

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 403/12, 487/04, 471/04, 401/12, 241/34, A61K 31/495 // (C07D 471/04, 231:00, 221:00) (C07D 487/04, 241:00, 235:00) (C07D 487/04, 239:00, 209:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/12592</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 1995 (11.05.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03580</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Oktober 1994 (31.10.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 37 609.6 4. November 1993 (04.11.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; D- 55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER IN- GELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROOS, Otto [DE/DE]; Elsheimer Strasse 36, D-55270 Schwabenheim (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, D-55218 Ingel- heim (DE). LÖSEL, Walter [DE/DE]; Im Herzenacker 26, D-55435 Gau-Algesheim (DE). ARNDTS, Dietrich [DE/DE]; Mühlstrasse 7, D-55437 Appenheim (DE). BECHTEL, Wolf-Dietrich [DE/DE]; Mühlstrasse 3, D-55437 Appenheim (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH; D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BG, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: NOVEL PYRAZINE CARBOXAMIDE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE IN MEDICAMENTS</p>		
<p>(54) Bezeichnung: NEUE PYRAZINCARBOXAMIDDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The novel compounds of formula (I), which is explained in the descrip- tion, can be conventionally produced and used as medical substances.</p>	<p style="text-align: right;">(I)</p>	
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die neuen Verbindungen der Formel (I) (die in der Beschreibung erläutert ist) lassen sich nach konventionellen Verfahren herstellen und können als Arzneistoffe verwendet werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

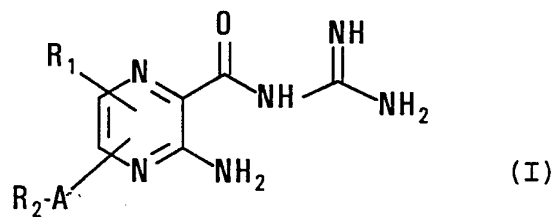
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Pyrazincarboxamidderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft neue Pyrazincarboxamidderivate, ihre Herstellung nach konventionellen Methoden und ihre Verwendung in bzw. bei der Herstellung von Arzneimitteln.

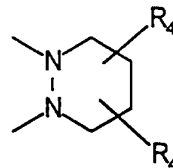
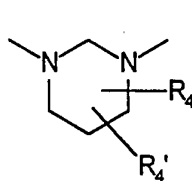
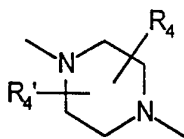
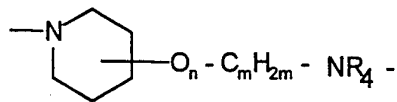
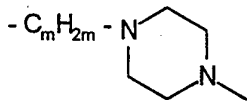
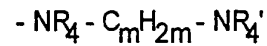
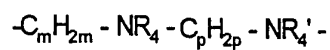
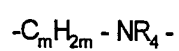
Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel



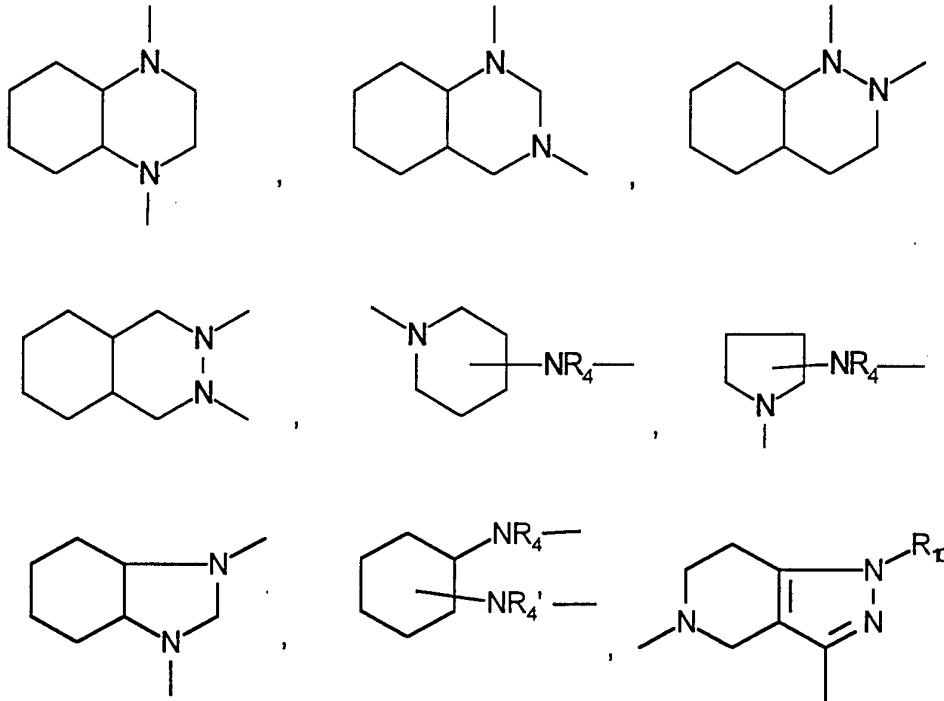
und können als Basen oder als Salze mit Säuren vorliegen.

In der Formel I steht

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Pyrazin-carboxamidsystem gebundenen Gruppen

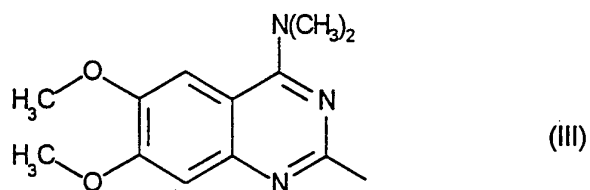
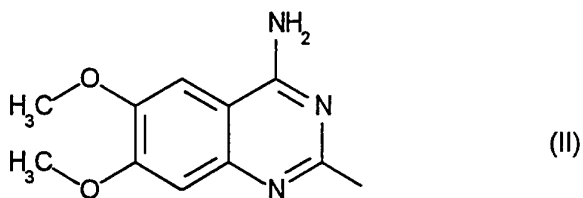


2

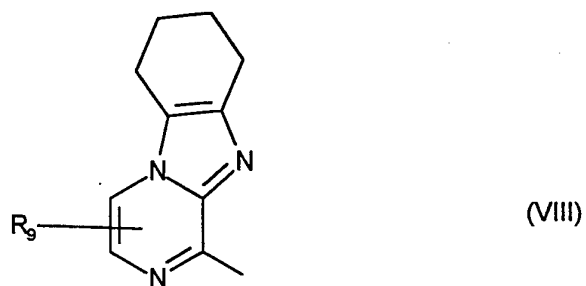
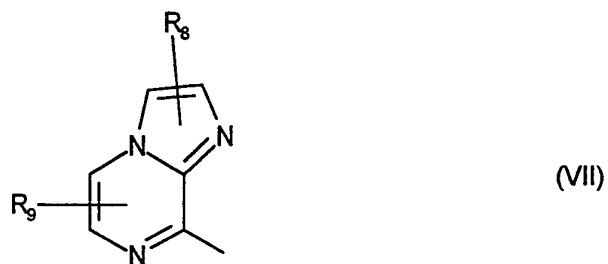
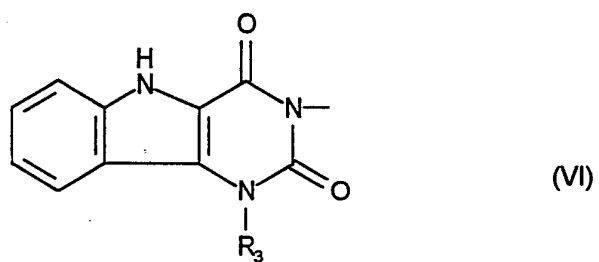
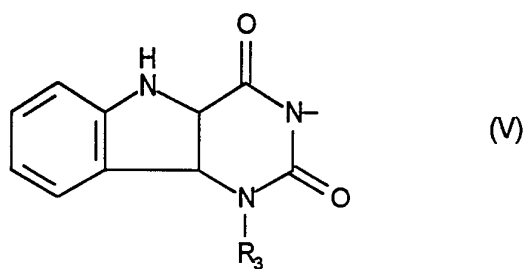
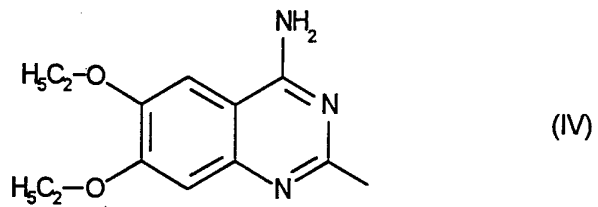


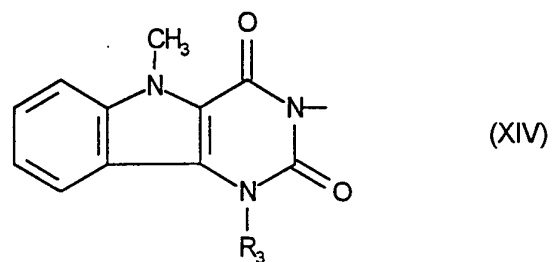
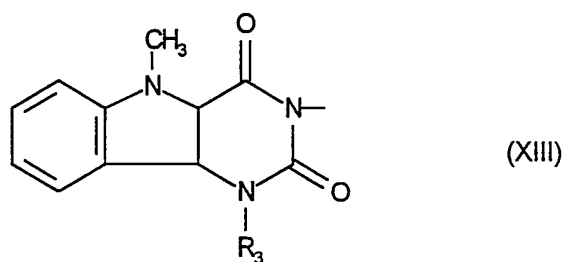
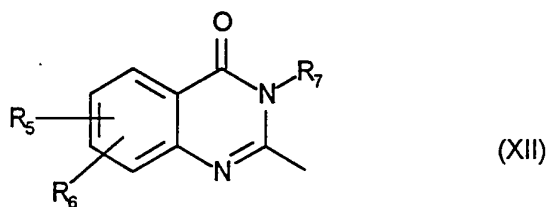
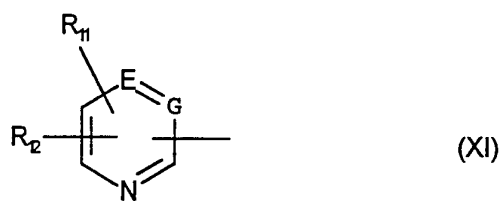
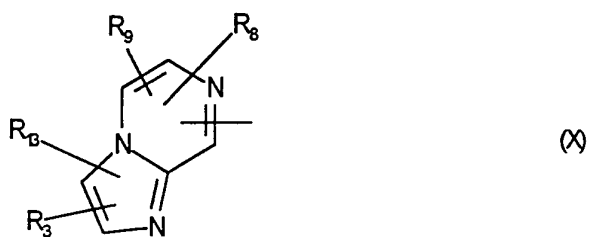
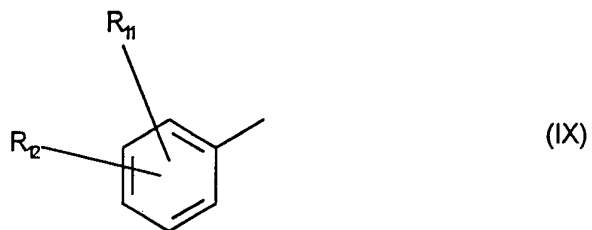
R₁ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkkoxy, Trifluormethyl, Phenyl, Benzyl, Phenyl-niederalkyl, Phenyl-niederalkenyl, Phenyl-niederalkinyl, Phenoxy, wobei die jeweiligen Phenylgruppen bis zu drei Substituenten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, F, Cl, CN aufweisen können, oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₂ für einen Rest der Formel



3





worin

R₃, R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R₄' auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl,

R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder Halogen,

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Benzyloxy,

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Halogen,

R₁₀ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, das auch durch Phenyl oder methyl-, methoxy- oder halogensubstituiertes Phenyl substituiert sein kann,

R₁₁ und R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Phenyl, Benzyl, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Amino, NR₁₀R₁₃, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolinyl, 1-Imidazolidinyl, 1-Piperidinyl, 1-Piperazinyl oder Carbamoyl, R₁₁ auch einen ankondensierten Benzolring, der bis zu drei Substituenten aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen, CF₃ und CN aufweisen kann,

R₁₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das auch durch Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, oder Halogen, und

E und G, die gleich oder verschieden sein können, N oder CH,

m 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0 oder 1 und

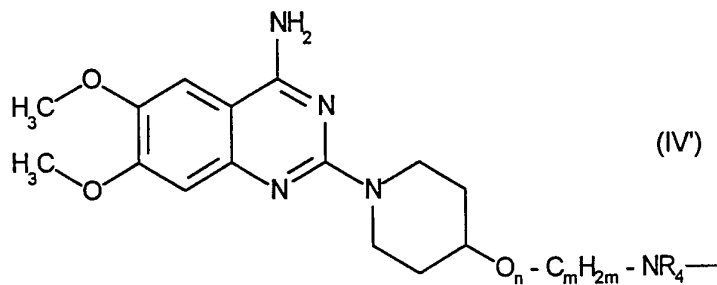
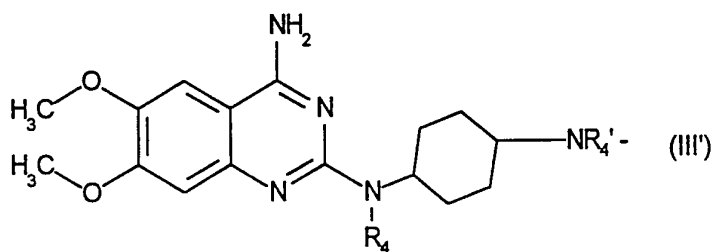
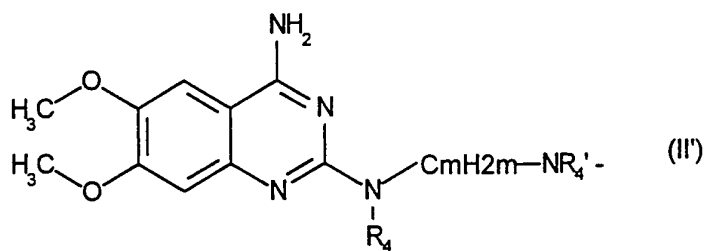
p 2, 3 oder 4 bedeuten.

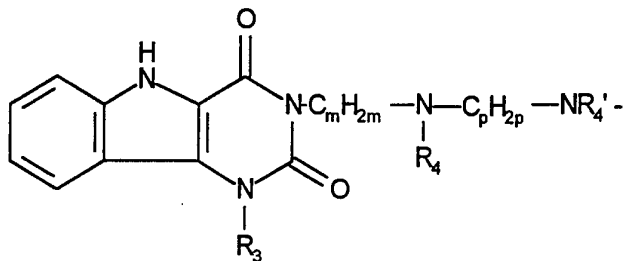
Die in den obigen Definitionen genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Alkylengruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Als "niedere" Gruppen sind solche mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 3, vor allem 1 bis 2 C-Atomen bezeichnet. Von den Halogenen sind Fluor, Chlor und Brom, vor allem Fluor und Chlor

bevorzugt. Bevorzugte ungesättigte Kohlenwasserstoffreste sind Allyl und Propargyl. Der Index m steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4, p für 2 oder 3.

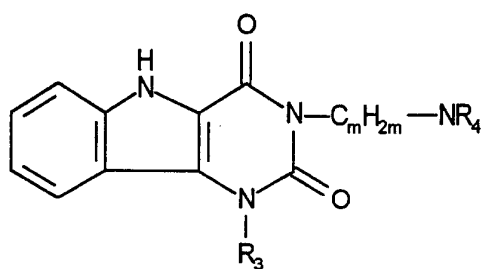
Soweit die neuen Verbindungen in verschiedenen stereoisomeren bzw. cis-/trans-isomeren Formen existieren können, sind mit den obigen Formeln die reinen Formen wie auch ihre Mischungen gemeint.

Die Gruppen R₂-A- haben typischerweise Strukturen wie die folgenden:

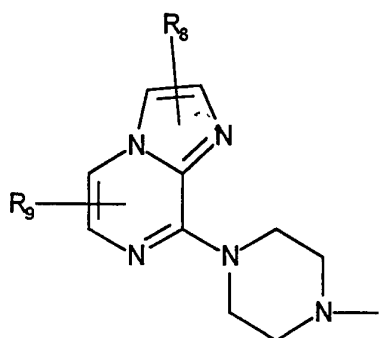




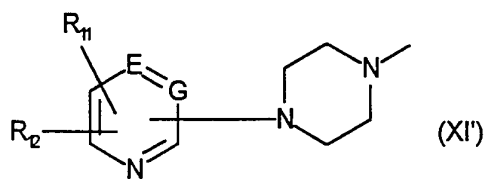
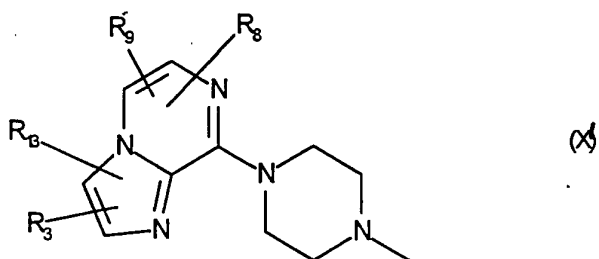
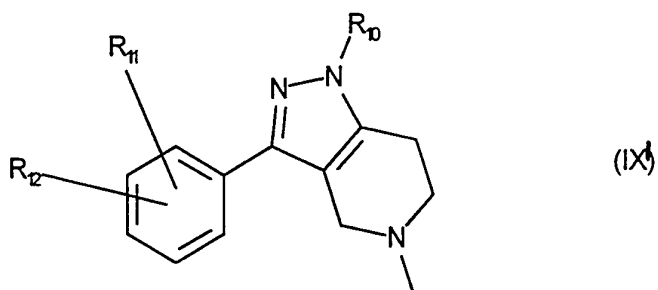
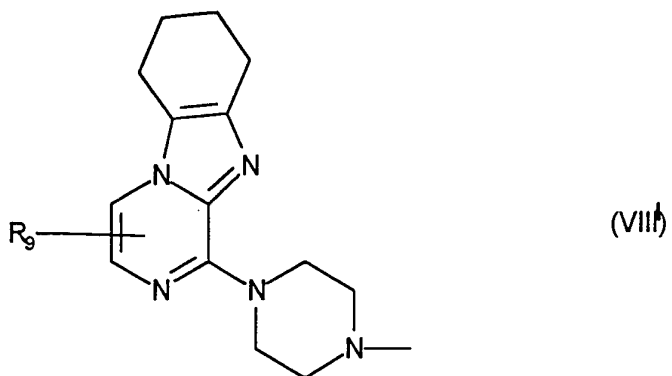
(V)

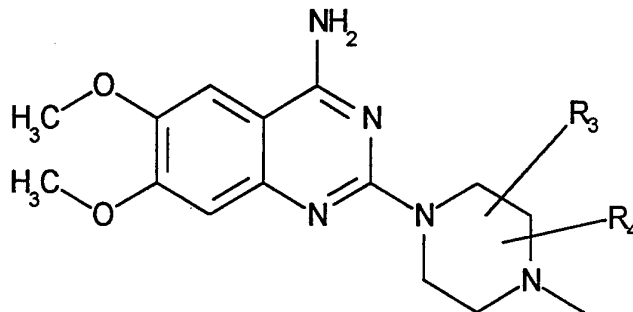


(VI)

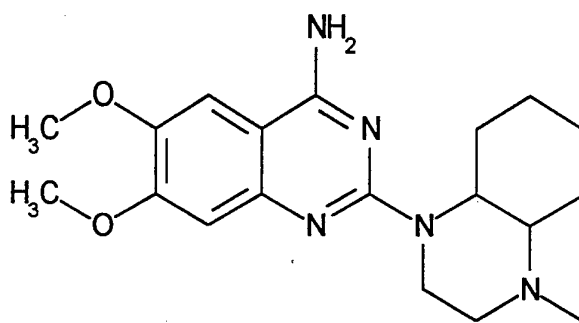


(VII')

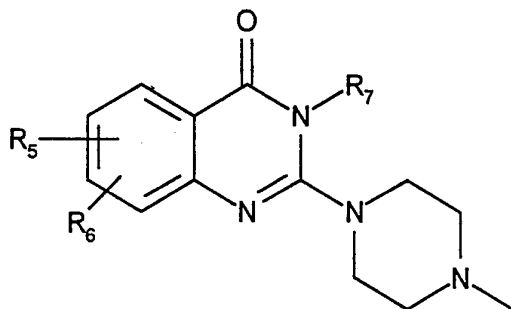




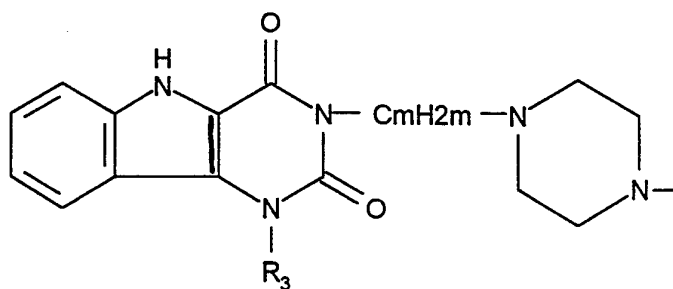
(XII)



(XIII)



(XIV)

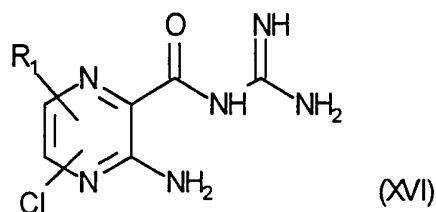


(XV)

wenn A an ein Stickstoffatom des Restes R_2 gebunden ist, liegt im allgemeinen ein solcher Rest A vor, in dem die Bindung an R_2 von einem C-Atom ausgeht wie in II', III' und IV'.

Die neuen Verbindungen werden nach üblichen Methoden erhalten, insbesondere nach den folgenden Verfahren.

1. Umsetzung einer Verbindung der Formel



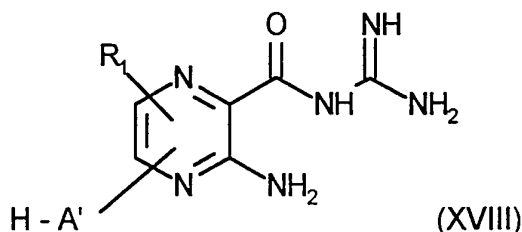
mit einem Amin der Formel



wobei R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben.

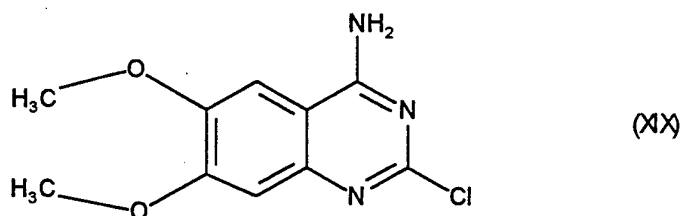
Die Umsetzung erfolgt in einem polaren, möglichst wasserfreien Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, insbesondere Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, etwa Triethylamin, N-Methylpiperidin, Pyridin, in der Wärme.

2. Zur Herstellung solcher Verbindungen, in denen R_2 einen Rest der Formel II, III oder IV darstellt, kann die Verknüpfung auch über ein anderes Stickstoffatom des Restes R_2 erfolgen. Beispielsweise werden die Verbindungen mit R_2 gleich II auch erhalten, indem man ein Amin der Formel



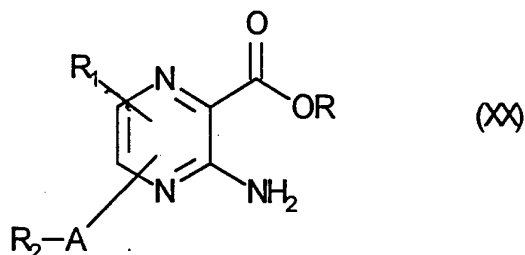
(wobei A' eine solche Gruppe A ist, die über ein N-Atom an R_2 gebunden ist, wie in II', III' und IV')

(worin R_1 die obige Bedeutung hat) mit dem Chinazolinderivat der Formel



wie unter 1. beschrieben, umgesetzt.

3. Umsetzung einer Verbindung der Formel



(R niederer Alkylrest, Benzyl)

mit Guanidin. Die Umsetzung ist nicht auf die Ester mit R in den genannten Bedeutungen beschränkt, doch wird der Fachmann zweckmäßig einen gut herstellbaren Ester, etwa den Methyl- oder Ethylester verwenden, bzw. einen Ester, bei dessen Umsetzung ein unproblematischer Alkohol entsteht.

Bevorzugt verwendet man den Alkohol, der auch in der Estergruppe enthalten ist, indem man z.B. einen Methylester der Formel XX in Methanol bei Siedetemperatur umsetzt. Dieses Verfahren eignet sich am besten zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Soweit die Verbindungen in stereoisomeren Formen vorliegen können, werden entsprechende Ausgangsprodukte eingesetzt oder es werden ggf. bei der Herstellung gebildete Mischungen in die Komponenten aufgetrennt.

Die Ausgangsstoffe können, soweit sie nicht schon bekannt sind, ebenfalls nach konventionellen Verfahren erhalten werden. Werden beispielsweise anstelle der N-Amidino-carboxamide der Formel XVI bzw. der Formel XVII die entsprechenden Ester eingesetzt, so gelangt man zu den Ausgangsstoffen der Formel XX.

Die Verbindungen der Formel I sind als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendbar oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Wirkstoffe Verwendung finden. Unter anderem hemmen die neuen Verbindungen den Na^+/H^+ - und den Na^+/Li^+ -Austausch. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als Antihypertensiva, Mucolytika, Diuretika und Cancerostatika benutzt werden; sie sind ferner anwendbar bei Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen (Beispiele: cardiale, cerebrale, gastrointestinale, pulmonale, renale Ischämie, Ischämie der Leber, Ischämie der Skelettmuskulatur). Entsprechende Krankheiten sind beispielsweise coronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Embolie im Lungenkreislauf, akutes oder chronisches Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Hirninfarkt (z. B. nach der Wiederdurchblutung von Hirnarealen nach Auflösung von Gefäßverschlüssen, auch in Kombination mit t-PA, Streptokinases, Urokinase usw.), akute und chronische Durchblutungsstörungen des Hirns. Bei der Reperfusion des ischämischen Herzens (z.B. nach einem Angina-pectoris-Anfall oder einem Herzinfarkt) können irreversible Schädigungen an Cardiomyocyten in der betroffenen Region auftreten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können u.a. in einem solchen Fall zur Cardioprotektion benutzt werden. Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch geringe Nebenwirkungen aus, wobei das weitgehende Fehlen einer α_1 - und/oder α_2 -Wirkung erwähnenswert ist.

In das Anwendungsgebiet Ischämie ist auch die Verhinderung von Schäden an Transplantaten einzubeziehen (z. B. als Schutz des Transplantats vor, während und nach der Implantation), die im Zusammenhang mit Transplantationen auftreten können.

Zur Anwendung der Wirkstoffe eignen sich übliche Formulierungen, etwa Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Injektionslösungen, ggf. auch nasal applizierbare

Zubereitungen, wobei die Menge der Wirksubstanz in einer Einzelgabe im allgemeinen 1 bis 200 mg, vorzugsweise 20-100 mg beträgt.

Die Herstellung dieser Arzneimittelformen erfolgt in an sich bekannter Weise.

Beispiele

1. Tabletten (Zusammensetzung)

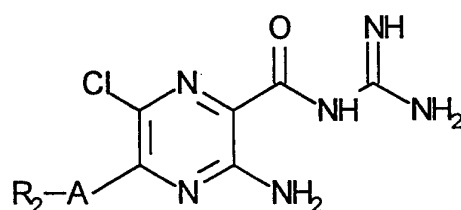
Verbindung nach Beispiel	40,0 mg
Maisstärke	144,0 mg
sek. Calciumphosphat	115,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<hr/>
	300,0 mg

2. Gelatinekapseln

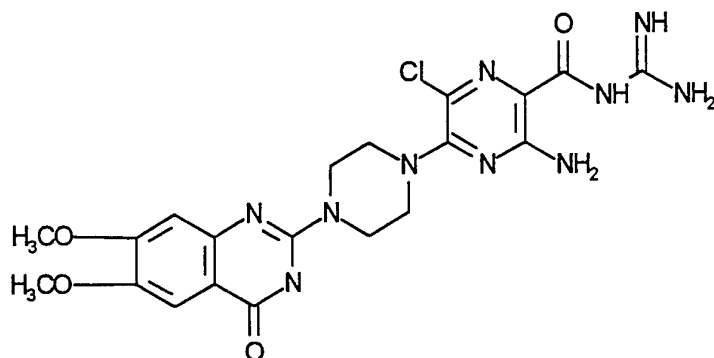
Der Inhalt einer Kapsel besteht aus 50,0 mg einer Verbindung gemäß der Erfindung und 150,0 mg Maisstärke.

Die nachstehenden Synthesebeispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

In den darauffolgenden Tabellen sind Verbindungen aufgeführt, die sich von der nachstehenden Formel (Ia) ableiten:

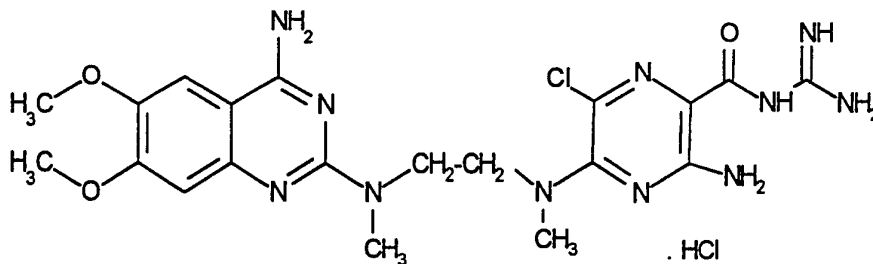


(I a)

Beispiel 1 (Methode 1)N-[2-(6,7-dimethoxy-4-chinazolinonyl)-N'-[5-[2-(N-amidino-carbamoyl)-3-amino-6-chlor]pyrazinyl]-N,N'-piperazin-hydrochlorid

285,5 mg (1 m Mol) 3-Amino-5,6-dichlorpiperazinoyl-2-guanidin-Hydrochlorid werden mit 326,8 mg 3-piperazinyl-(6,7-dimethoxy-chinazolin-4-Hydrochlorid in 10 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 100 mg Triethylamin 2 Std. lang auf 90-100°C erhitzt.

Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird vom kristallinen Reaktionsprodukt abfiltriert und 480 mg Rohprodukt erhalten; dieses wird in 5 ml Methanol suspendiert und zur Salzbildung mit methanol. Salzsäure angesäuert. Nach Zusatz von 2,5 ml Wasser wird durch Erwärmen eine klare Lösung erhalten, aus der beim Erkalten 350 mg der Titelverbindung kristallin vom Fp. 260-263 °C erhalten werden.

Beispiel 2 (Methode 3)N-[2-(4-Amino-6,7-dimethoxy)chinazoliny]-N'-[5-[2-(N-amidino-carbamoyl)-3-amino-6-chlor]pyraziny]-N,N'-dimethyl-1,2-diaminoethan-hydrochlorid

- a) 7,2 g (30 mmol) 1-Amino-3-chlor-6,7-dimethoxychinazolin, 13,2 g (150 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin werden in 60 ml n-Amylalkohol 1 Std. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand unter Erhitzen in 100 ml Acetonitril gelöst und filtriert. Beim Abkühlen kristallisieren 6,05 g des rohen Zwischenproduktes aus, die in 60 ml kochendem Wasser gelöst und nach Zusatz von 80 ml Aceton umkristallisiert werden konnten. Es werden 3,9 g des reinen N-[(4-Amino-6,7-dimethoxy)-2-chinazoliny]-N,N' dimethyl-1,2-diaminoethans erhalten.
- (b) 5,83 g (20 mmol) N-[(4-Amino-6,7-dimethoxy)-2-chinazoliny]-N,N'dimethyl-1,2-diaminoethan, 4,44g (20 mmol) 3-Amino-5,6-dichlorpyrazin-2-carbonsäuremethylester, 2,75 ml Triethylamin (20 mmol) werden in 30 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 2 Stunden unter Rühren auf 80° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 60 ml Wasser versetzt und das sich abscheidende Reaktionsprodukt durch Absaugen isoliert. Nach Trocknen wird die Substanz (Ausbeute 9,1 g) ohne weitere Reinigung zum Guanidinderivat umgesetzt.
- (c) 9,07 g (95 mmol) Guanidin-hydrochlorid werden mit 95 ml (95 mmol) 1 N methanolischer Natriummethylatlösung 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Vom ausgefallenen Natriumchlorid wird abgesaugt. Das Filtrat wird mit einer Lösung von 9,1 g (19,1 mmol) 3-Amino-6-chlor-5-[2-[(4-amino-6,7-dimethoxy)-2-chinazoliny]-1-(N,N'-dimethyl-1,2-diaminoethyl)]-pyrazin-2-carbonsäuremethylester in 50 ml Dimethylformamid versetzt und 3 Stunden auf 100 - 110 °C erhitzt. Nach

Abdestillieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt.

Fließmittel: Essigester 70/Isopropanol 30/NH₄OH 10.

Die gereinigte Substanz wird in Ethanol gelöst, mit etherischem Chlorwasserstoff angesäuert und durch Zugabe von Diethylether das Hydrochlorid zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 5,4 g, Fp. 227-30 °C.

Die in den folgenden Tabellen aufgeführten Verbindungen können entsprechend den vorstehenden Beispielen und/oder den Angaben in der Beschreibung erhalten werden.

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I a, worin R₂-A- ein Rest der Formel II' ist

Nr.	m	R ₄ '	R ₄	Fp. [°C]
1	2	H	H	>220
2	2	CH ₃	H	
3	2	H	CH ₃	
4	2	CH ₃	CH ₃	227-30
5	2	CH ₃	C ₂ H ₅	
6	2	C ₂ H ₅	CH ₃	
7	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
8	2	i-C ₃ H ₇	CH ₃	
9	2	CH ₃	i-C ₃ H ₇	
10	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
11	3	H	CH ₃	
12	3	CH ₃	H	
13	3	CH ₃	CH ₃	
14	3	C ₂ H ₅	CH ₃	
15	3	CH ₃	C ₃ H ₅	
16	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
17	3	i-C ₃ H ₇	CH ₃	
18	3	CH ₃	i-C ₃ H ₇	
19	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
20	6	CH ₃	CH ₃	190-2
21	3	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	

Tabelle 2

Verbindungen der Formel I a,
 worin R₂-A
 ein Rest der Formel III' ist

Nr.	R ₄ '	R ₄	Form	Fp. [°C]
1	H	H	cis	
2	CH ₃	H	cis	
3	H	CH ₃	cis	
4	CH ₃	CH ₃	cis	
5	n-CH ₃ H ₇	n-CH ₃ H ₇	cis	
6	H	H	trans	
7	CH ₃	H	trans	
8	H	CH ₃	trans	
9	CH ₃	CH ₃	trans	
10	n-CH ₃ H ₇	n-CH ₃ H ₇	trans	
11	i-C ₄ H ₉	H	cis/trans	
12	H	t-C ₄ H ₉	cis/trans	

Tabelle 3

Verbindungen der Formel I a
worin R₂-A ein Rest der Formel IV' ist

Nr.	m	n	R ₄	Fp. [°C]
1	2	0	H	
2	2	0	CH ₃	
3	2	0	C ₂ H ₅	
4	2	0	i-C ₃ H ₇	
5	2	0	C ₆ H ₅	
6	2	1	H	
7	2	1	CH ₃	
8	2	1	C ₂ H ₅	
9	2	1	i-C ₃ H ₇	
10	2	1	C ₆ H ₅	
11	3	0	H	
12	3	0	CH ₃	
13	3	0	C ₂ H ₅	
14	3	0	i-C ₃ H ₇	
15	3	0	C ₆ H ₅	
16	3	1	H	
17	3	1	CH ₃	
18	3	1	C ₂ H ₅	
19	3	1	i-C ₃ H ₇	
20	3	1	C ₆ H ₅	

Tabelle 4

Verbindungen der Formel I a
worin R₂-A ein Rest der Formel V', R₃ gleich H und
p gleich 2 ist

Nr.	m	R ₄ '	R ₄	Fp. [°C]
1	2	H	H	
2	2	CH ₃	CH ₃	
3	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
4	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
5	2	C ₆ H ₅	CH ₃	
6	3	H	H	
7	3	CH ₃	CH ₃	
8	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
9	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
10	3	C ₆ H ₅	CH ₃	
11	2	n-C ₄ H ₉	CH ₃	
12	2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	

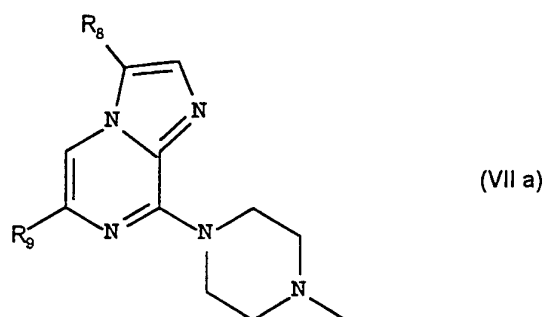
Tabelle 5

Verbindungen der Formel I a
worin R₂-A ein Rest der Formel VI' ist

Nr.	m	R ₄	R ₃	Fp. [°C]
1	2	H	H	
2	2	CH ₃	CH ₃	
3	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
4	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
5	2	C ₆ H ₅	CH ₃	
6	3	H	H	
7	3	CH ₃	CH ₃	
8	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
9	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	
10	3	C ₆ H ₅	CH ₃	
11	2	n-C ₄ H ₉	CH ₃	
12	2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	

Tabelle 6

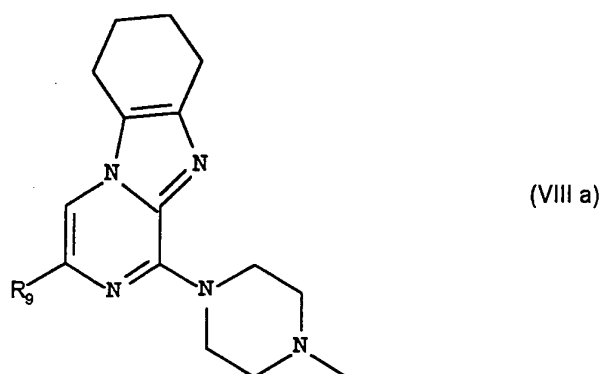
Verbindungen der Formel I a, worin
R₂-A für einen Rest der Formel VII' steht:



Nr.	R ₈	R ₉	Fp. [°C]
1	H	H	
2	CH ₃	Cl	
3	Cl	Cl	
4	CH ₃	CH ₃	

Tabelle 7

Verbindungen der Formel I a, worin
R₂-A für einen Rest der Formel VIII' steht:



Nr.	R ₉	Fp. [°C]
1	H	
2	Cl	
3	CH ₃	

Tabelle 8

Verbindungen der Formel I a, worin R₂-A ein Rest der Formel IX' ist (die Positionsangaben für R₁₁/R₁₂ beziehen sich auf den Phenylrest)

Nr.	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	Fp. [°C]
1	H	H	H	
2	H	3-Cl	H	
3	H	2-F	3-F	
4	H	4-NO ₂	H	
5	H	4-CN	H	
6	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
7	H	CH ₃	H	
8	H	4-F	3-C ₂ H ₅	
9	H	4-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	
10	H	4-OCH ₃	2-CH ₂ -C ₆ N ₅	
11	CH ₃	H	H	
12	CH ₃	3-Cl	H	
13	CH ₃	2-F	3-F	
14	CH ₃	4-NO ₂	H	
15	CH ₃	4-CN	H	
16	CH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
17	CH ₃	CH ₃	H	
18	CH ₃	4-F	3-C ₂ H ₅	
19	CH ₃	4-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	
20	CH ₃	4-OCH ₃	2-CH ₂ -C ₆ N ₅	
21	C ₂ H ₅	H	H	
22	C ₂ H ₅	3-Cl	H	
23	C ₂ H ₅	2-F	3-F	
24	C ₂ H ₅	4-NO ₂	H	
25	C ₂ H ₅	4-CN	H	
26	C ₂ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
27	C ₂ H ₅	CH ₃	H	
28	C ₂ H ₅	4-F	3-C ₂ H ₅	
29	C ₂ H ₅	4-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	

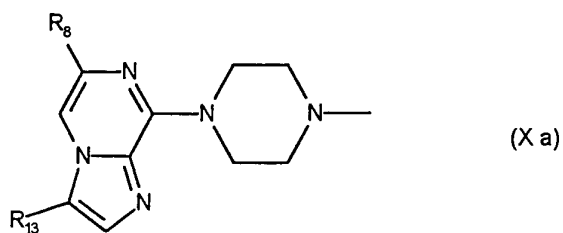
25

Nr.	R10	R11	R12	Fp. [°C]
30	C ₂ H ₅	4-OCH ₃	2-CH ₂ -C ₆ H ₅	
31	i-C ₃ H ₇	H	H	
32	n-C ₆ H ₁₃	4-F	H	
33	4-F-C ₆ H ₄	4-F	H	
34	CH ₂ -C ₆ H ₅	4-F	H	
35	C ₂ H ₅	4-F	H	
36	n-C ₄ H ₉	2-CH ₃	6-CH ₃	

Tabelle 9

Verbindungen der Formel I a, worin

R₂-A einen Rest der Formel X' ist:

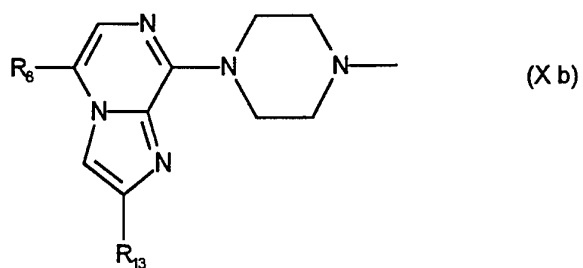


(R₃ und R₉ gleich H)

Nr.	R ₈	R ₁₃	Fp. [°C]
1	H	H	
2	C ₂ H ₅	H	
3	H	CH ₃	
4	i-C ₃ H ₇	H	
5	i-C ₃ H ₇	CH ₃	
6	H	Br	
7	Br	H	
8	CH ₃	H	

Tabelle 9a

Verbindungen der Formel Ia, worin R_{2-A} ein Rest der Formel X' ist:

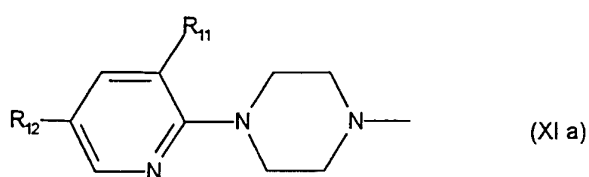


(R₃ und R₉ gleich H)

Nr.	R ₈	R ₁₃	Fp. [°C]
1	H	H	
2	C ₂ H ₅	H	
3	H	CH ₃	
4	i-C ₃ H ₇	H	
5	i-C ₃ H ₇	CH ₃	
6	H	Br	
7	Br	H	
8	CH ₃	H	

Tabelle 10

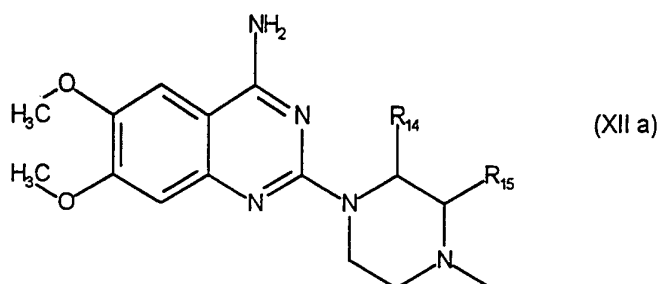
Verbindungen der Formel Ia, worin R₂-A für einen Rest
der Formel XI' steht:



Nr.	R ₁₁	R ₁₂	Fp. [°C]
1	NH ₂	H	275-8
2	CONH ₂	H	
3	Cl	H	
4	Cl	Cl	
5	H	H	288-90
6	H	CH ₃	
7	CH ₃	H	
8	CN	H	239-41
9	CH ₃	CH ₃	

Tabelle 11

Verbindungen der Formel I a, worin R₂-A für einen Rest der Formel XII' bzw. XIII' :



steht, in der R₁₄ bzw. R₁₅ die Reste R₃ bzw. R₄ bedeuten, zusätzlich jedoch gemeinsam auch -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

Nr.	R ₁₄	R ₁₅	Form	Fp. [°C]
1	H	CH ₃		
2	CH ₃	H		
3	CH ₃	CH ₃	cis	
4	CH ₃	CH ₃	trans	
5	C ₂ H ₅	CH ₃	cis/trans	
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	trans	
8	H	H	x 2 HCl	295-310 (Zers.)
9	H	i-C ₃ H ₇		
10	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		cis	
11	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		trans	

Tabelle 12

Verbindungen der Formel I a, worin R₂-A für einen Rest der Formel XIV' steht, wobei sich die Positionsangaben für R₅ und R₆ auf das Chinazolinonringsystem beziehen

Nr.	R ₇	R ₅	R ₆	Fp. [°C]
1	H	H	H	260-3
2	H	6-OCH ₃	7-OCH ₃	
3	H	8-OCH ₃	H	
4	H	6-OH	7-OH	
5	H	7-OH	H	
6	H	8-OH	H	
7	H	6-Cl	H	
8	H	6-CH ₃	7-CH ₃	
9	CH ₃	H	H	
10	CH ₃	6-OCH ₃	7-OCH ₃	
11	CH ₃	8-OCH ₃	H	
12	CH ₃	6-OH	7-OH	
13	CH ₃	7-OH	H	
14	CH ₃	8-OH	H	
15	CH ₃	6-Cl	H	
16	CH ₃	6-CH ₃	7-CH ₃	

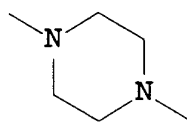
Tabelle 13

Verbindungen der Formel I a, worin R₂-A
für einen Rest der Formel XV' steht

Nr.	m	R ₃	Fp. [°C]
1	2	H	260-262
2	2	CH ₃	
3	2	H	
4	2	CH ₃	
5	2	n-C ₄ H ₉	
6	2	H	
7	3	H	
8	3	CH ₃	
9	3	H	
10	3	CH ₃	
11	3	n-C ₄ H ₉	
12	3	H	

Tabelle 14

Verbindungen der Formel I a mit verschiedenen
Resten der Formel R₂ und A in der Bedeutung



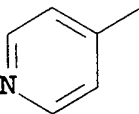
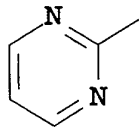
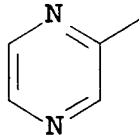
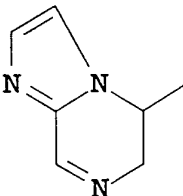
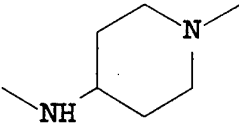
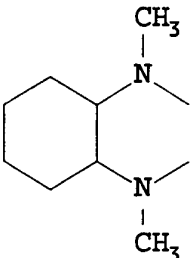
Nr.	R ₂	Fp. [°C]
1	 <chem>Cc1ccncc1</chem>	290-3
2	 <chem>Cc1cncn1</chem>	268-72
3	 <chem>Cc1cn[nH]1</chem>	235-40
4	 <chem>CN1C=NC2=CN=CC=C12</chem>	205-8

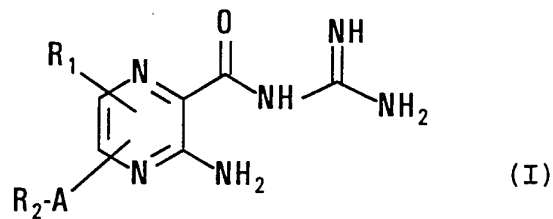
Tabelle 15

Verbindungen der Formel I a mit dem Rest R₂ der Formel III und
A in den unten angegebenen Bedeutungen

Nr.	A	Fp. [°C]
1	 <chem>CN(C)CCN(C)C</chem>	>280
2	 <chem>CN(C)C1(C)CCCC1N(C)C</chem>	>280

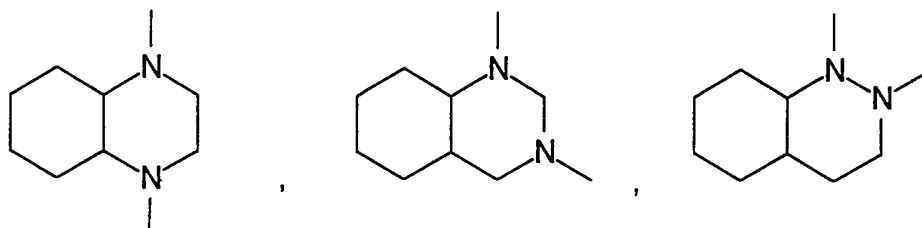
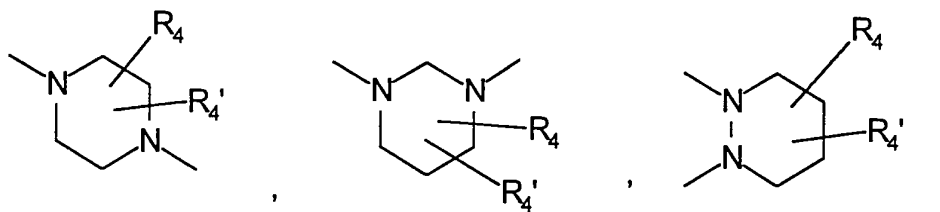
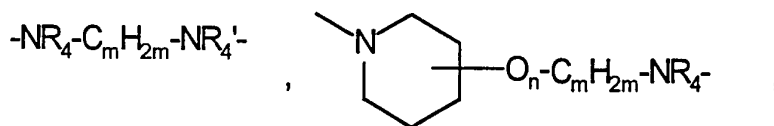
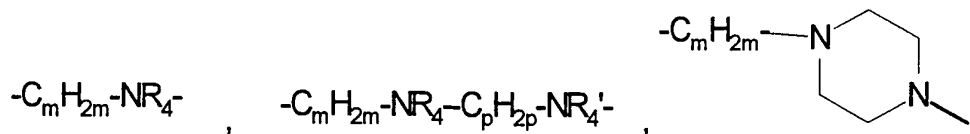
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

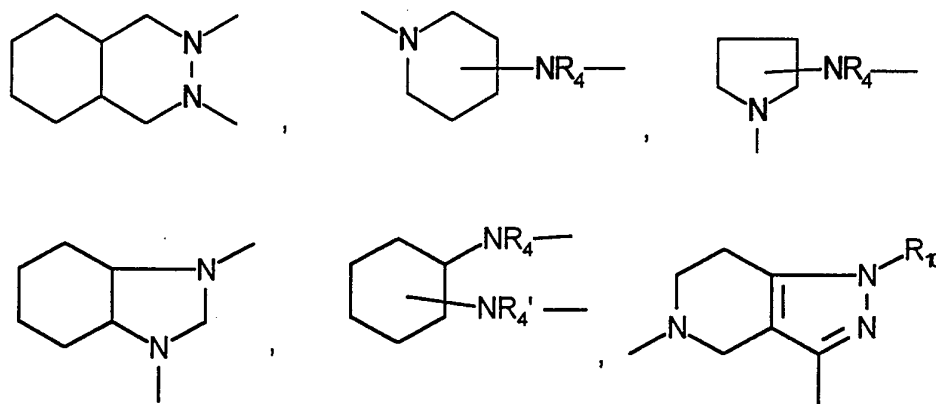


in der

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Pyrazin-carboxamidsystem gebundenen Gruppen

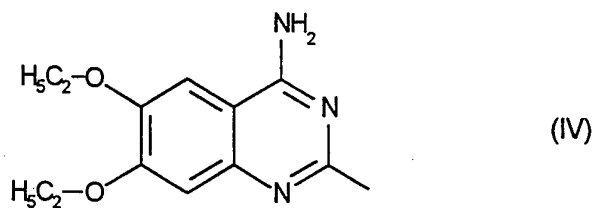
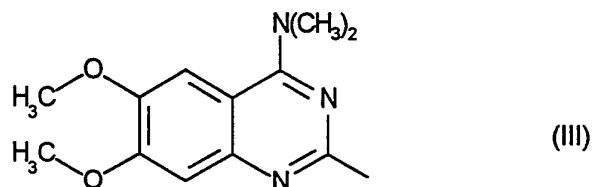
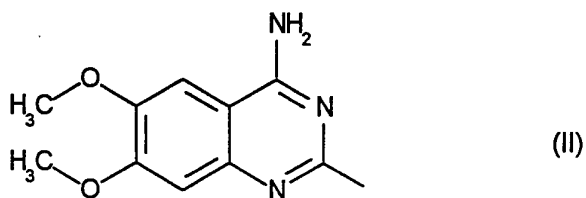


35

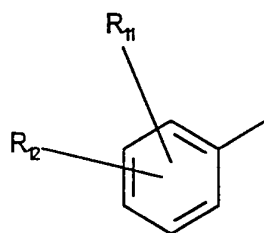
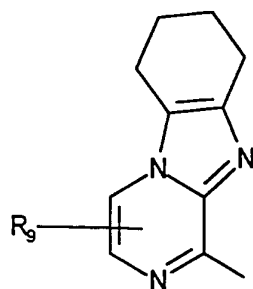
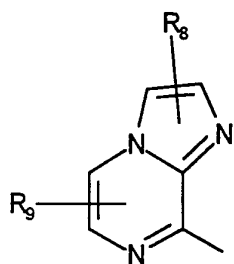
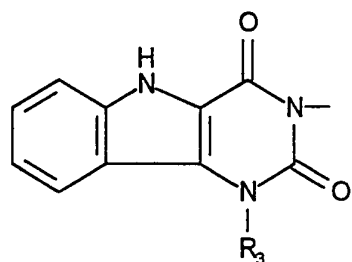
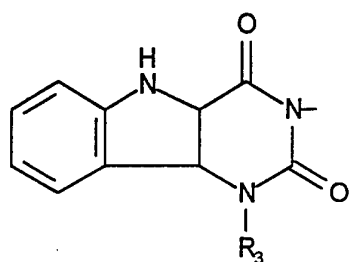


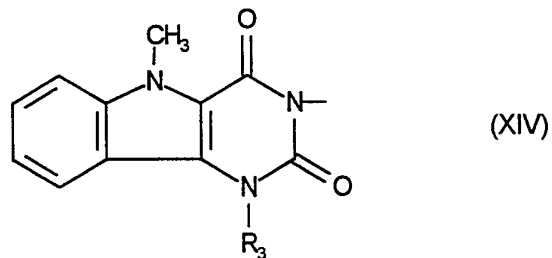
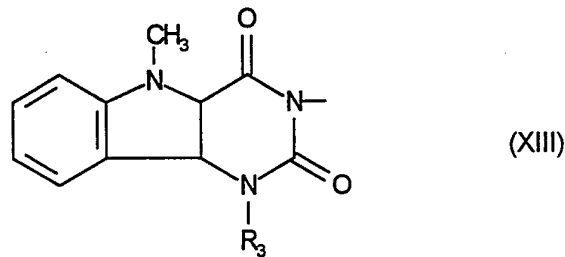
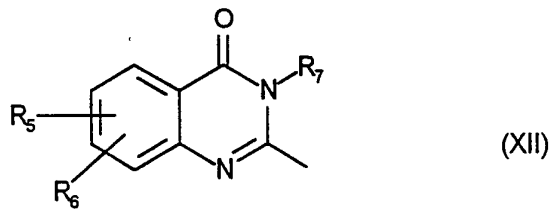
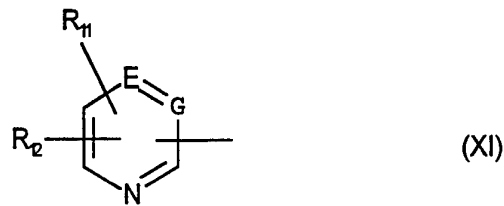
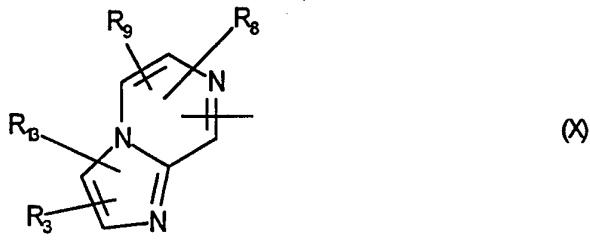
R₁ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkkoxy, Trifluormethyl, Phenyl, Benzyl, Phenyl-niederalkyl, Phenyl-niederalkenyl, Phenyl-niederalkinyl, Phenoxy, wobei die jeweiligen Phenylgruppen bis zu drei Substituenten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, F, Cl, CN aufweisen können, oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₂ für einen Rest der Formel



36





stehen,

worin

R₃, R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R₄' auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl,

R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder Halogen,

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Benzyloxy,

R₈ und R₉, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Halogen,

R₁₀ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, das auch durch Phenyl oder methyl-, methoxy- oder halogensubstituiertes Phenyl substituiert sein kann,

R₁₁ und R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Phenyl, Benzyl, Nitro, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Amino, NR₁₀R₁₃, 1-Pyrrolidinyll, 1-Pyrazolinyll, 1-Imidazolidinyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll oder Carbamoyll, R₁₁ auch einen ankondensierten Benzolring, der bis zu drei Substituenten aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen, CF₃ und CN aufweisen kann,

R₁₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das auch durch Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, oder Halogen, und

E und G, die gleich oder verschieden sein können, N oder CH,

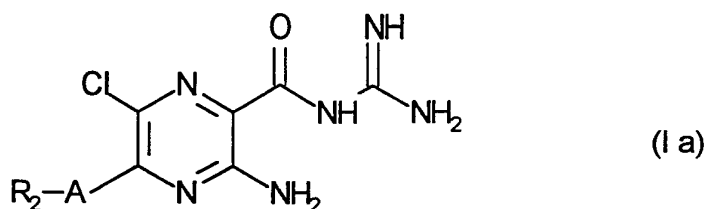
m 2, 3, 4, 5 oder 6,

n 0 oder 1 und

p 2, 3 oder 4 bedeuten

und die Verbindungen der Formel I als Basen oder als Salze und ggf. in Form der einzelnen Stereoisomeren oder cis-/trans-Isomeren bzw. der Mischungen solcher Isomeren vorliegen können.

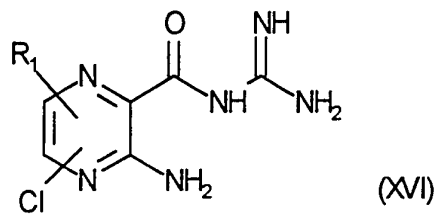
2. Verbindungen der Formel I, in denen R₂-A einen Rest der Formel II' bis XV', R₃, R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen C₁-C₃-Alkylrest bedeuten.
3. Verbindungen der Formel I, in denen R₂ einen Rest der Formel XI bedeutet und G oder E für N stehen.
4. Verbindungen der Formel



worin R₂ und A die obige Bedeutung haben.

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 4, neben üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 bei der Herstellung von Arzneimitteln.
7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 als Antihypertensiva, Mucolytika, Diuretika, Cancerostatika, zur Behandlung von Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen, bei Hirninfarkt, akuten und chronischen Durchblutungsstörungen des Hirns, zur Cardioprotektion und zur Verhinderung von Schäden an Transplantaten.
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 4 nach konventionellen Methoden, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - (a) eine Verbindung der Formel

40



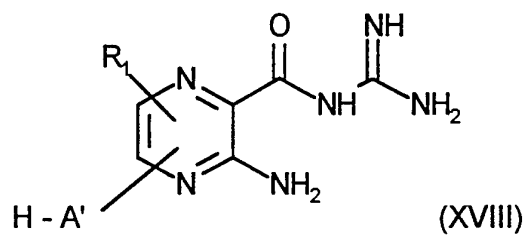
mit einem Amin der Formel



worin A und R₂ die obige Bedeutung haben, umsetzt,

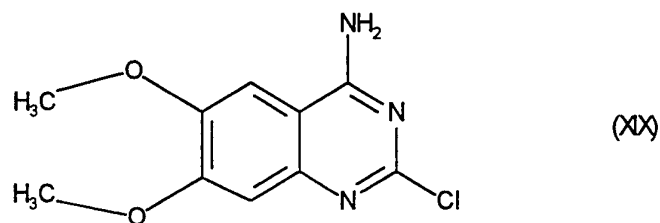
oder daß man

(b) eine Verbindung der Formel



(wobei A' eine solche Gruppe A ist, die über ein N-Atom an R₂ gebunden ist, wie in II', III' und IV')

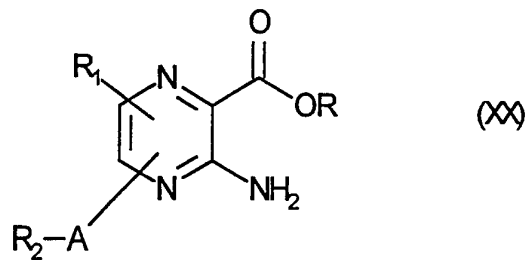
worin R₁ die obige Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel



umsetzt,

oder daß man

(c) eine Verbindung der Formel



worin R einen niederen Alkylrest bedeutet,
mit Guanidin umgesetzt,

und die erhaltenen Produkte ggf. in sterisch unterschiedliche Formen auftrennt
und/oder gewünschtenfalls erhaltene Basen mit Säuren in Salze überführt bzw.
erhaltene Salze in freie Basen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/EP 94/03580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D403/12 C07D487/04 C07D471/04 C07D401/12 C07D241/34
A61K31/495 //(C07D471/04, 231:00, 221:00), (C07D487/04, 241:00,
235:00), (C07D487/04, 239:00, 209:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, A, 93 04048 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 4 March 1993 *see compound 27, pages 19 and 1 page 23*	1, 2, 4-8
Y	*see pages 10-11* ---	1-8
X	MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol.30, no.2, 1986 pages 112 - 120 L.SIMCHOWITZ ET AL 'Inhibition of Chemotactic Factor-activated Na ⁺ /H ⁺ exchange in Human Neutrophils by analogues of Amiloride'	1, 4-8
Y	*see compound FF, page 116* see the entire document --- -/--	1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

20 December 1994

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat Application No
 PCT/EP 94/03580

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOCHEMISTRY, vol.24, no.6, 1985 pages 1394 - 1403 G.KACZOROWSKI 'Inhibition of Na ⁺ /Ca ²⁺ exchange in pituitary plasma membrane vesicles by analogues of Amiloride'	1,4-8
Y	*see compound 8, table II, page 1397* see the entire document	1-8
X	US,A,3 313 813 (E.J.CRAGOE) 11 April 1967	1,4-8
Y	*see example 54* see the entire document	1-8

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No
PCT/EP 94/03580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9304048	04-03-93	DE-A- 4127026	18-02-93
		DE-A- 4130461	18-03-93
		AU-A- 2387092	16-03-93
		CA-A- 2115755	04-03-93
		CZ-A- 9400337	13-07-94
		EP-A- 0598770	01-06-94
		FI-A- 940696	15-02-94
		JP-T- 6509798	02-11-94
		NO-A- 940523	15-02-94
US-A-3313813		BE-A- 639386	
		CH-A- 465617	
		CH-A- 481116	15-11-69
		DE-A- 1470053	26-06-69
		DE-A- 1695443	08-04-71
		DE-B- 1795438	06-09-73
		FR-A- 1563612	18-04-69
		GB-A- 1066855	
		US-A- 3781430	25-12-73
		NL-A- 299931	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 94/03580

<p>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D403/12 C07D487/04 C07D471/04 C07D401/12 C07D241/34 A61K31/495 //(C07D471/04,231:00,221:00),(C07D487/04,241:00, 235:00),(C07D487/04,239:00,209:00)</p> <p>Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK</p>																				
<p>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</p> <p>Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D A61K</p> <p>Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p> <p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)</p>																				
<p>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie*</th> <th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th>Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO,A,93 04048 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 4. März 1993 *siehe Verbindungen 27, Seite 19 und 1 Seite 23*</td> <td>1,2,4-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>*siehe Seiten 10-11* ---</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd.30, Nr.2, 1986 Seiten 112 - 120 L.SIMCHOWITZ ET AL 'Inhibition of Chemotactic Factor-activated Na+/H+ exchange in Human Neutrophils by analogues of Amiloride' *siehe Verbindung FF, Seite 116*</td> <td>1,4-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>siehe das ganze Dokument ---</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-/--</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	X	WO,A,93 04048 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 4. März 1993 *siehe Verbindungen 27, Seite 19 und 1 Seite 23*	1,2,4-8	Y	*siehe Seiten 10-11* ---	1-8	X	MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd.30, Nr.2, 1986 Seiten 112 - 120 L.SIMCHOWITZ ET AL 'Inhibition of Chemotactic Factor-activated Na+/H+ exchange in Human Neutrophils by analogues of Amiloride' *siehe Verbindung FF, Seite 116*	1,4-8	Y	siehe das ganze Dokument ---	1-8		-/--	
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.																		
X	WO,A,93 04048 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 4. März 1993 *siehe Verbindungen 27, Seite 19 und 1 Seite 23*	1,2,4-8																		
Y	*siehe Seiten 10-11* ---	1-8																		
X	MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd.30, Nr.2, 1986 Seiten 112 - 120 L.SIMCHOWITZ ET AL 'Inhibition of Chemotactic Factor-activated Na+/H+ exchange in Human Neutrophils by analogues of Amiloride' *siehe Verbindung FF, Seite 116*	1,4-8																		
Y	siehe das ganze Dokument ---	1-8																		
	-/--																			
<p><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</p>																				
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*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</p> <p>*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>																				
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p style="text-align: center;">20. Dezember 1994</p>		<p>Absenddatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p style="text-align: center;">20. 01. 95</p>																		
<p>Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde</p> <p>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</p>		<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p style="text-align: center;">Scruton-Evans, I</p>																		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03580

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOCHEMISTRY, Bd.24, Nr.6, 1985 Seiten 1394 - 1403 G.KACZOROWSKI 'Inhibition of Na ⁺ /Ca ²⁺ exchange in pituitary plasma membrane vesicles by analogues of Amiloride' *siehe Verbindung 8, Table II, Seite 1397*	1,4-8
Y	siehe das ganze Dokument ---	1-8
X	US,A,3 313 813 (E.J.CRAGOE) 11. April 1967 *siehe Beispiel 54*	1,4-8
Y	siehe das ganze Dokument -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03580

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9304048	04-03-93	DE-A- 4127026	18-02-93
		DE-A- 4130461	18-03-93
		AU-A- 2387092	16-03-93
		CA-A- 2115755	04-03-93
		CZ-A- 9400337	13-07-94
		EP-A- 0598770	01-06-94
		FI-A- 940696	15-02-94
		JP-T- 6509798	02-11-94
		NO-A- 940523	15-02-94
US-A-3313813		BE-A- 639386	
		CH-A- 465617	
		CH-A- 481116	15-11-69
		DE-A- 1470053	26-06-69
		DE-A- 1695443	08-04-71
		DE-B- 1795438	06-09-73
		FR-A- 1563612	18-04-69
		GB-A- 1066855	
		US-A- 3781430	25-12-73
		NL-A- 299931	