8H, m), 1,90-1,72 (2H, m).

MS (CI): 447 (M+NH₄⁺).

Beispiel 6

***N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyran[4,3-*d*]pyrimidin-1(5*H*-yl)propyl]-*N*-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid**



5

a) 1-[3-(Methylamino)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano-[4,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*)-dion Hydrochlorid

10 Eine Lösung von 3,0 g (6,96 mmol) 2,2,2-Trichlorethyl-3-(2,4-dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-1(5*H*-yl)propyl(methyl)carbamate in 60 ml Tetrahydrofuran wird mit 60 ml 0,01-molarer Salzsäure und 2,28 g (34,8 mmol) Zinkstaub versetzt. Über einen Zeitraum von vier Stunden werden Portionsweise weitere insgesamt 4 ml 2-molare Salzsäure und 455 mg (6,96 mmol) Zinkstaub zuge-

15 geben. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz im Vakuum eingengt, mit 60 ml 0,01-molarer Salzsäure verdünnt und mit Essigester gewaschen. Die wässrige Phase wird zur Trockene eingedampft und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 11,49 (1H, s), 8,30 (2H, br. s), 4,00-4,12 (4H, m), 3,82 (2H, t), 2,80-3,00 (4H, m), 2,57 (3H, t), 1,92-1,78 (2H, m).

20

MS (ESI+): 456,4 (M-HCl+H⁺).

b) *N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyran[4,3-*d*]pyrimidin-1(5*H*)-yl)-propyl]-*N*-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid

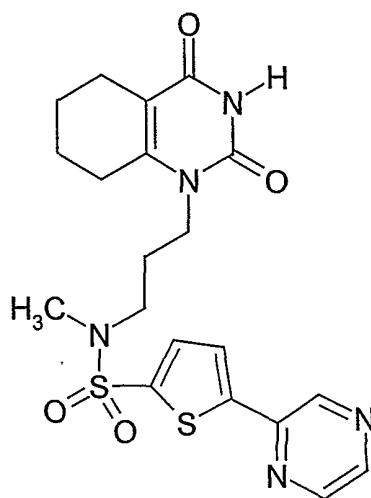
5 Eine Lösung von 150 mg (0,59 mmol) 1-[3-(Methylamino)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2*H*-thiopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*)-dion-Hydrochlorid in 2,4 ml Pyridin wird mit 206,8 mg (0,88 mmol) Benzothiadiazol-4-sulfonylchlorid, 0,6 ml (4,3 mmol) und einer Spatelspitze 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird der Ansatz zur Trockene einrotiert und das Produkt mittels präparativer HPLC isoliert (RP-C18, Acetonitril/Wasser-Gradient). Es werden 104,5 mg (0,23 mmol, 39 % Ausbeute) eines amomorphen Feststoffs erhalten.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 11,40 (1H, br. s), 8,46-8,18 (2H, m), 7,92-7,82 (1H, m), 3,85-3,69 (2H, m), 3,40-3,23 (4H, m), 2,75-2,90 (7H, m), 1,85-1,65 (2H, m).

MS (ESI⁺): 454 (M+H⁺).

Beispiel 106

20 *N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2*H*)-quinazoliny)propyl]-*N*-methyl-5-(2-pyrazinyl)-2-thiophensulfonamid



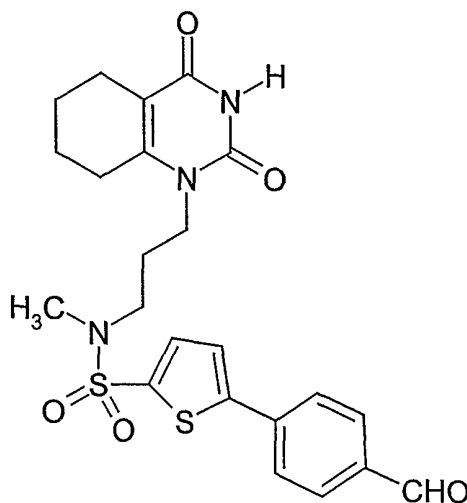
Zu einer Lösung aus 200 mg (0,39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44 in Dimethylformamid (5 ml) werden unter Argon 186,8 mg (0,51 mmol), 2-Tributylstannylpyrazin und 27,3 mg (0,039 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 120°C gerührt und nach dem Abkühlen mittels präparativer HPLC (RP-C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) aufgereinigt. Es werden 42 mg des Produktes (23 %) als amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,20 (1H, br. s), 9,38 (1H, d), 8,63-8,69 (2H, m), 8,13 (1H, d), 7,75 (1H, d), 3,68-3,81 (2H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, überdeckt vom DMSO Signal), 2,11-2,27 (2H, m), 1,45-1,90 (6H, m).

MS (ESI⁺): 462.3 (M+H⁺).

15 Beispiel 107

***N*-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2H)-quinazoliny)propyl]-5-(4-formylphenyl)-*N*-methyl-2-thiophensulfonamid**



20

Zu einer Lösung aus 75,9 mg (0,11 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid in DMF (5 ml) werden unter Argon 500 mg (1,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44 und 210 mg (1,41 mmol) 4-Formylphenylboronsäure

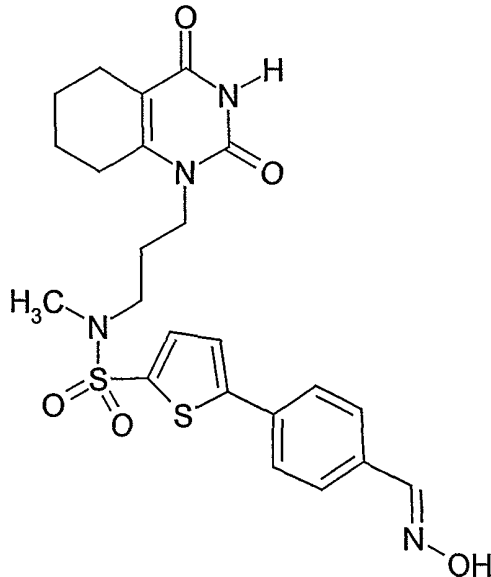
zugegeben und 1 h bei 70°C gerührt. Anschließend werden 0,7 ml wässrige Natriumcarbonat-Lösung (2M) hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch direkt mittels präparativer HPLC (RP-C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) aufgereinigt. Es werden 418 mg des Produktes (79 %) als amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,20 (1H, br. s), 7,96-8,05 (5H, m), 7,88 (1H, d), 7,72 (1H, d), 3,65-3,82 (2H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,47-2,62 (2H, überdeckt vom DMSO Signal), 2,13-2,27 (2H, m), 1,46-1,90 (6H, m).

MS (ESI⁺): 488.1 (M+H⁺).

Beispiel 108

N-[3-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2H)-quinazoliny)propyl]-5-{4-[(*E*)-(hydroxylimin)methyl]phenyl}-*N*-methyl-2-thiophensulfonamid



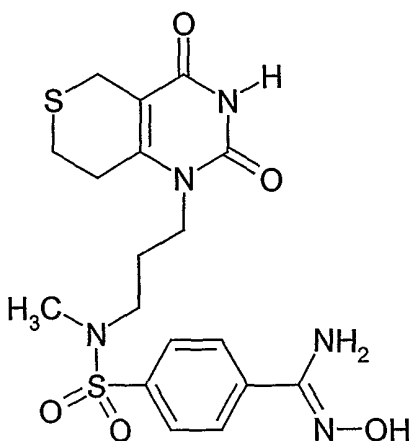
Zu einer Lösung aus 100 mg (0,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 107 in Tetrahydrofuran/Wasser (20 ml, 1:1-Mischung) werden 33,8 mg (1,03 mmol) N-Hydroxylaminhydrochlorid und 84,1 mg Natriumacetat (1,03 mmol) gegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden erneut 33,8 mg (1,03 mmol) N-

Hydroxylaminhydrochlorid und 84,1 mg Natriumacetat (1,03 mmol) hinzugegeben und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das organische Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der entstandene Niederschlag filtriert und mit Wasser und Diethylether gewaschen. Eine weitere Aufreinigung erfolgt
5 durch präparative HPLC (RP-C18, Acetonitril/Wasser-Gradient). Es werden 32 mg des Produktes (31 %) als amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,40 (1H, s), 11,20 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,63-7,85 (6H, m), 3,68-3,82 (2H, m), 3,01-3,14 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,46-2,62
10 (2H, überdeckt vom DMSO Signal), 2,12-2,26 (2H, m), 1,45-1,90 (6H, m).
MS (ESI $^+$): 503.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 109

15 **4-[[[3-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyran[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)-propyl](methyl)amino)sulfonyl]-*N'*-hydroxy-4-phenylcarbonsäureamidin**



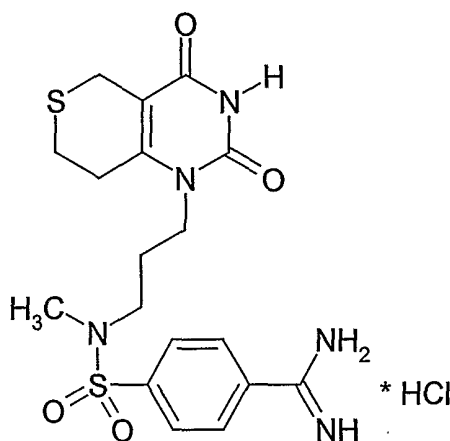
Zu einer Suspension aus 200 mg (0,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71 und
20 72,7 mg (1,05 mmol) Hydroxylammoniumhydrochlorid in Ethanol (10 ml) wird Triethylamin getropft (0,152 ml, 1,09 mmol) und das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei 75°C gerührt. Nach Einengen des Ethanol im Vakuum wird der Feststoff in wenig Wasser aufgenommen, filtriert und mit Diethylether gewaschen. Es werden 186 mg des Produktes (82 %) als amorpher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 11,39 (1H, br. s), 9,97 (1H, s), 7,90 (2H, d), 7,74 (2H, d), 5,98 (2H, s), 3,69-3,82 (2H, m), 3,35 (2H, s), 2,95-3,07 (2H, m), 2,77-2,91 (4H, m), 2,69 (3H, s), 1,69-1,81 (2H, m).

5 MS (ESI⁺): 454 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 110

10 4-[[[3-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyran[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)-propyl](methyl)amino]sulfonyl]-4-phenylcarbonsäureamidinium * Hydrochlorid



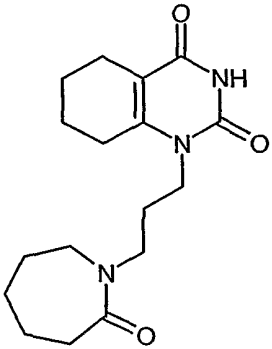
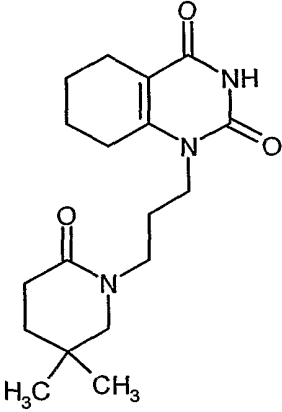
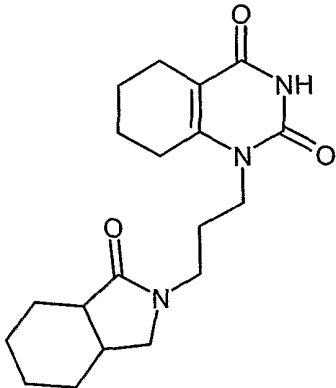
15 Zu einer Lösung aus 350 mg (0,695 mmol) der Verbindung aus Beispiel 109 in Eisessig (21 ml) und Essigsäureanhydrid (78 mg, 0,76 mmol) wird unter Argon Palladium auf Kohle (10 Gew.-% Pd, 40 mg) hinzugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) 48 h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtrieren des Reaktionsgemisches über Celite wird mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Florisil getrennt (Eluent: Dichlormethan/Methanol) und anschließend
20 mittels präparativer HPLC (RP-C18, Acetonitril/0,2 % wässrige HCl -Gradient) aufgereinigt. Es werden 17 mg des Produktes (5 %) als amorpher Feststoff erhalten.

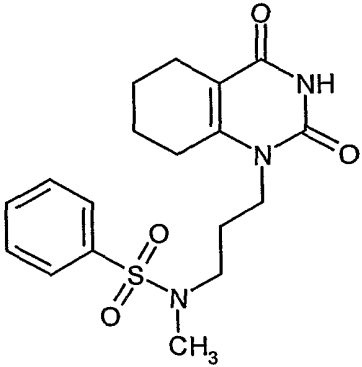
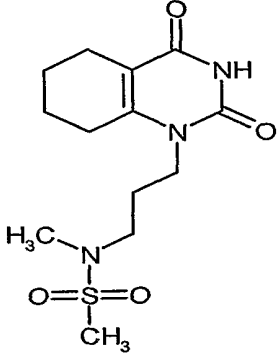
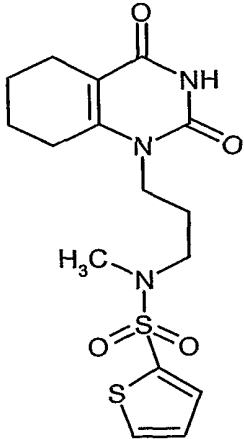
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,45 (1H, br. s), 9,54 (2H, br. s), 9,25 (2H, br. s), 8,01 (4H, m), 3,70-3,84 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 2,80-2,94 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,46-2,58 (2H, überdeckt vom DMSO Signal), 1,68-1,88 (2H, m).

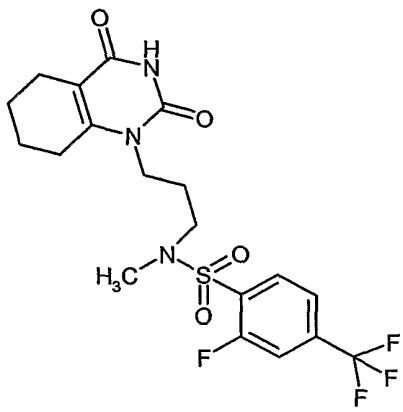
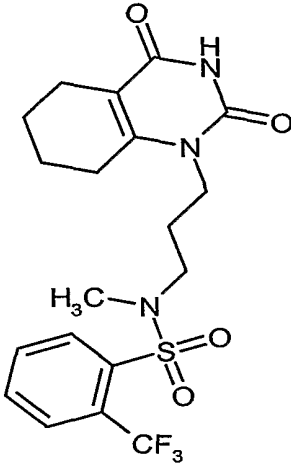
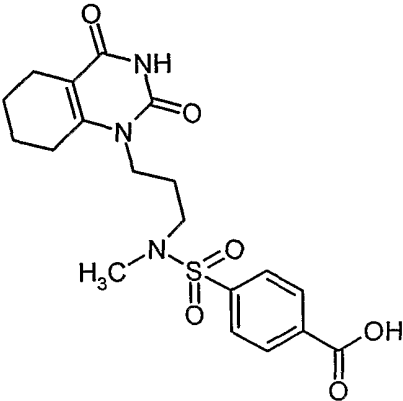
MS (ESI+): 438.1 (M-HCl+H $^+$).

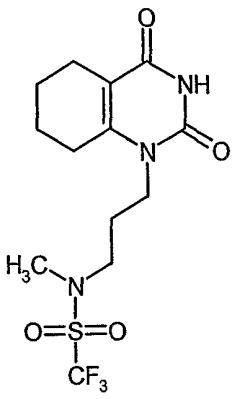
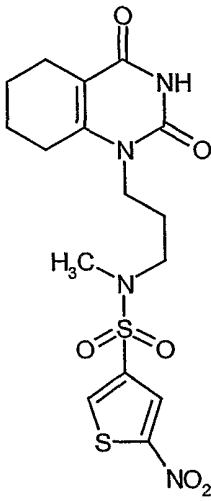
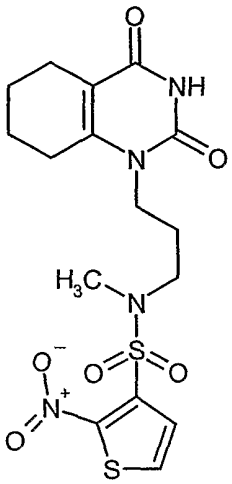
5

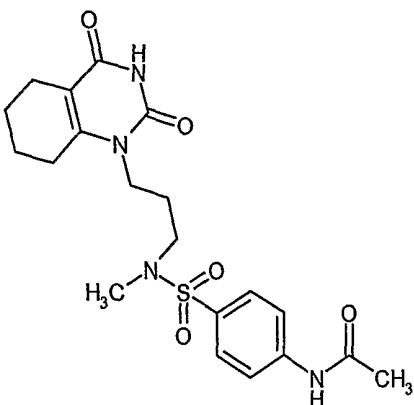
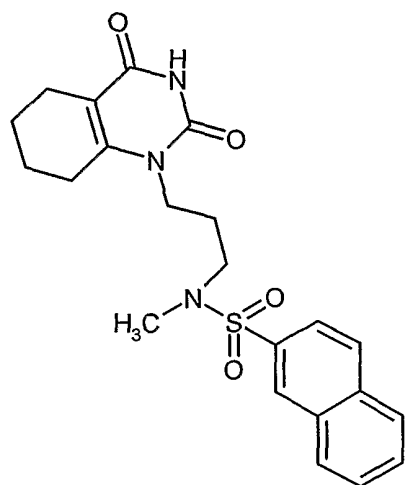
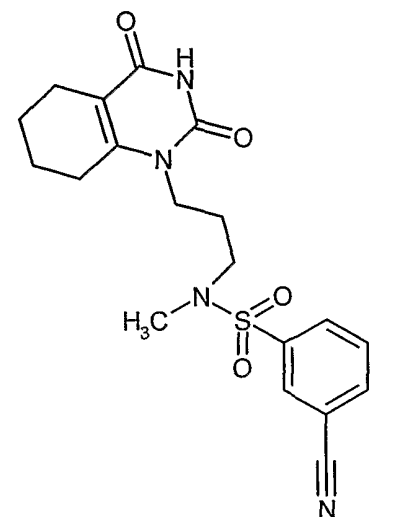
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen 7 bis 105 werden in analoger Weise hergestellt:

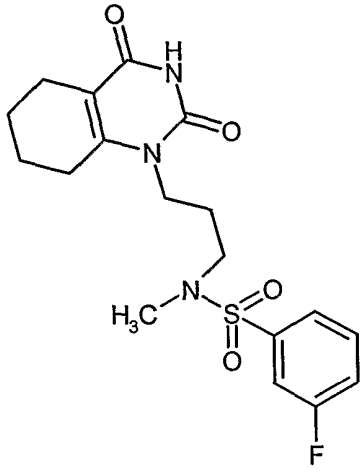
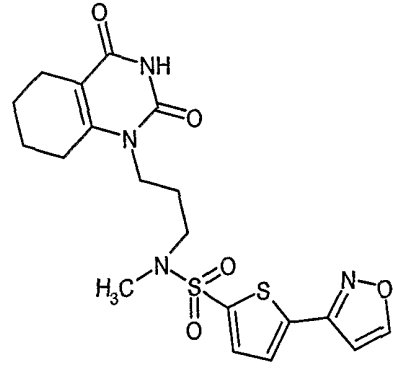
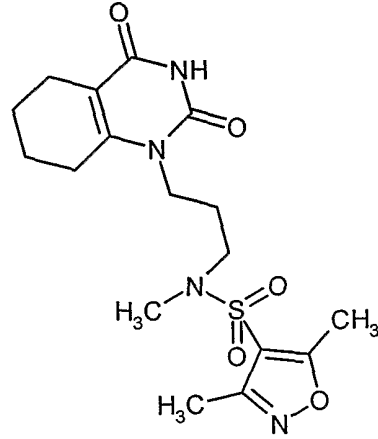
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
7				0.6 (E)	
8				0.6 (E)	
9				0.7 (E)	

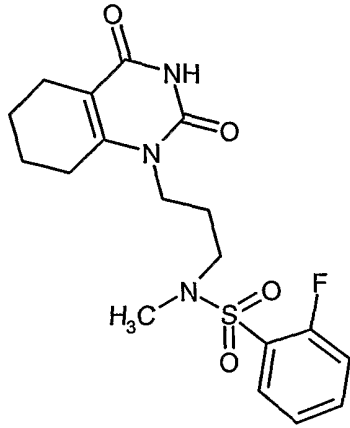
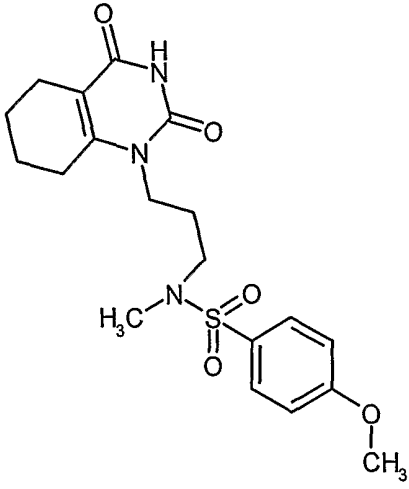
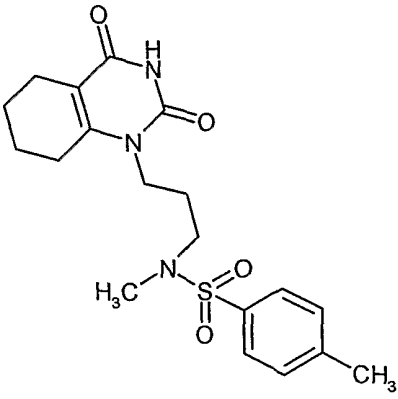
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
10		3.88 (A)	378.5		
11		2.43 (C)	316.2		
12		3.32 (C)	384.1		

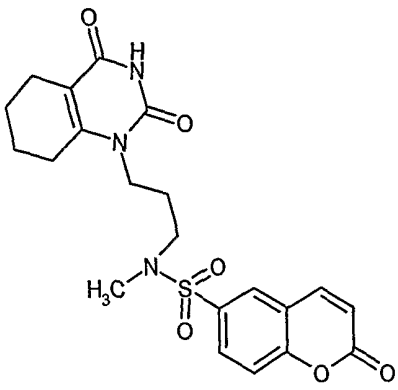
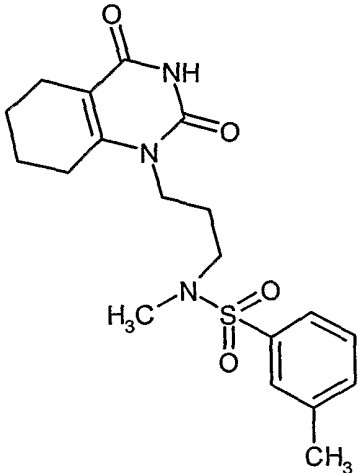
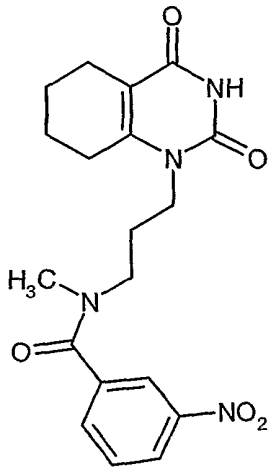
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
13		3.99 (C)	464.3		
14		4.18 (C)	446.3		
15		3.11 (C)	422.3		

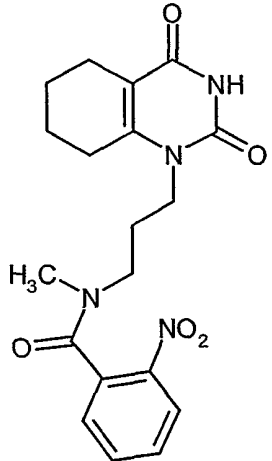
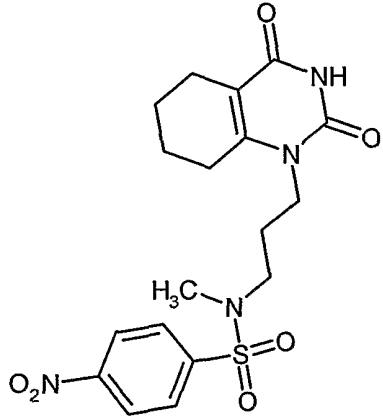
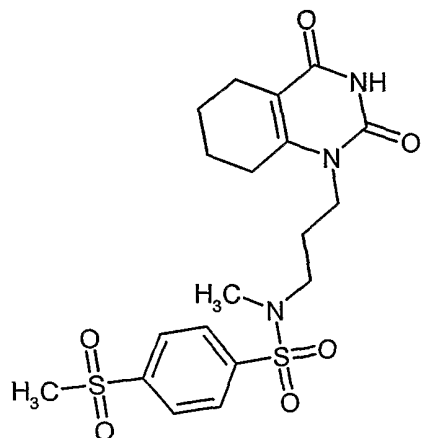
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
16	 <chem>CC1=CC=C2C(=O)NC(=O)N2C1CCCN(C)S(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>	3.59 (C)	370.1		
17	 <chem>CC1=CC=C2C(=O)NC(=O)N2C1CCCN(C)S(=O)(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])s1</chem>	3.51 (C)	429.1		
18	 <chem>CC1=CC=C2C(=O)NC(=O)N2C1CCCN(C)S(=O)(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])s1</chem>	3.66 (C)	429.1		

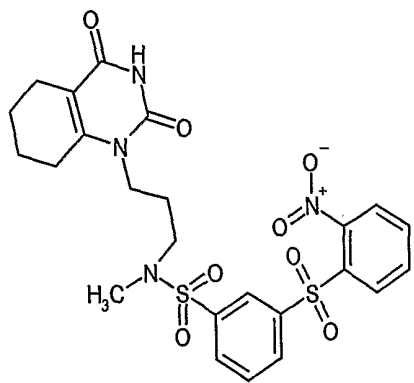
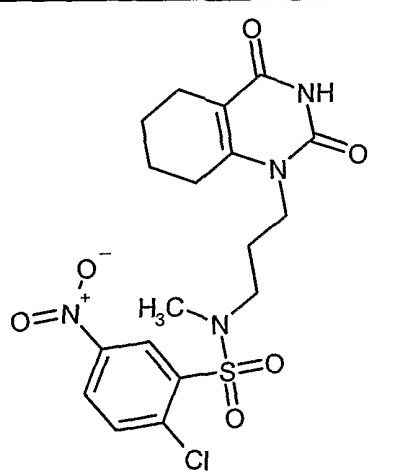
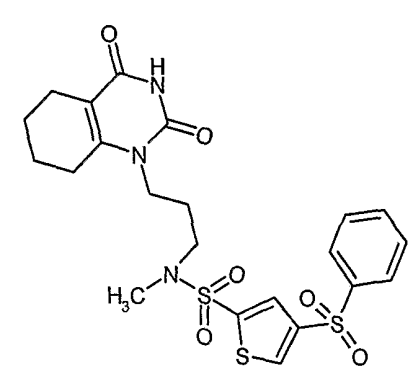
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
19		3.03 (C)	435.4		
20		3.86 (C)	428.4		
21		3.39 (C)	403.3		

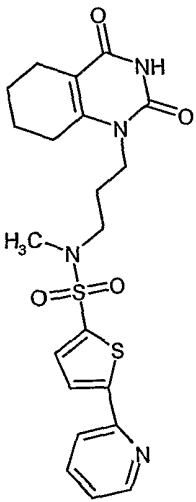
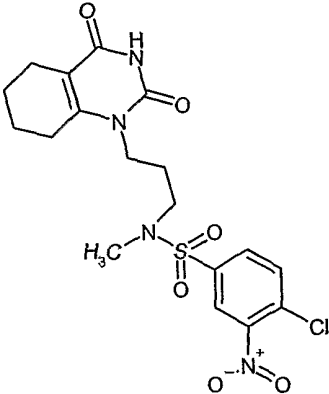
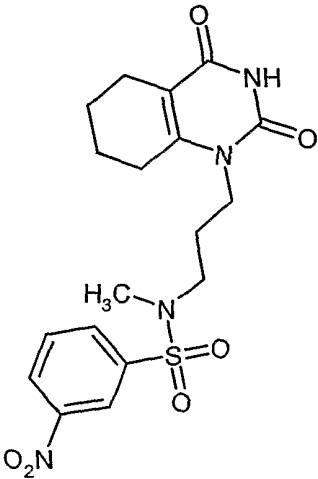
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
22		3.53 (C)	396.3		
23		3.57 (C)	451.3		
24		3.33 (C)	397.3		

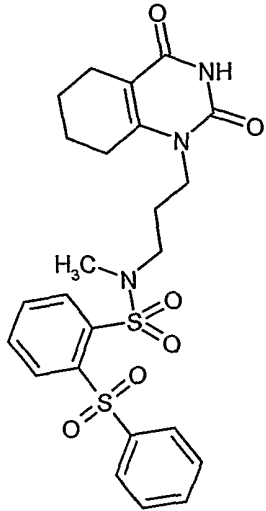
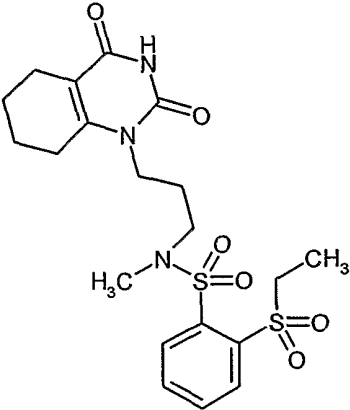
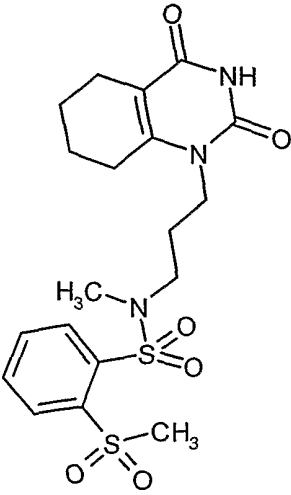
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
25		3.44 (C)	396.3		
26		3.46 (C)	408.4		
27		3.61 (C)	392.4		

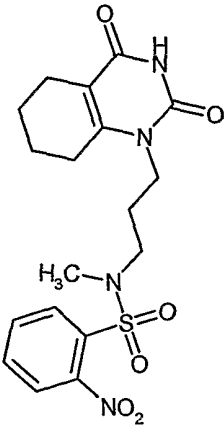
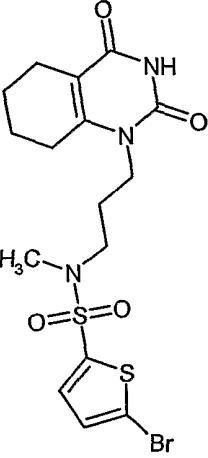
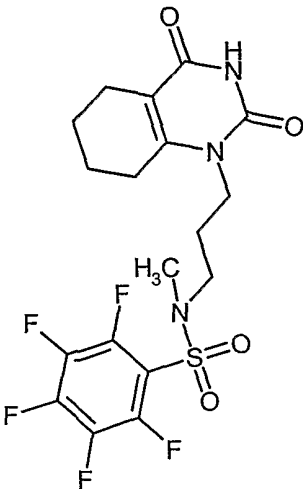
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
28		3.29 (C)	446.3		
29		3.62 (C)	392.4		
30		3.01 (C)	387.2		

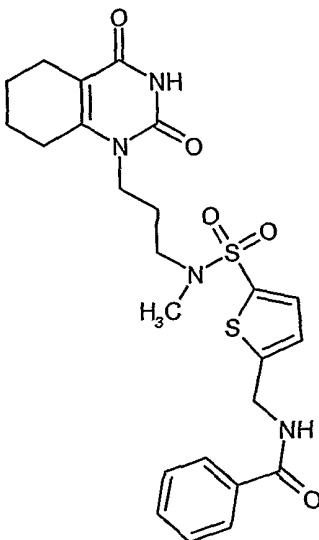
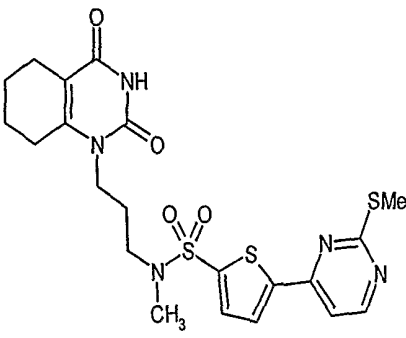
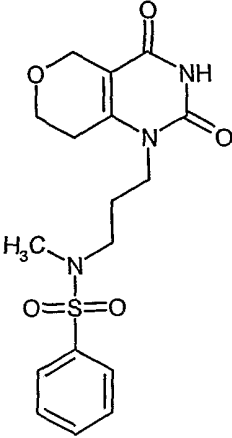
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
31		3.01 (C)	387.2		
32		4.06 (A)	423.2		
33		3.74 (A)	456.3		

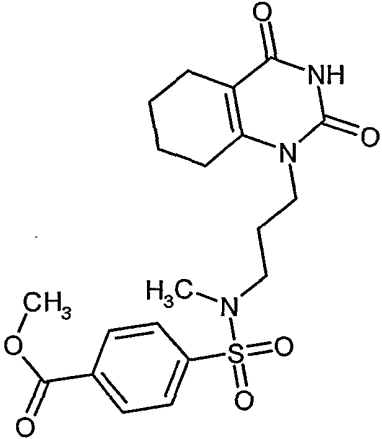
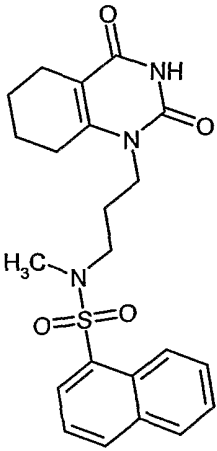
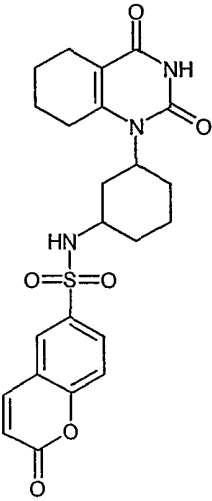
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
34		3.76 (C)	563.2		
35		3.67 (C)	457.2		
36		4.87 (D)	524.2		

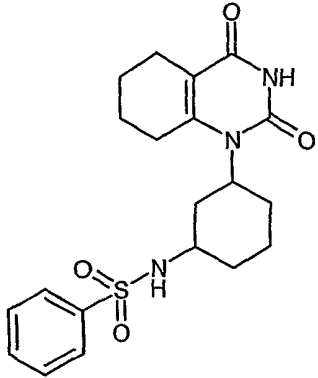
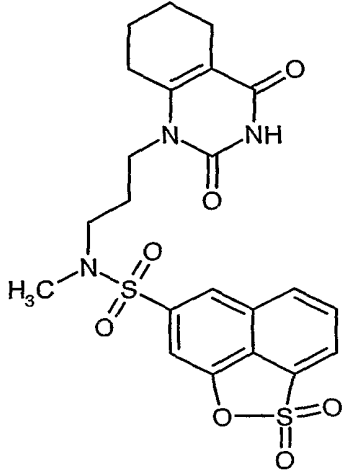
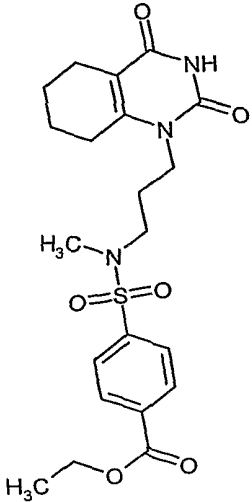
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
37		4.79 (D)	461.2		
38		4.93 (D)	457.1		
39		3.99 (A)	423.2		

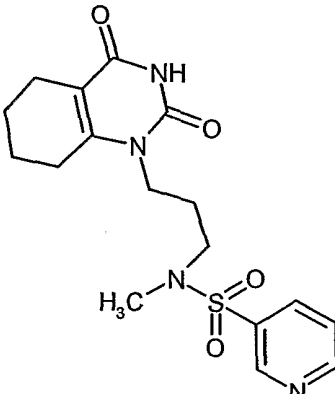
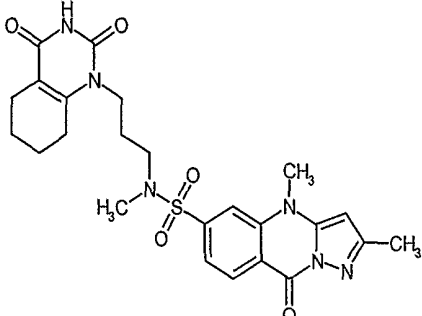
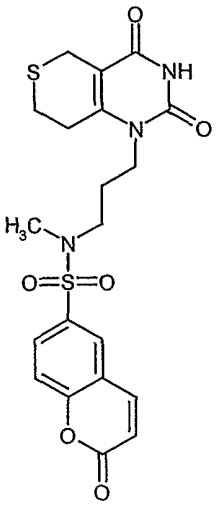
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
40		3.58 (C)	518.2		
41		3.83 (A)	470.3		
42		3.70 (A)	456.3		

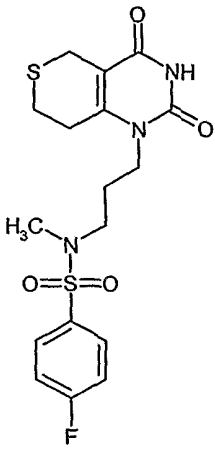
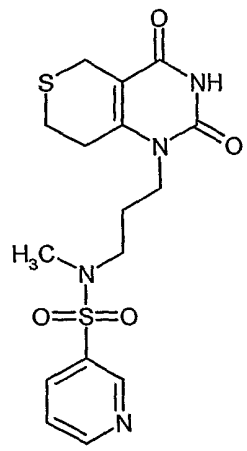
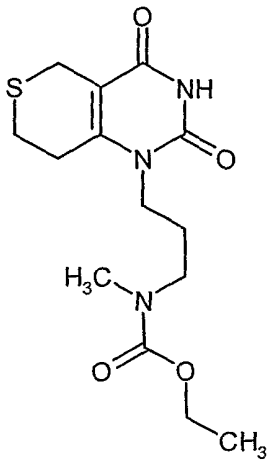
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
43		3.46 (C)	423.1		
44		3.80 (C)	464		
45		3.91 (C)	468.1		

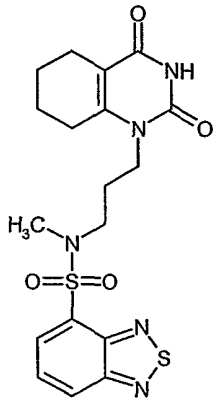
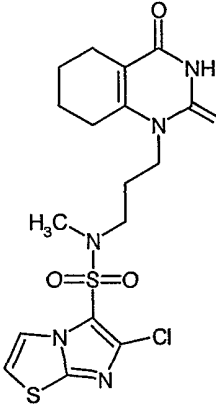
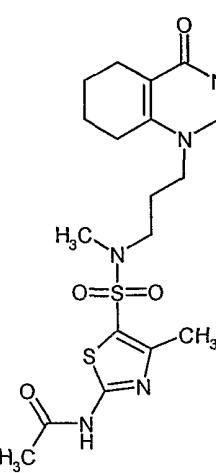
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
46		3.50 (C)	517.2		
47		3.89 (C)	508.1		
48		3.57 (A)	380.3		

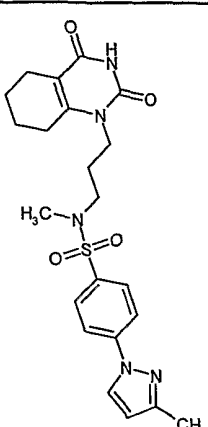
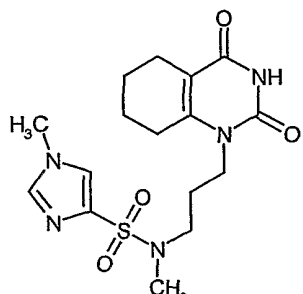
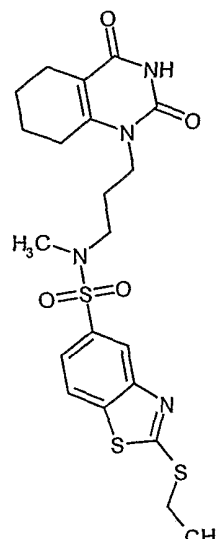
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
49		3.51 (C)	436.2		
50		4.18 (A)	428		
51				0.72 (E)	> 240

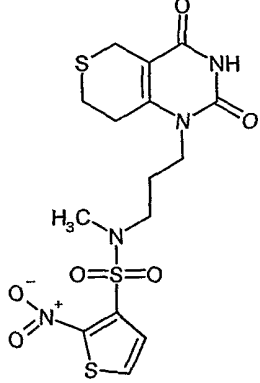
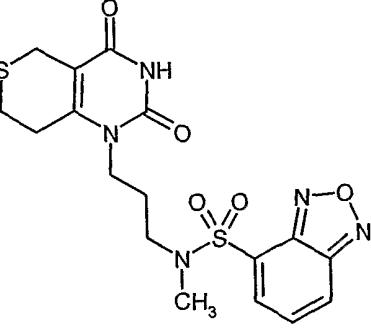
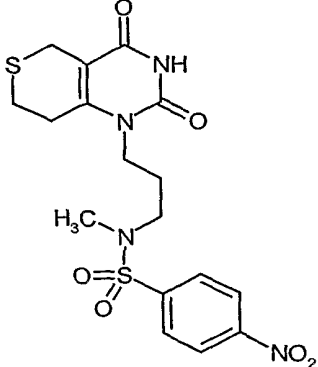
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
52	 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccccc4</chem>			0.71 (E)	> 240
53	 <chem>CCN(C)CCCN1C(=O)NC(=O)C2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc5c(c4)oc(=O)s5</chem>	4.21 (A)	506		
54	 <chem>CCN(C)CCCN1C(=O)NC(=O)C2=CC=CC=C2N1C3CCCCC3NS(=O)(=O)c4ccc(cc4)C(=O)OCC</chem>	3.75 (C)	430.4		

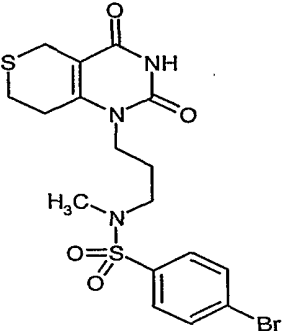
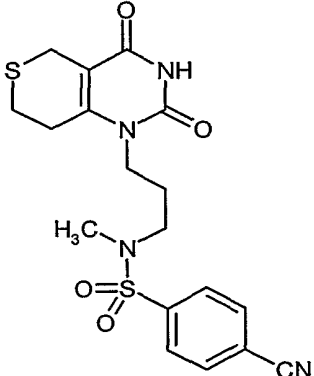
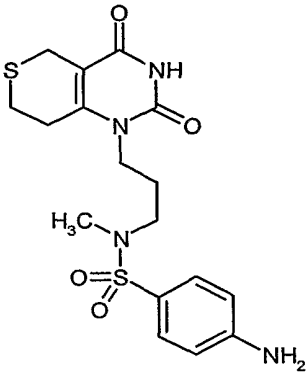
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
55		2.91 (C)	379.1		
56		3.10 (C)	513.2		
57		3.14 (C)	464.1		

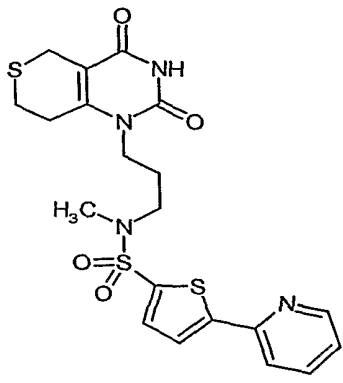
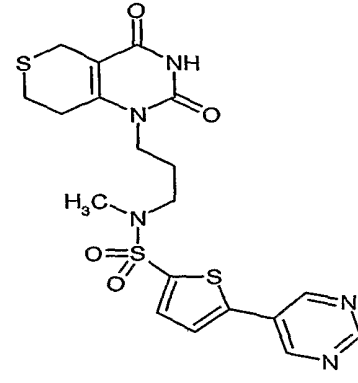
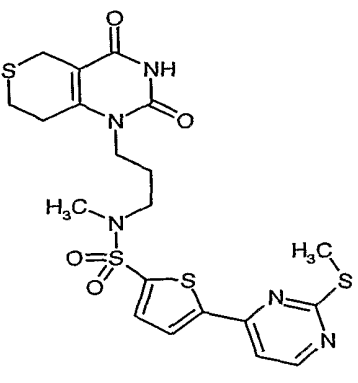
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
58		3.43 (C)	414.2		
59		2.80 (C)	3.97.2		
60		3.48 (A)	328.2 [M+NH ₄] ⁺		

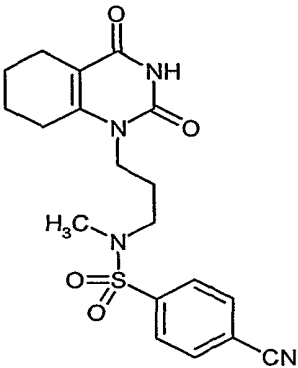
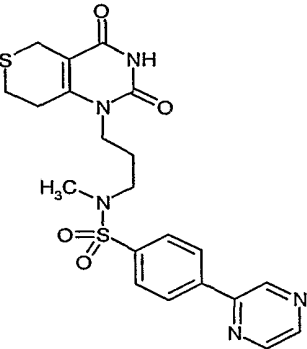
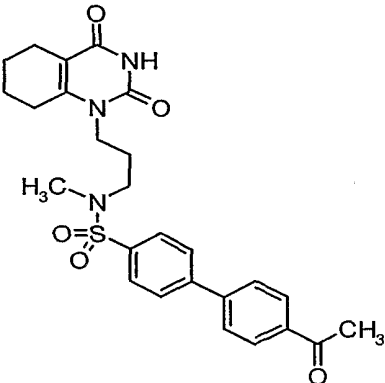
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
61				0.28 (F)	170
62				0.57 (E)	> 240
63				0,5 (E)	> 240

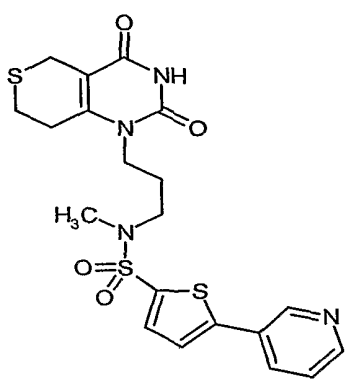
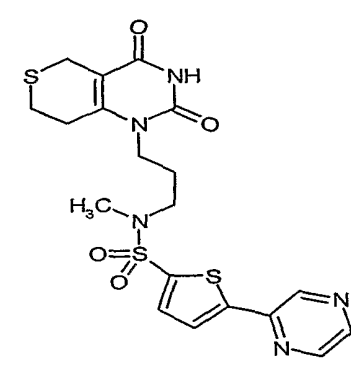
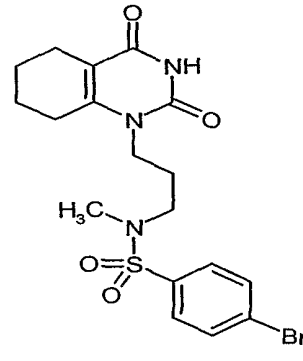
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
64	 <chem>Cc1cn[nH]1-c2ccc(cc2)S(=O)(=O)N(C)CCCN3C(=O)NC(=O)C3</chem>	3.64 (C)	458.4		
65	 <chem>Cc1cn[nH]1S(=O)(=O)N(C)CCCN2C(=O)NC(=O)C2</chem>			0.28 (E)	128
66	 <chem>CCS1=NC2=CC=C(C=C2N1)S(=O)(=O)N(C)CCCN3C(=O)NC(=O)C3</chem>	4.08 (C)	495.4		

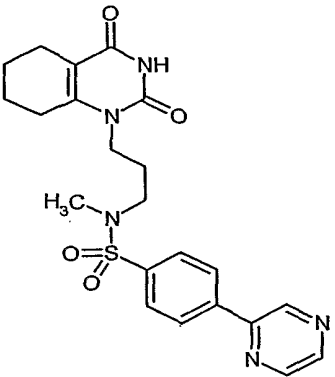
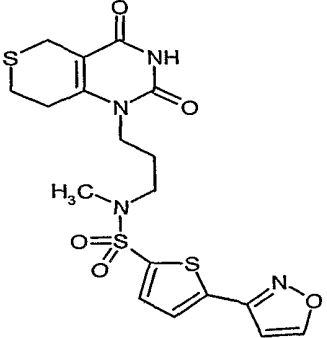
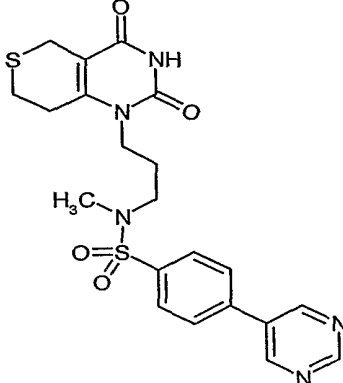
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
67		3.47 (C)	447		
68		4.48 (D)	438.1		
69		3,48 (C)	441,1		

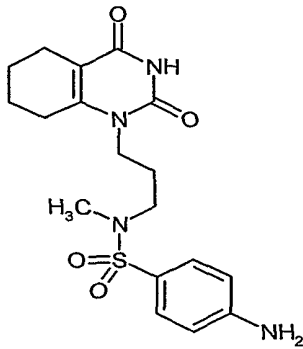
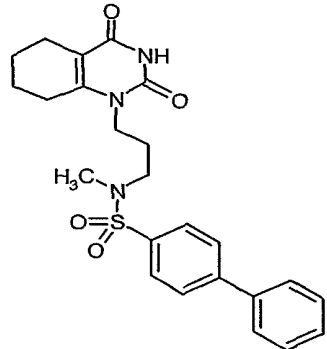
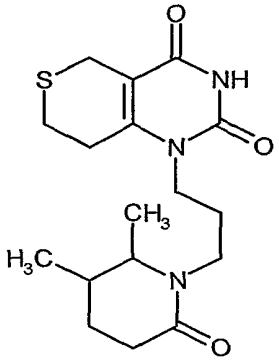
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
70		3,67 (C)	474 [M-H] ⁻		
71		3,33 (C)	421,1		
72		2,89 (C)	411,1		

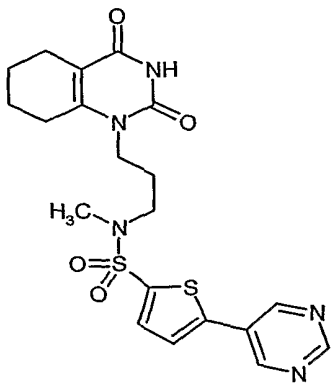
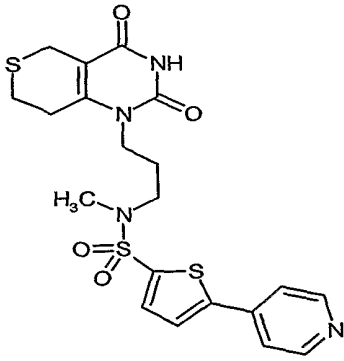
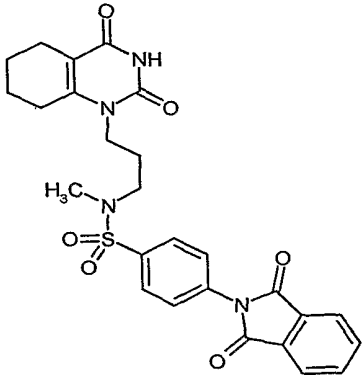
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
73		3,60 (C)	479,2		
74		3,71 (C)	478,1 [M-H] ⁻		
75		3,80 (C)	526,1		

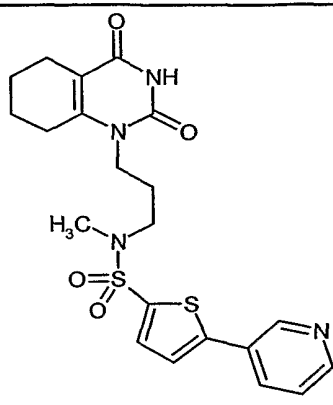
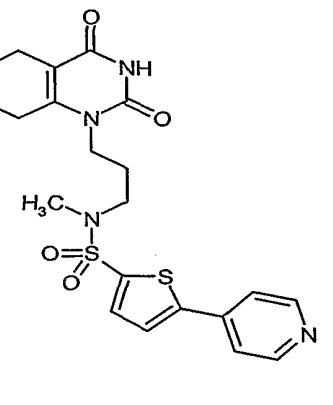
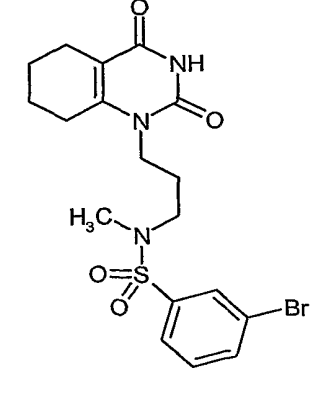
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
76		3,35 (C)	403,1		
77		3,86 (C)	474		
78		4,24 (A)	496		

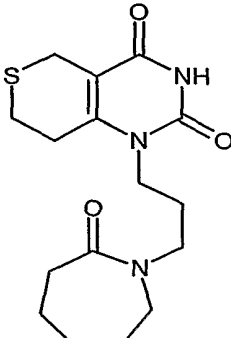
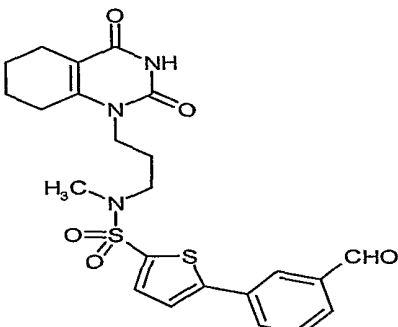
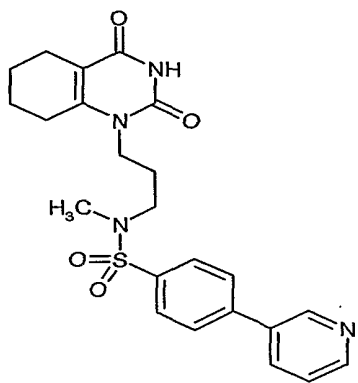
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
79		3,13 (C)	479,2		
80		3,38 (C)	480,1		
81		4,17 (A)	473,1 [M+NH ₄] ⁺		

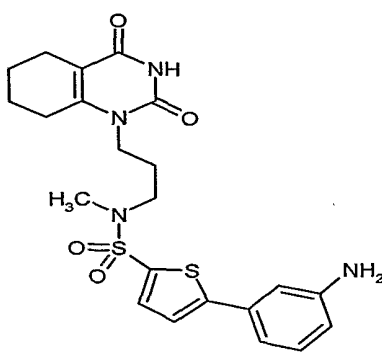
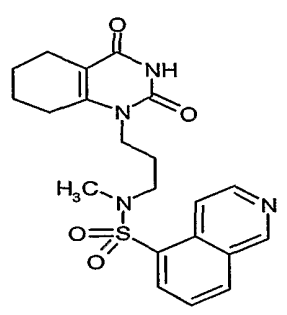
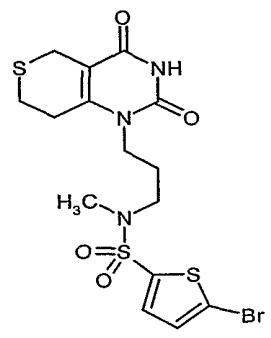
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
82		2,29 (C)	473,1 [M+NH ₄] ⁺		
83		3,30 (C)	469,1		
84		3,69 (C)	474		

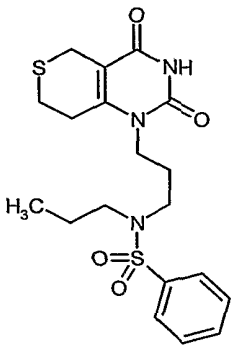
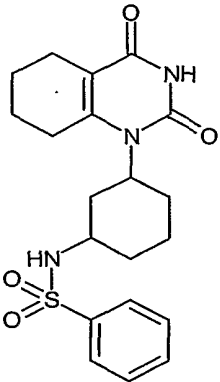
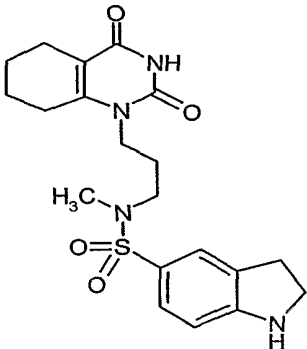
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
85		2,98 (C)	393,2		
86		4,45 (A)	454		
87		3,60 (C)	352,3		

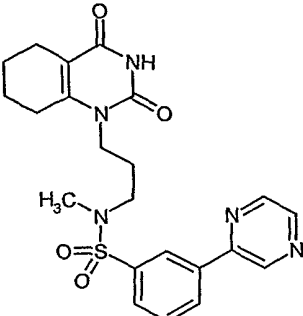
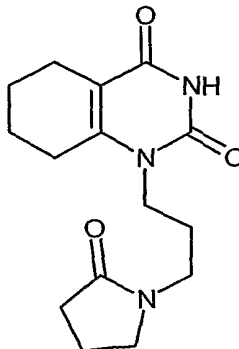
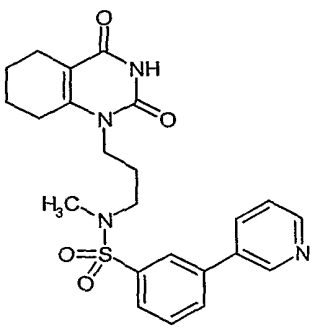
Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
88		3,22 (C)	462,3		
89		2,66 (C)	77,1 [M-H] ⁻		
90		4,19 (A)	523		

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
91		3,24 (C)	461,1		
92		2,79 (C)	461,3		
93		4,16 (A)	473,2 [M+NH ₄] ⁺		

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
94		3,41 (C)	338,2		
95		3,84 (C)	488,2		
96		3,57 (A)	455,1		

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
97		3,43 (C)	475,3		
98		2,82 (C)	429,2		
99		3,75 (C)	480,1		

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
100		3,73 (C)	406		
101		4,00 (C)	404,5		
102		3,08 (C)	419		

Bei- spiel- Nr.	Struktur	Rt [min][a]	MS [M+H] ⁺	Rf-Wert [b]	Fp. [°C]
103		3,91 (A)	456,1		
104		3,20 (C)	292		
105		3,6 (A)	455		

[a] HPLC-Methoden:

5 (A): Eluent A: 0,5 % HClO₄ in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0,5 min. 98 % A, 2 % B; 4,5 min. 10 % A, 90 % B; 6,7 min. 98 % A, 2 % B; Fluss: 0,75 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Kromasil C18 60x2 mm.

10 (B): Eluent A: 0,5 % H₃PO₄ in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0,5 min. 90 % A, 10 % B; 4,5 min. 10 % A, 90 % B; 8,5 min. 90 % A, 10 % B; Fluss: 0,75 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Kromasil C18 60x2 mm.

15 (C): Eluent A: 0,1 % Ameisensäure in Wasser; Eluent B: 0,1 % Ameisensäure in Acetonitril; Gradient: 0,5 min. 90 % A, 10 % B; 4 min. 10 % A, 90 % B; 6,1 min. 90 % A, 10 % B; Fluss: 0,5 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 50x2,1 mm.

20 (D): Eluent A: 0,1 % Ameisensäure in Wasser; Eluent B: 0,1 % Ameisensäure in Acetonitril; Gradient: 1 min. 95 % A, 5 % B; 5 min. 10 % A, 90 % B; 6,1 min. 95 % A, 5 % B; Fluss: 0,5 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 50x2,1 mm.

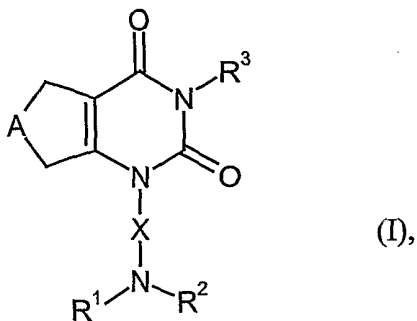
[b] DC-Laufmittel:

25 (E): Ethylacetat/Methanol 4:1.

(F): Cyclohexan/Ethylacetat 1:2.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

A für ein Ringglied steht, das ausgewählt ist aus der Gruppe von:

10

- D- ,
- CH₂-D- ,
- D-CH₂- ,
- CH=CH-CH₂- ,
- CH₂-CH=CH- ,
- CH₂-CH₂-D- ,
- D-CH₂-CH₂- und
- CH₂-D-CH₂- ,

15

20

worin

D für -CH₂- , -O- oder -S- steht,

X für (C₂-C₁₀)-Alkylen oder (C₃-C₈)-Cycloalkylen steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, unabhängig voneinander, durch Sub-

25

stituenten, ausgewählt aus der Gruppe von (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Oxo substituiert sind,

5 R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel -SO₂-R⁴, -SO₂-NR⁵R⁶, -CO-R⁷, -CO-NR⁸R⁹ oder -CO-OR¹⁰ steht,

10 worin

R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, oder bis zu dreifach durch Halogen substituiert sind, wobei die Aryl- oder Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

20 oder

für eine Gruppe der Formel

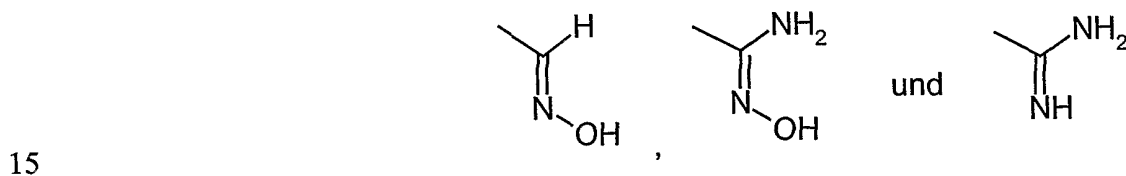
-G-E

25 steht,

worin

30 E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen

5 Heterocyclus mit bis zu vier Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu fünffach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und 10 Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl-amido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl,



substituiert sind,

und

20

25

G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-

Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind,

5 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen, die unabhängig voneinander jeweils durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, wobei die Aryl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

15 oder

20 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, in dem gegebenenfalls ein Kohlenstoff-Ringglied durch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe von Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt ist und der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Oxo, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

25 R⁷ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, oder bis zu dreifach durch Halogen substituiert sind, wobei die Aryl- oder Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

30

oder

für eine Gruppe der Formel

-G-E

5

steht,

worin

10

E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu fünffach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylthio und gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl substituiert sind,

15

20

25

und

30

G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten

5 ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamido, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₆)-Alkylthio substituiert sind,

10 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen, die jeweils durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, durch (C₆-C₁₀)-Aryl oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, wobei die Aryl- und Heteroaryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

oder

20 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, in dem gegebenenfalls ein Kohlenstoff-Ringglied durch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe von Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt ist und der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Oxo, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

30 R¹⁰ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sind,

oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen gesättigten 5- bis 10-gliedrigen, mono- oder bicyclischen
Heterocyclus bilden,

5

der eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum
Stickstoffatom, an das R^1 und R^2 gebunden sind, besitzt,

in dem gegebenenfalls bis zu zwei Ring-Kohlenstoffglieder durch
Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und

10

der gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von (C_1-C_6) -Alkyl,
Hydroxy, Oxo, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl
und Halogen substituiert ist,

15

und

R^3 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl steht

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

in welcher

25

A für ein Ringglied $-CH_2-D-$ oder $-D-CH_2-$ steht,

worin

D für $-CH_2-$, $-O-$ oder $-S-$ steht,

30

X für (C_2-C_4) -Alkylen oder Cyclohexylen steht,

- R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist, oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,
- 5 R² für eine Gruppe der Formel -SO₂-R⁴, -CO-R⁷ oder -CO-OR¹⁰ steht,
- worin
- 10 R⁴ für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist,
- oder
- für eine Gruppe der Formel
- 15 -G-E
- steht,
- 20 worin
- E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-
- 25
- 30

5 Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Amino-carbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylthio und gegebenenfalls durch Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl substituiert sind,

und

10 G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sind,

20

R⁷ für (C₆-C₁₀)-Aryl steht, das gegebenenfalls durch Nitro substituiert ist,

25

R¹⁰ für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Chlor substituiert ist,

oder

R¹ und R² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen gesättigten 5- bis 10-gliedrigen, mono- oder bicyclischen
Heterocyclus bilden,
der eine Carbonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Stickstoff-
atom, an das R¹ und R² gebunden sind, besitzt,
5 in dem gegebenenfalls bis zu zwei Ring-Kohlenstoffglieder durch
Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und
der gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von (C₁-C₄)-Alkyl,
10 Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl
und Halogen substituiert ist,

und

15 R³ für Wasserstoff steht

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,
20

in welcher

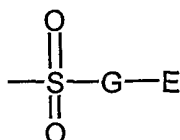
A für ein Ringglied -CH₂-D- oder -D-CH₂- steht,
25 worin

D für -CH₂-, -O- oder -S- steht,

X für (C₂-C₄)-Alkylen steht,
30

R¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist, oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



5

steht,

worin

10

E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 13-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Benzamido substituiert ist, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylthio und gegebenenfalls durch Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Nitro substituiertes Phenylsulfonyl substituiert sind,

15

20

25

und

G fehlt oder für (C₆-C₁₀)-Arylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die jeweils gegebenenfalls bis zu dreifach,

gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoylamido, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sind,

oder

10

R¹ und R² gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 10-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden,

15

der eine Carbonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom, an das R¹ und R² gebunden sind, besitzt,

in dem gegebenenfalls bis zu zwei Ring-Kohlenstoffglieder durch Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sind und

20

der gegebenenfalls bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl und Halogen substituiert ist,

und

25

R³ für Wasserstoff steht

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

30

4. Verbindungen nach Anspruch 1,

in welcher

A für ein Ringglied -CH₂-D- oder -D-CH₂- steht,

worin

5

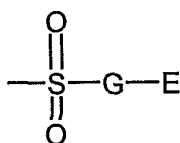
D für -CH₂- oder -S- steht,

X für (C₂-C₄)-Alkylen steht,

10

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



15

steht,

worin

20

E für (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 10-gliedrigen teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die Ringsysteme jeweils gegebenenfalls bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Cyano, Amino, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Hydroxy, Oxo und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

25

und

G fehlt oder für Phenylen oder Thienylen steht,

und

5

R³ für Wasserstoff steht

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10 5. Verbindungen der Beispiele 6, 57, 59, 69, 71, 72 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

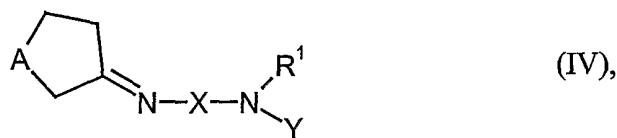
6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prävention und/oder Therapie von Erkrankungen.

15

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel (IV)

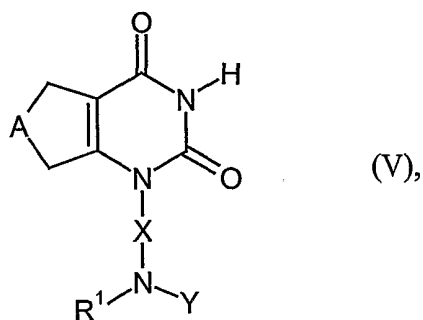
20



in welcher

25 Y für R² oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht und A, X, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (V)

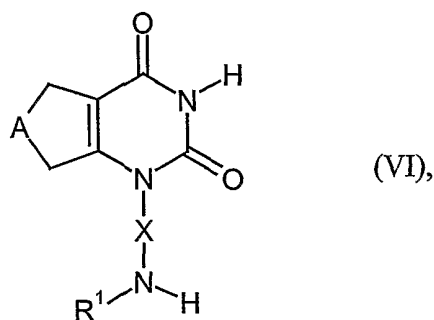


in welcher

- 5 Y für R² oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht und A, X, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt,

- 10 gegebenenfalls Verbindungen der Formel (V), für den Fall, dass Y für eine übliche Aminoschutzgruppe steht, durch Abspaltung dieser Schutzgruppe in Verbindungen der Formel (VI)



- 15 in welcher

A, X und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

überführt und mit Verbindungen der Formel (VII)

- 20



in welcher

5 R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und T für eine Abgangs-
gruppe steht,

zu Verbindungen der Formel (V) umsetzt,

in welcher

10 Y für R^2 steht und A, X, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung
besitzen,

15 und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (V) mit Verbindungen der
Formel (VIII)



in welcher

20 R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasser-
stoff ist und T für eine Abgangsgruppe steht,

25 zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, in denen R^3 die in Anspruch 1
angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist.

8. Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I),
wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 30 9. Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I),
wie in Anspruch 1 definiert, sowie mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend einen PARS-Inhibitor.
- 5 11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/EP 01/07670

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D239/96	A61K31/517
	C07D403/06	C07D409/14
	C07D401/12	C07D487/04
		A61K31/519
		C07D409/12
		C07D417/12
		A61P9/10
		C07D413/12
		C07D513/04
		C07D495/04
		C07D411/12
		C07D403/12
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, WPI Data, PAJ, 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	GOLANKIEWICZ, KRZYSZTOF ET AL: "Synthesis of new derivatives of 1,1'-trimethylenebispyrimidines" POL. J. CHEM. (1978), 52(5), 1035-8, XP001012884 page 1035 page 1036; table	1-3,8,9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 071 (C-0913), 21 February 1992 (1992-02-21) -& JP 03 264579 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD), 25 November 1991 (1991-11-25) cited in the application abstract page 570, paragraph 41 -page 571, paragraph 45	1-6,8,9, 11
	--- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 September 2001		17/09/2001
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 Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/07670

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D405/12 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) 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 33802 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 6 August 1998 (1998-08-06) page 1 -page 4 claims 1,18 -----	1-6,8-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 September 2001		Date of mailing of the international search report
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 Kollmannsberger, M

Continued from box I.2

Claim nos.: 1-11 (partly)

Claims 1-11 relate in part to compounds which are characterised by a desirable property or characteristic, namely in that they are converted to compounds of formula (I) in the human body (prodrugs). The patent claims therefore cover all products etc., that have this property or characteristic while the patent application only provides support in the description for a limited number of such products etc., within the meaning of PCT Art. 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support or the patent application lacks the required disclosure to the extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought seems impossible. Notwithstanding this, the patent claims also lack the clarity required in PCT Art. 6 since they attempt to define the compounds by the desired result, respectively. This lack of clarity is also such as to render a meaningful search covering the entire scope of protection sought impossible. The search therefore targeted those parts of the patent claims that appear to be clear, supported or disclosed within the above meaning, i.e. the parts relating to products as they are defined in formula (I) of claim 1 (plus salts and hydrates).

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07670

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 03264579 A	25-11-1991	JP 2860689 B	24-02-1999
WO 9833802 A	06-08-1998	AU 5873998 A	25-08-1998
		EP 0966476 A	29-12-1999
		US 6156739 A	05-12-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07670

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/96 A61K31/517 A61K31/519 A61P9/10 C07D495/04
 C07D403/06 C07D409/14 C07D409/12 C07D413/12 C07D411/12
 C07D401/12 C07D487/04 C07D417/12 C07D513/04 C07D403/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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, WPI Data, PAJ, 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	GOLANKIEWICZ, KRZYSZTOF ET AL: "Synthesis of new derivatives of 1,1'-trimethylenebispyrimidines" POL. J. CHEM. (1978), 52(5), 1035-8, XP001012884 Seite 1035 Seite 1036; Tabelle ---	1-3,8,9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 071 (C-0913), 21. Februar 1992 (1992-02-21) -& JP 03 264579 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD), 25. November 1991 (1991-11-25) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 570, Absatz 41 -Seite 571, Absatz 45 --- -/--	1-6,8,9, 11

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen 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

4. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/09/2001

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

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/07670

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D405/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
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)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 33802 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 1 -Seite 4 Ansprüche 1,18 -----	1-6,8-11
<input 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 4. September 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
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 Kollmannsberger, M

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-11 (partly)

Die geltenden Patentansprüche 1-11 beziehen teilweise auf Verbindungen charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich dadurch, dass sie im menschlichen Körper zu Verbindungen der Formel I umgewandelt werden (prodrugs).

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend Produkte, wie sie in Formel I des Anspruchs 1 (zuzüglich Salze und Hydrate) definiert sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07670

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 03264579 A	25-11-1991	JP 2860689 B	24-02-1999
WO 9833802 A	06-08-1998	AU 5873998 A	25-08-1998
		EP 0966476 A	29-12-1999
		US 6156739 A	05-12-2000