



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 33 573 T2** 2007.05.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 107 959 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 33 573.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/19846**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 949 568.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/012497**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/91** (2006.01)

C07D 215/00 (2006.01)

C07D 239/72 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

141916 28.08.1998 US

(73) Patentinhaber:

Scios Inc., Freemont, Calif., US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**CHAKRAVARTY, Sarvajit, Sunnyvale, CA 94086,
US; DUGAR, Sundeep, Bridgewater, NJ 08807, US;
PERUMATTAM, J., John, Los Altos, CA 94022, US;
SCHREINER, F., George, Los Altos Hills, CA 94022,
US; LIU, Y., David, Palo Alto, CA 94306, US;
LEWICKI, A., John, Los Gatos, CA 95030, US**

(54) Bezeichnung: **CHINAZOLINDERIVATE ALS MEDIKAMENTE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft die Behandlung verschiedener Krankheiten, die mit einer erhöhten Aktivität von Kinase-p38- α und/oder transformierendem Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) verbunden sind. Insbesondere betrifft sie Verbindungen, die mit Chinazolin als in diesem Verfahren geeignet in Verbindung stehen.

Stand der Technik

[0002] Für eine große Anzahl von chronischen und akuten Zuständen ist erkannt worden, mit einer Perturbation der Entzündungsreaktion in Beziehung zu stehen. Eine große Anzahl von Cytokinen nimmt in dieser Reaktion teil, einschließlich IL-1, IL-6, IL-8 und TNF. Es erscheint, daß die Aktivität dieser Cytokine in der Regulierung der Entzündung wenigstens teilweise auf der Aktivierung eines Enzyms auf dem Zellsignalgebungsweg beruht, einem Mitglied der MAP-Kinasefamilie, die im allgemeinen als p38 bekannt ist und alternativ als CSBP und RK bekannt ist. Diese Kinase wird durch doppelte Phosphorylierung nach Stimulierung durch physiochemischen Streß, Behandlung mit Lipopolysacchariden oder mit Proentzündungs-Cytokinen, wie IL-1 und TNF, aktiviert. Daher sind Inhibitoren der Kinaseaktivität von p38 als entzündungshemmende Mittel geeignet.

[0003] Transformierender Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) bezeichnet eine Familie von Proteinen, TGF- β 1, TGF- β 2 und TGF- β 3, welches pleiotrope Modulatoren des Zellwachstums und der -differenzierung, der embryonalen und Knochenentwicklung, der extrazellulären Matrixbildung, der Blutbildung, von Immun- und Entzündungsreaktionen sind (Roberts und Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95: 419–58; Massague et al. Ann Rev Cell Biol (1990) 6: 597–646). Andere Mitglieder dieser Überfamilie schließen Aktivin, Inhibin, knochenmorphogenes Protein und Mullerian-inhibierende Substanz ein. TGF- β initiiert einen intrazellulären Signalgebungsweg führend schließlich zur Expressierung von Genen, die den Zellzyklus regulieren, proliferative Reaktionen steuern oder sich auf extrazelluläre Matrixproteine beziehen, die eine Signalgebung von außen in die Zelle, eine Zelladhäsion, Migration und interzelluläre Kommunikation vermitteln.

[0004] Daher sind Inhibitoren des intrazellulären TGF- β -Signalgebungswegs geeignete Behandlungen für fibroproliferative Erkrankungen. Insbesondere schließen fibroproliferative Erkrankungen Nierenerkrankungen ein, die mit nicht regulierter TGF- β -Aktivität und übermäßiger Fibrose einschließlich Glomerulonephritis (GN), wie proliferativer Mesangium-GN, Immun-GN und sichelförmiger GN verbunden sind. Andere Renalzustände schließen diabetische Nephropathie, renale interstitielle Fibrose, renale Fibrose in Transplantatpatienten erhaltend Cyclosporin und HIV-verbundene Nephropathie ein. Vaskuläre Collagenerkrankungen schließen progressive systemische Sklerose, Polymyositis, Sklerodermie, Dermatomyositis, eosinophilische Fascitis, Morphea oder solche ein, die mit dem Auftreten des Raynaud-Syndrom verbunden sind. Lungenfibrosen resultierend aus übermäßiger TGF- β -Aktivität schließen Schocklunge, idiopathische Lungenfibrose und interstitielle Lungenfibrose ein, die häufig mit Autoimmunerkrankungen, wie systemischen Lupus erythematodes und Sklerodermie, chemischem Kontakt oder Allergien verbunden sind. Eine weitere Autoimmunerkrankung, die mit fibroproliferativen Eigenschaften verbunden ist, ist Rheumatoidarthritis.

[0005] Augenerkrankungen, die mit einem fibroproliferativen Zustand verbunden sind, schließen eine retinale Anfügungsoperation begleitend proliferative Vitreoretinopathie, Kataraktextraktion mit intraokularer Linsenimplantierung und Nach-Glaucom-Abflußoperation ein.

[0006] PCT-Anmeldungen WO 98/06715, WO 98/07425 und WO 96/40143, die all hierin durch Bezugnahme eingeschlossen sind, beschreiben die Beziehung von p38-Kinase-Inhibitoren mit verschiedenen Erkrankungszuständen. Wie in diesen Anmeldungen erwähnt, sind Inhibitoren von p38-Kinase in der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen geeignet, die mit einer chronischen Entzündung in Verbindung stehen. Diese Anmeldungen führen Rheumatoidarthritis, Rheumatoidpondylitis, Osteoarthritis, Gichtarthritis und andere arthritische Zustände, Sepsis, septischen Schock, endotoxischen Schock, Gram-negative Sepsis, toxisches Schocksyndrom, Asthma, Schocklunge, Schlaganfall, Reperfusionsverletzung, CNS-Verletzungen, wie neurales Trauma und Ischämie, Psoriasis, Restenose, Cerebralmalaria, chronische Lungenentzündung, Silikose, Lungensarkose, Knochenresorptionserkrankungen, wie Osteoporose, Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion, Crohn-Krankheit, Colitis ulcerosa einschließlich entzündliche Darmerkrankung (IBD) und Pyrese ein.

[0007] Die obengenannten PCT-Anmeldungen offenbaren Verbindungen, die p38-Kinaseinhibitoren sind, die als geeignet bei der Behandlung dieser Erkrankungszustände angesehen werden. Diese Verbindungen sind entweder Imidazole oder Indole, die in der 3- oder 4-Position mit einem Piperazinring, verknüpft durch eine

Carboxamidverknüpfung, substituiert sind. Zusätzliche Verbindungen, die Konjugate von Piperazinen mit Indolen sind, werden als Insektizide in der WO 97/26252 beschrieben, die hierin ebenfalls durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

[0008] Die Verbindungen der Erfindung sind Chinazolinderivate. Andere Chinazolinverbindungen für andere Verwendungen sind beschrieben worden. US 5,721,237, übertragen an Rhone-Poulenc Rorer, ist auf Verfahren zur selektiven Behandlung von Zellwachstum und -differenzierung gerichtet, gekennzeichnet durch Aktivität von menschlichem Epidermalwachstumsfaktorrezeptor-Typ II unter Verwendung von Chinazolin substituiert lediglich in der 4-Position mit einer aromatischen Einheit, optional gekoppelt an das Chinazolin durch eine Verknüpfungseinheit. US 4,480,883 beschreibt Verbindungen, die Tyrosinkinaseinhibierungsaktivität zeigen, wobei der heterocyclische Teil eines Chinazolins oder eines anderen kondensierten, Ringstickstoff-enthaltenden aromatischen Systems lediglich einmal mit einer aromatischen Einheit substituiert ist, wiederum optional gekoppelt durch einen Verknüpfer. US 5,616,582, übertragen an Zeneca, beschreibt Tyrosinkinaseinhibitoren, die Chinazoline sind, die durch eine Aminogruppe an der 4-Position an ein substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl angeknüpft sind. Diese Verbindungen enthalten keine Substituenten an Position 2. US 5,475,001, ebenfalls übertragen an Zeneca, beschreibt ähnliche Verbindungen mit der gleichen Aktivität. US 5,430,148, übertragen an Agouron Pharmaceutical, beschreibt antiproliferative, substituierte Chinazolinone und deren Gegenstücke, wobei die Ketogruppe durch ein Sulfon ersetzt ist.

[0009] US 5,719,157 an Takeda Chemical Industries beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Inhibierung der Knochenresorption, die 4-Phenyl-Chinolinderivate einschließen, die weiter an der 2-Position mit einer optional substituierten Kohlenwasserstoffgruppe oder einer optional substituierten heterocyclischen Gruppe substituiert sein können.

[0010] Keines der vorangehenden Patente beschreibt Chinazolinderivate, die spezifisch p38- α oder TGF- β inhibieren.

[0011] WO 00/12497 beschreibt substituierte 1-Aryl-4-amino-chinazoline. Von diesen Verbindungen wird gesagt, zur Modulierung von endogener Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und zur Therapie und Prophylaxe von pathologischen Bedingungen, die mit cGMP-Metabolismusstörungen verknüpft sind, geeignet zu sein.

[0012] WO 97/03069 beschreibt substituierte Chinoline und Chinazoline, von denen gesagt wird, Tyrosin-Kinaseinhibitoren zu sein. Die 2-Position (R^3 in Formel 1) ist Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy. Es gibt keinen Vorschlag einer aromatischen Substitution an dieser Position.

[0013] US 5,650,410 und EP 0 567 107 offenbaren ähnliche Chinolin- und Chinazolin-Derivate, von denen gesagt wird, eine entzündungshemmende Aktivität zu haben. In beiden Fällen schließen die Verbindungen, an der Z-Position, einen Substituenten ein, der wenigstens eine Methylengruppe $(CH_2)_n$ einschließen muß. Ferner ist in diesen Dokumenten die Phenylgruppe "B" direkt ohne irgendeinen Verknüpfer am Chinazolin angebunden.

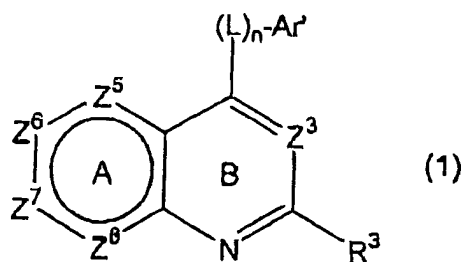
[0014] US 5,439,895 beschreibt 4-Aminochinazolinderivate, von denen gesagt wird, eine inhibitorische Wirkung auf cGMP-PDE- und TXA_2 -Synthetase zu haben. Es gibt keine aromatische Einheit im Substituenten $N(R^1)$ -Y-A in der US 5,439,895.

Offenbarung der Erfindung

[0015] Die Erfindung ist auf Verfahren und Verbindungen gerichtet, die bei der Behandlung von Zuständen geeignet sind, die durch erhöhte p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität gekennzeichnet sind. Diese Zustände schließen Entzündung, proliferative Erkrankungen und bestimmte kardiovaskuläre Erkrankungen ein, wie weiter unten beschrieben wird.

[0016] Für Verbindungen der Erfindung ist gefunden worden, p38-Kinase, die α -Isoform insbesondere, und/oder TGF- β zu inhibieren, und sie sind daher bei der Behandlung von durch diese Aktivitäten vermittelten Erkrankungen geeignet.

[0017] Die Erfindung stellt daher Verbindungen der Formel:



bereit,

wobei R^3 eine substituierte oder unsubstituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit umfasst;
jedes Z CR^2 oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring A nicht N sein können;

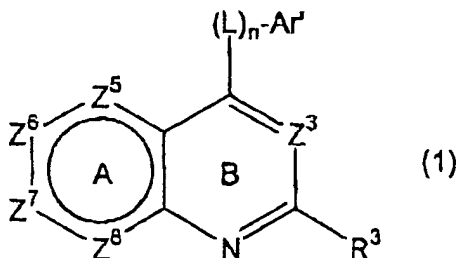
jedes R^2 unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppen nicht beide Methoxy sind;

L ein Verknüpfers der Formel $S(CR^2_2)_m$, $-NR^1SO_2(CR^2_2)_l$, $NR^1(CR^2_2)_m$, $NR^1CO(CR^2_2)_l$ oder $OCO(CR^2_2)_l$ ist, wobei l 0–3 ist und m 0–4 ist, und wobei R^1 H, Acyl, Alkyl, Arylacyl oder Arylalkyl ist, wobei die Aryleinheit substituiert oder mit 1–3 Gruppen substituiert sein kann, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;

n 1 ist; und

Ar' eine monocyclische oder kondensierte aromatische oder heteroaromatische Einheit ist, die optional mit 1–3 Substituenten substituiert ist, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren, wobei 2 besagter Substituenten einen 5–7-gliedrigen, cyclischen, optional heterocyclischen, aliphatischen Ring bilden können; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

[0018] Die Erfindung liefert ebenfalls:
eine Verbindung der Formel:



wobei R^3 eine substituierte oder unsubstituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit umfaßt;

jedes Z CR^2 oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring A nicht N sein können;

jedes R^2 unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppen nicht beide Methoxy sind;

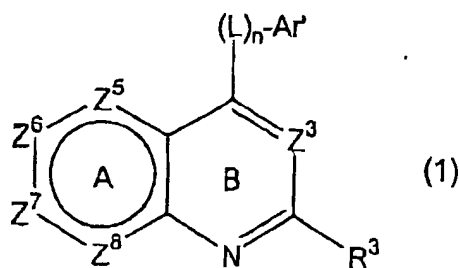
L ein Verknüpfers der Formel $S(CR^2_2)_m$, $-NR^1SO_2(CR^2_2)_l$, $NR^1(CR^2_2)_m$, $NR^1CO(CR^2_2)_l$ oder $OCO(CR^2_2)_l$ ist, wobei l 0–3 ist und m 0–4 ist, wobei R^1 H, Acyl, Alkyl, Arylacyl oder Arylalkyl ist, wobei die Aryleinheit unsubstituiert oder substituiert sein kann mit 1–3 Gruppen, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;

n 1 ist; und

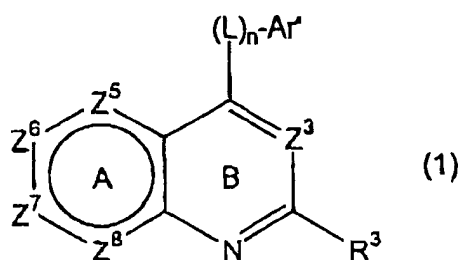
Ar' ein monocyclisches oder kondensiertes, aromatisches oder heteroaromatisches System ist, das optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben;

eine Verbindung der Formel:



wobei R^3 eine unsubstituierte oder substituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit ist;
jedes Z CR^2 oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring A nicht N sein können;
jedes R^2 unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppen nicht beide Methoxy sind;
L ein Verknüpfersymbol ist;
n 0 oder 1 ist; und
 Ar' eine monocyclische oder ringkondensierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit ist, die optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben; und
eine Verbindung der Formel:



wobei R^3 ein nicht störender Substituent ist;
jedes Z CR^2 oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring A nicht N sein können;
jedes R^2 unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppen nicht beide Methoxy sind;
L ein Verknüpfersymbol ist;
n 0 oder 1 ist; und
 Ar' der Rest einer cyclischen aliphatischen, cyclischen heteroaliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Einheit ist, die optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;
wobei Z^6 und Z^7 CR^2 sind und wenigstens eines von Z^5 und Z^8 N ist;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

[0019] Zusätzlich stellt die Erfindung bereit:

- Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Erfindung in Beimischung mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Arzneistoffträger umfaßt.
- Die Verwendung einer Verbindung der Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Zustands, der gekennzeichnet ist durch eine erhöhte p38- α -Aktivität und/oder erhöhte TGF- β -Aktivität in einem Patienten.

[0020] Verbindungen der Erfindung können in der Behandlung von Entzündungs- oder proliferativen Zuständen oder in der Behandlung von Zuständen, die mit einem Herzversagen verbunden sind, verwendet werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0021] [Fig. 1A–Fig. 1C](#) zeigen die Strukturen der gemäß den Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen, die in den erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind.

Ausführungsformen der Erfindung

[0022] Die Verbindungen der Formel (1) sind bei der Behandlung von Zuständen geeignet, die durch eine Überaktivität von p38-Kinase, insbesondere der α -Isoform, und/oder Überaktivität von TGF- β gekennzeichnet sind. Zustände, die "durch eine erhöhte p38- α -Aktivität gekennzeichnet sind", schließen solche ein, wo dieses Enzym in erhöhter Menge vorliegt, oder wobei das Enzym modifiziert worden ist, um seine inhärente Aktivität zu erhöhen, oder beides. Zustände, die "durch erhöhte TGF- β -Aktivität gekennzeichnet sind", schließen solche ein, in denen TGF- β -Synthese stimuliert wird, so daß TGF- β in erhöhter Menge vorhanden ist, oder wobei TGF- β -Latentprotein unerwünscht aktiviert oder umgewandelt wird, um TGF- β -Protein zu aktivieren, oder wobei TGF- β -Rezeptoren aufreguliert werden, oder wobei das TGF- β -Protein eine erhöhte Anbindung an Zellen oder extrazelluläre Matrix an dem Ort der Erkrankung zeigt. Somit bezieht sich in jedem Falle "erhöhte Aktivität" auf irgendeinen Zustand, wo die Effektivität jedes dieser Proteine unerwünscht hoch ist, unabhängig vom Grund.

[0023] Die Verbindungen der Erfindung sind geeignet für Zustände, wo entweder p38- α -Kinase oder TGF- β eine erhöhte Aktivität zeigt, da diese Verbindungen an die Aktivität beider Proteine inhibieren. Dies ist insbesondere vorteilhaft in Zuständen, die durch erhöhte Aktivitäten beider Proteine gekennzeichnet sind. Diese Bedingungen sind solche, in denen Fibrose und Organsklerose bewirkt werden, durch, oder begleitet von, Entzündung, Oxidationsverletzung, Hypoxie, geänderte Temperatur oder extrazelluläre Osmolarität, Bedingungen, die durch zellulären Stress, Apoptose oder Nekrose bewirkt werden. Diese Zustände schließen Ischämie-Reperfusionverletzung, kongestiven Herzfehler, progressive Lungen- und Bronchialfibrose, Hepatitis, Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, Glomerularsklerose, -interstitielle renale Fibrose, chronische Narbenerkrankungen des Auges, Blasen- und Reproduktionstrakts, Knochenmarksdysplasie, chronische infektiöse oder autoimmune Zustände und traumatische oder chirurgische Wunden ein. Diese Bedingungen werden selbstverständlich durch Verbindungen Nutzen ziehen, die entweder TGF- β oder p38- α inhibieren. Sie ziehen insbesondere Nutzen durch die Behandlung mit Verbindungen, die beide inhibieren. Verfahren zur Behandlung mit den Verbindungen der Erfindung werden unten weiter diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen

[0024] Die Verbindungen, die in der Erfindung geeignet sind, sind Derivate von Chinazolin und verwandten Verbindungen enthaltend zwingende Substituenten an Positionen entsprechend den 2- und 4-Positionen von Chinazolin. Im allgemeinen ist ein Chinazolin-Kern bevorzugt, obwohl Alternativen innerhalb des Umfangs der Erfindung ebenfalls unten veranschaulicht werden. Bevorzugte Ausführungsformen für Z^3 sind N und CH; bevorzugte Ausführungsformen für Z^5 - Z^8 sind CR^2 . Jedoch kann jedes Z^5 - Z^8 ebenfalls N sein, mit der oben erwähnten Maßgabe. In bezug auf das chinazolinartige Ringbasissystem schließen daher bevorzugte Ausführungsformen Chinazolin per se und Ausführungsformen ein, in denen alle Z^5 - Z^8 ebenso wie Z^3 entweder N oder CH sind. Ebenfalls bevorzugt sind solche Ausführungsformen, wobei Z^3 N ist, und jedes Z^5 oder Z^8 oder beide Z^5 und Z^8 N und Z^6 und Z^7 CH oder CR^2 sind. Wo R^2 ein anderes als H ist, ist es bevorzugt, daß CR^2 an Positionen 6 und/oder 7 auftritt. Wobei Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, sind die R^2 -Gruppen nicht beide Methoxy.

[0025] Wenn hierin verwendet, ist ein "nicht störender Substituent" ein Substituent, der die Fähigkeit der Verbindung der Formel (1) qualitativ intakt beläßt, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren. Somit kann der Substituent den Inhibierungsgrad und das Gleichgewicht zwischen p38- α -Inhibierung und TGF- β -Inhibierung ändern. Solange jedoch die Verbindung der Formel (1) die Fähigkeit bewahrt, entweder p38- α oder TGF- β -Aktivität oder beide zu inhibieren, wird der Substituent als "nicht störend" klassifiziert.

[0026] Wenn hierin verwendet, bezieht sich "Kohlenwasserstoffrest" auf einen Rest, der lediglich Kohlenstoff und Wasserstoff enthält. Der Rest kann aliphatisch oder aromatisch, geradkettig, cyclisch, verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Der Kohlenwasserstoffrest, wenn er bezeichnet ist, kann Heteroatome über und unterhalb der Kohlenstoff- und Wasserstoffelemente des Substituentenrests enthalten. Wenn daher als solche Heteroatome spezifischerweise enthaltend bezeichnet, kann der Kohlenwasserstoffrest ebenfalls Carbonylgruppen, Aminogruppen, Hydroxylgruppen und dergleichen enthalten, oder Heteroatome innerhalb des "Rückgrats" des Kohlenwasserstoffrests enthalten.

[0027] Wenn er hierin verwendet wird, schließt der Begriff "Alkyl", "Alkenyl" und "Alkinyll" gerad- und verzweigt-kettige und cyclische, monovalente Substituenten ein. Beispiele schließen Methyl, Ethyl, Isobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentylethyl, 2-Propenyl, 3-Butenyl und dergleichen ein. Typischerweise enthalten die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyll-Substituenten 1-10C (Alkyl) oder 2-10C (Alkenyl oder Alkinyll). Bevorzugt enthalten sie 1-6C (Alkyl) oder 2-6C (Alkenyl oder Alkinyll).

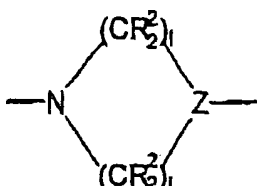
[0028] Heteroalkyl, Heteroalkenyl und Heteroalkinyl sind in ähnlicher Weise definiert, können jedoch 1–2 O-, S- oder N-Heteroatome oder Kombinationen derselben innerhalb des Rückgratrests enthalten.

[0029] Wenn hierin verwendet, umfaßt "Acyl" die Definitionen von Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und der verwandten Heteroformen, die an einen zusätzlichen Rest durch eine Carbonylgruppe gekoppelt sind.

[0030] "Aromatische" Einheit bezieht sich auf eine monocyclische oder kondensierte bicyclische Einheit, wie Phenyl oder Naphthyl; "heteroaromatisch" bezieht sich ebenfalls auf monocyclische oder kondensierte bicyclische Ringsysteme enthaltend ein oder mehr Heteroatome ausgewählt aus O, S, und N. Der Einschluß eines Heteroatoms erlaubt den Einschluß von 5-gliedrigen Ringen und 6-gliedrigen Ringen. Somit schließen typische aromatische Systeme Pyridyl, Pyrimidyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Thienyl, Furyl, Pynolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl und dergleichen ein. Jedes monocyclische oder ringkondensierte bicyclische System, welches die Eigenschaften der Aromatizität in bezug auf Elektronenverteilung über das Ringsystem einschließt, ist in dieser Definition eingeschlossen. Typischerweise enthält das Ringsystem 5–12 Ringelementatome.

[0031] In ähnlicher Weise beziehen sich "Arylalkyl" und "Heteroalkyl" auf aromatische und heteroaromatische Systeme, die an einen anderen Rest durch eine Kohlenstoffkette gekoppelt sind, einschließend substituierte oder unsubstituierte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffketten, typischerweise 1–6C. Diese Kohlenstoffketten können ebenfalls eine Carbonylgruppe einschließen, was sie fähig macht, Substituenten als eine Acyleinheit bereitzustellen.

[0032] In bezug auf den Substituenten an den Positionen entsprechend der 4-Position von Chinazolin, LAr' , ist L vorhanden oder abwesend und ist ein Verknüpfer, der den Substituenten Ar' vom Ring B in einem Abstand von 2–8 Å, bevorzugt 2–6 Å, bevorzugter 2–4 Å hält. Der Abstand wird durch den Ringkohlenstoff in Ring B gemessen, an den eine Valenz von L angefügt ist am Atom der cyclischen Ar' -Einheit, an die die andere Valenz des Verknüpfers angefügt ist. Die Ar' -Einheit kann ebenfalls direkt an Ring B (d. h. wenn n 0 ist) angekoppelt werden. Typische, jedoch nicht begrenzende Ausführungsformen von L sind von der Formel $S(CR_2^2)_m$, $-NR^1SO_2(CR_2^2)_l$, $NR^1(CR_2^2)_m$, $NR^1CO(CR_2^2)_l$, $O(CR_2^2)_m$, $OCO(CR_2^2)_l$, und



wobei Z N oder CH ist, und wobei m 0–4 ist und l 0–3 ist, bevorzugt 1–3 bzw. 1–2. L stellt bevorzugt $-NR^1$ - direkt gekoppelt an Ring B bereit. Eine bevorzugte Ausführungsform von R^1 ist H, jedoch kann R^1 ebenfalls Acyl, Alkyl, Arylacyl oder Arylalkyl sein, wobei die Aryleinheit durch 1–3 Gruppen, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Acyl, Aryl, Alkylaryl, Aroyl, N-Aryl, NH-Alkylaryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, $-SOR$, $-NRSOR$, $-NRSO_2R$, $-SO_2R$, $-OCOR$, $-NRCOR$, $-NRCONR_2$, $-NRCOOR$, $-OCONR_2$, $-RCO$, $-COOR$, SO_3R , $-CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 substituiert sein kann, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist, bevorzugt die Substituenten Alkyl (1–6C), OR, SR oder NR_2 sind, wobei R H oder niederes Alkyl (1–4C) ist. Bevorzugter ist R^1 H oder Alkyl (1–6C). Alle Arylgruppen enthaltend in den Substituenten können ferner durch beispielsweise Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, $-SOR$, $-SO_2R$, $-OCOR$, $-NRCOR$, $-NRCONR_2$, $-NRCOOR$, $-OCONR_2$, $-RCO$, $-COOR$, SO_2R , $NRSOR$, $NRSO_2R$, $-SO_3R$, $-CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 oder NO_2 , substituiert sein, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist.

[0033] Ar' ist Aryl, Heteroaryl, einschließend 6-5 kondensiertes Heteroaryl, cycloaliphatisch oder cycloheteroaliphatisch. Bevorzugt ist Ar' Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Indolyl, 2- oder 4-Pyrimidyl, Benzimidazolyl, Indolyl, bevorzugt jeweils optional substituiert mit einer Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus optional substituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, N-Aryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, $-OOCR$, $-NROCR$, RCO, $-COOR$, $-CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 , wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist.

[0034] Ar' ist bevorzugter Indolyl, 6-Pyrimidyl, 3- oder 4-Pyridyl, oder optional substituiertes Phenyl.

[0035] Für Ausführungsformen, wo Ar' optional substituiertes Phenyl ist, schließen Substituenten ohne Begrenzung Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Alkylaryl, Aroyl, N-Aryl, NH-Alkylaryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, $-SOR$, $-SO_2R$, $OCOR$, $-NRCOR$, $-NRCONR_2$, $-NRCOOR$, $-OCONR_2$, RCO, $-COOR$, $-SO_3R$, $-CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 ein, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist. Bevorzugte Substituenten schließen

Halogen, OR, SR und NR_2 ein, wobei R H oder Methyl oder Ethyl ist. Diese Substituenten können alle fünf Positionen des Phenylrings, bevorzugt 1-2-Positionen, bevorzugt eine Position, besetzen. Ausführungsformen von Ar' schließen substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, 2- 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 6-Pyrimidyl, Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl und Morpholinyl ein. Besonders bevorzugt als eine Ausführungsform von Ar' ist 3- oder 4-Pyridyl, insbesondere 4-Pyridyl in unsubstituierter Form.

[0036] Jede der Aryleinheiten, insbesondere die Phenyleinheiten, können ebenfalls zwei Substituenten umfassen, die, wenn sie zusammengenommen werden, einen 5-7-gliedrigen, carbocyclischen oder heterocyclischen, aliphatischen Ring bilden.

[0037] Bevorzugte Ausführungsformen der Substituenten an der Position von Ring B entsprechend der 4-Position des Chinazolins schließen 2-(4-Pyridyl)ethylamino; 4-Pyridylamino; 3-Pyridylamino; 2-Pyridylamino; 4-Indolylamino; 5-Indolylamino; 3-Methoxyanilinyll; 2-(2,5-Difluorphenyl)ethylamino und dergleichen ein.

[0038] R^3 umfaßt eine substituierte oder unsubstituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit. Bevorzugt ist R^3 Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl, jeweils unsubstituiert oder substituiert mit 1–3 Substituenten. Die Substituenten werden unabhängig ausgewählt aus einer Gruppe, die Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, $-\text{SO}_2\text{R}$, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, RCO, -COOR, $-\text{SO}_3\text{R}$, NRSOR, NRSO₃R, -CONR₂, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 einschließt, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist, und in bezug auf jede Aryl- oder Heteroaryleinheit schließt die Gruppe ferner Alkyl (1–6C) oder Alkenyl oder Alkinyll ein. Bevorzugte Ausführungsformen von R^3 (dem Substituenten an der Position entsprechend der 2-Position des Chinazolins) umfaßt eine Phenyleinheit optional substituiert mit 1–2 Substituenten, bevorzugt Halogen, Alkyl (1–6C), OR, NR_2 und SR, wobei R wie oben definiert ist. Daher schließen bevorzugte Substituenten an der 2-Position des Chinazolins Phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl und dergleichen ein. Andere bevorzugte Ausführungsformen von R^3 umfassen eine Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-Einheit.

[0039] Jedes R^2 ist unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N, wobei, wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppen nicht Methoxy sind. Bevorzugt ist R^2 unabhängig H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyll, Acyl oder Heteroformen derselben, oder ist Aryl, Arylalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl, jeweils unsubstituiert oder substituiert mit 1–3 Substituenten ausgewählt unabhängig aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkinyll, Aryl, Alkylaryl, Aroyl, N-Aryl, NH-Alkylaryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, $-\text{SO}_2\text{R}$, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCONR₂, NRSOR, NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, $-\text{SO}_3\text{R}$, NRSOR, NRSO₂R, -CONR₂, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 , wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist. Die Aryl- oder Aroyl-Gruppen an dem Substituenten können weiter substituiert sein, beispielsweise mit Alkyl, Alkenyl, Alkinyll, Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, $-\text{SO}_2\text{R}$, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCONR₂, OCONR₂, RCO, -COOR, $-\text{SO}_3\text{R}$, -CONR₂, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 , wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist. Bevorzugt werden die Substituenten an R^2 ausgewählt aus R^4 , Halogen, OR^4 , NR^4_2 , SR^4 , $-\text{OOCR}^4$, $-\text{NROCR}^4$, $-\text{COOR}^4$, R^4CO , $-\text{CONR}^4_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$, CN, CF_3 und NO_2 , wobei jedes R^4 unabhängig H oder optional substituiertes Alkyl (1–6C) oder optional substituiertes Arylalkyl (7–12C) ist, und wobei zwei R^4 oder zwei Substituenten an dem Alkyl oder Arylalkyl zusammengenommen einen kondensierten, aliphatischen Ring mit 5–7 Gliedern bilden können.

[0040] R_2 kann ebenfalls, selbst, ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, $-\text{SO}_2\text{R}$, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCONR₂, NRSOR, NRSO₂R -OCONR₂, RCO, -COOR, $-\text{SO}_3\text{R}$, NRSOR, NRSO₂R, -CONR₂, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 , wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist.

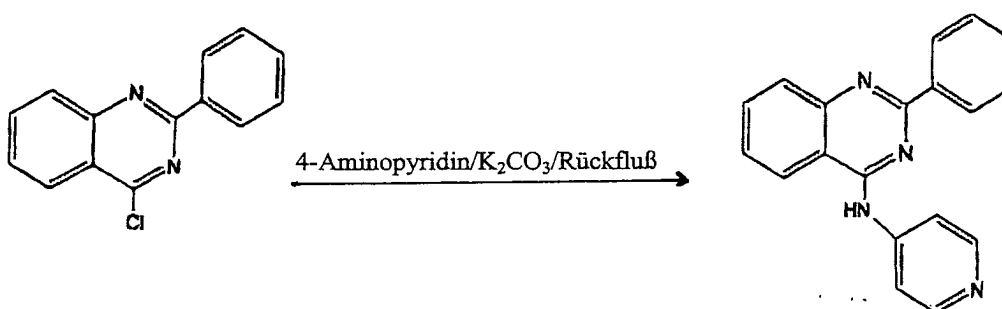
[0041] Bevorzugtere Substituenten, die durch R^2 dargestellt werden, sind solche, die in bezug auf die Phenyleinheiten enthaltend in Ar' oder R^3 , wie oben dargelegt, dargelegt werden. Zwei benachbarte CR^2 können zusammengenommen einen carbocyclischen oder heterocyclischen, kondensierten, aliphatischen Ring von 5–7-Atomen bilden. Bevorzugte R^2 -Substituenten sind von der Formel R^4 , $-\text{OR}^4$, SR^4 oder $\text{R}^4\text{NH}-$, insbesondere $\text{R}^4\text{NH}-$, wobei R^4 wie oben definiert ist. Besonders bevorzugt sind Fälle, wo R^4 substituiertes Arylalkyl ist.

[0042] Die Verbindungen der Formel (1) können in der Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze geliefert werden, einschließlich Salze von anorganischen Säuren, wie Salz; Schwefel-, Bromwasserstoff- oder Phosphorsäure, oder Salzen von organischen Säuren, wie Essig-, Wein-, Bernstein-, Benzoe-, Salicylsäure und dergleichen. Wenn eine Carboxyleinheit an der Verbindung der Formel (1) vorhanden ist, kann die Verbindung ebenfalls als ein Salz mit einem pharmazeutisch annehmbaren Kation geliefert werden.

Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen

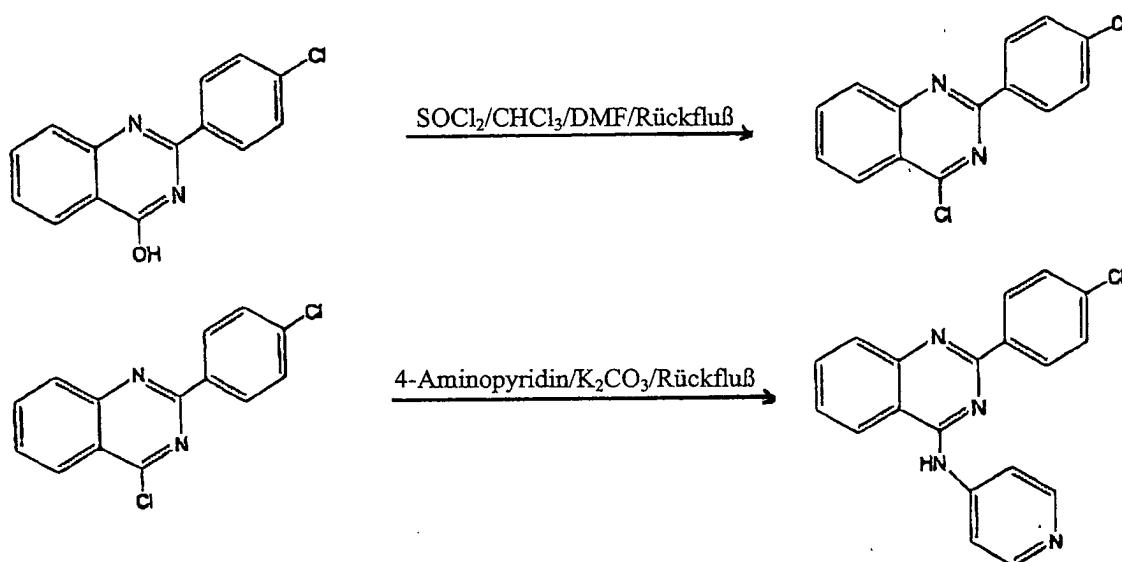
[0043] Die Verbindungen der Erfindung können synthetisiert werden aus dem entsprechenden 4-Halogen-2-phenylchinazolin, wie es in Reaktionsschema 1 beschrieben wird; welches erhalten werden kann aus dem entsprechenden 4-Hydroxychinazolin, das in Reaktionsschema 2 gezeigt ist. Alternativ können die Verbindungen hergestellt werden unter Verwendung von Anthranilylamid als ein Ausgangsmaterial und Benzoylierung der Aminogruppe gefolgt von einer Cyclisierung, um das Zwischenprodukt 2-Phenyl-4-Hydroxychinazolin zu erhalten, wie es in Reaktionsschema 3 gezeigt ist. Reaktionsschemata 4–6 sind ähnlich zu Reaktionsschema 3, außer daß ein geeigneter Pyridin- oder 1,4-Pyrimidinkern, substituiert mit einem Carboxamidrest und einem benachbarten Aminorest, für das Anthranilylamid ausgetauscht wird. Die Verbindungen der Erfindung, in denen R¹ H ist, können ferner derivatisiert werden, um andere Ausführungsformen von R¹ zu umfassen, wie es in Reaktionsschema 7 gezeigt ist.

Reaktionsschema 1



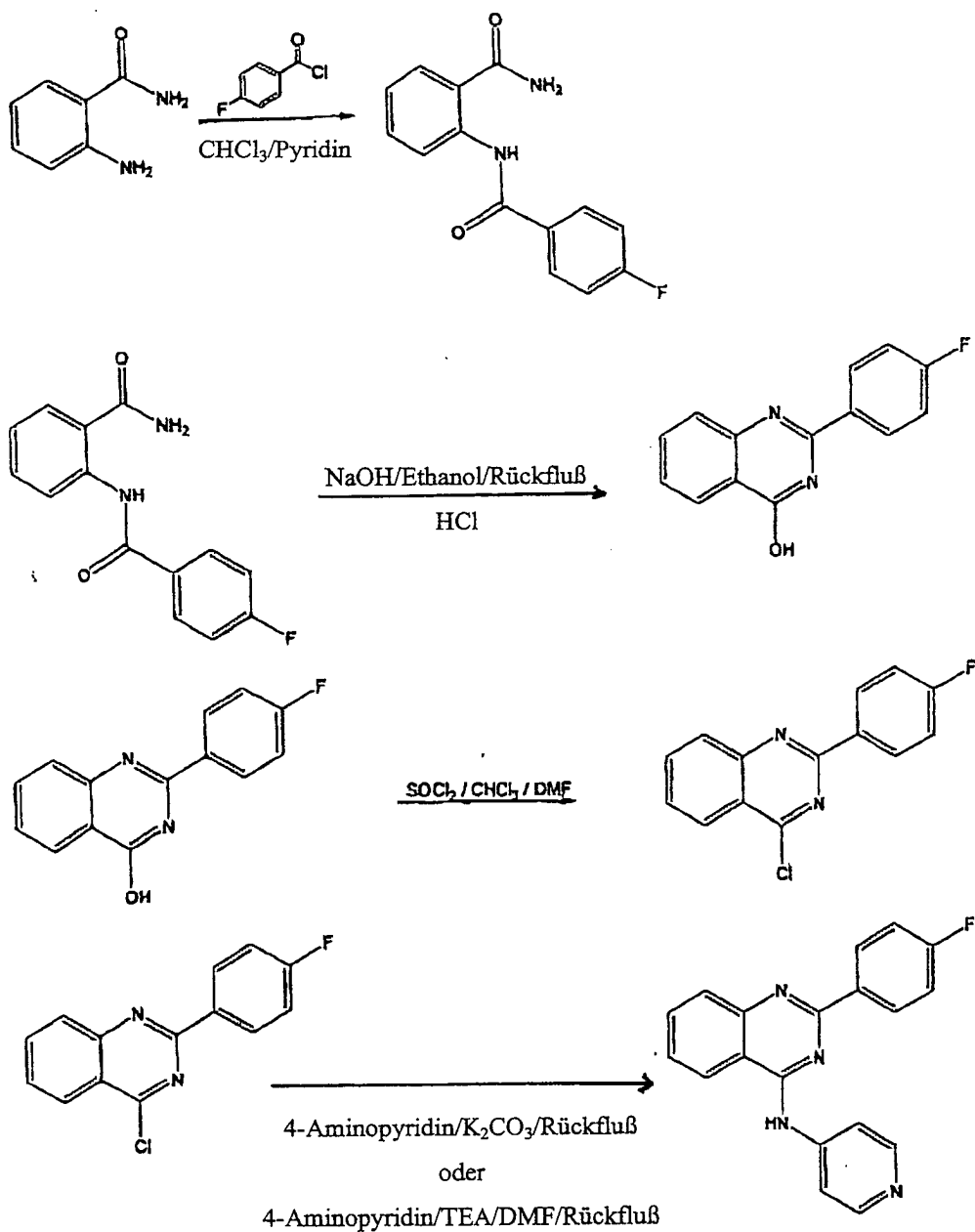
[0044] Reaktionsschema 1 ist veranschaulichend für die einfache Umsetzung eines halogenierten Chinazolins zu Verbindungen der Erfindung. Selbstverständlich kann das Phenyl der Veranschaulichung an Position 2 als R³ verallgemeinert werden, und das 4-Pyridylamino an Position 2 kann zu Ar'-L oder Ar'- verallgemeinert werden.

Reaktionsschema 2



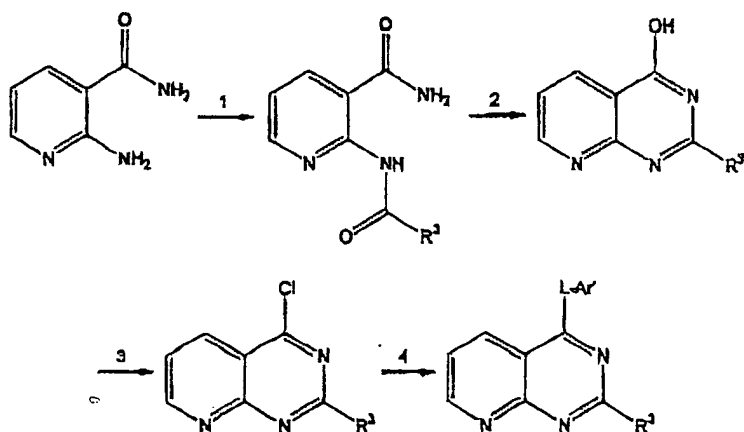
[0045] Reaktionsschema 2 kann selbstverständlich in der gleichen Weise wie oben für Reaktionsschema 1 dargelegt verallgemeinert werden.

Reaktionsschema 3



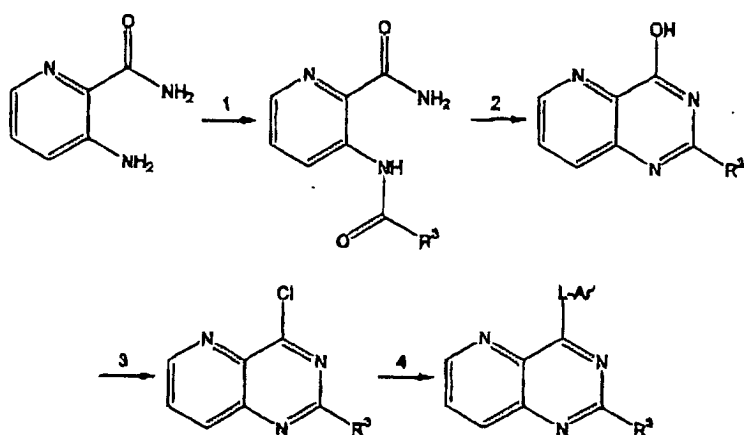
[0046] Wiederum kann Reaktionsschema 3 verallgemeinert werden durch Substituierung des entsprechenden Acylhalogenids, R^3COCl für das Parafluorbenzoylchlorid. Ferner können Ar' oder $\text{Ar}'\text{-L}$ für 4-Aminopyridin im letzten Schritt ersetzt werden.

Reaktionsschema 4



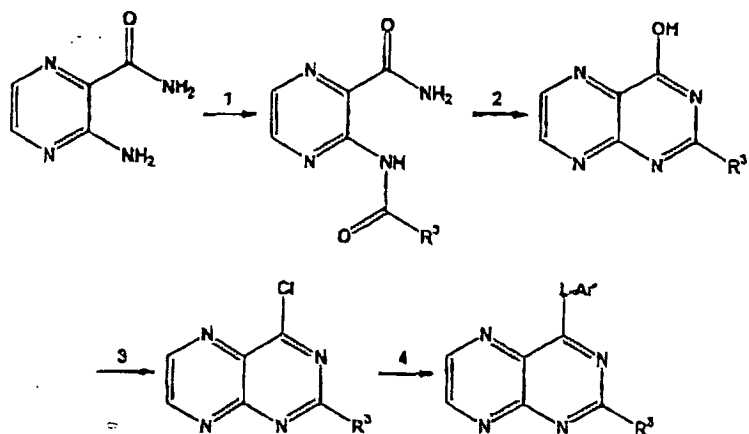
1. Säurechlorid/Chloroform/Pyridin
2. Natriumhydroxid (wässrig)/Ethanol/Rückfluß
3. Thionylchlorid/Chloroform/DMF
4. Nucleophil (Amin/Alkohol), TEA, DMF/Rückfluß

Reaktionsschema 5



1. Säurechlorid/Chloroform/Pyridin
2. Natriumhydroxid (wässrig)/Ethanol/Rückfluß
3. Thionylchlorid/Chloroform/DMF
4. Nucleophil (Amin/Alkohol), TEA, DMF/Rückfluß

Reaktionsschema 6

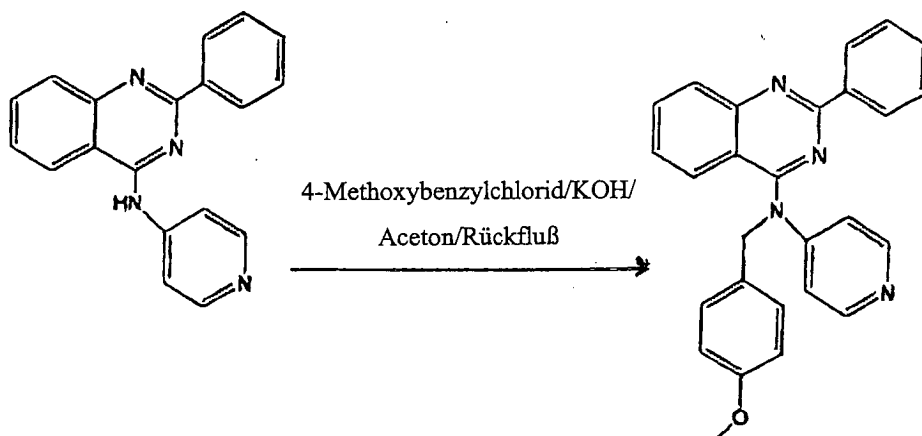


1. Säurechlorid/Chloroform/Pyridin
2. Natriumhydroxid (wässrig)/Ethanol/Rückfluß
3. Thionylchlorid/Chloroform/DMF
4. Nucleophil (Amin/Alkohol), TEA, DMF/Rückfluß

[0047] Es wird gesehen, daß Reaktionsschema 1 den letzten Schritt der Reaktionsschemata 2–6 darstellt, und daß Reaktionsschema 2 die letzten zwei Schritte von Reaktionsschemata 3–6 darstellt.

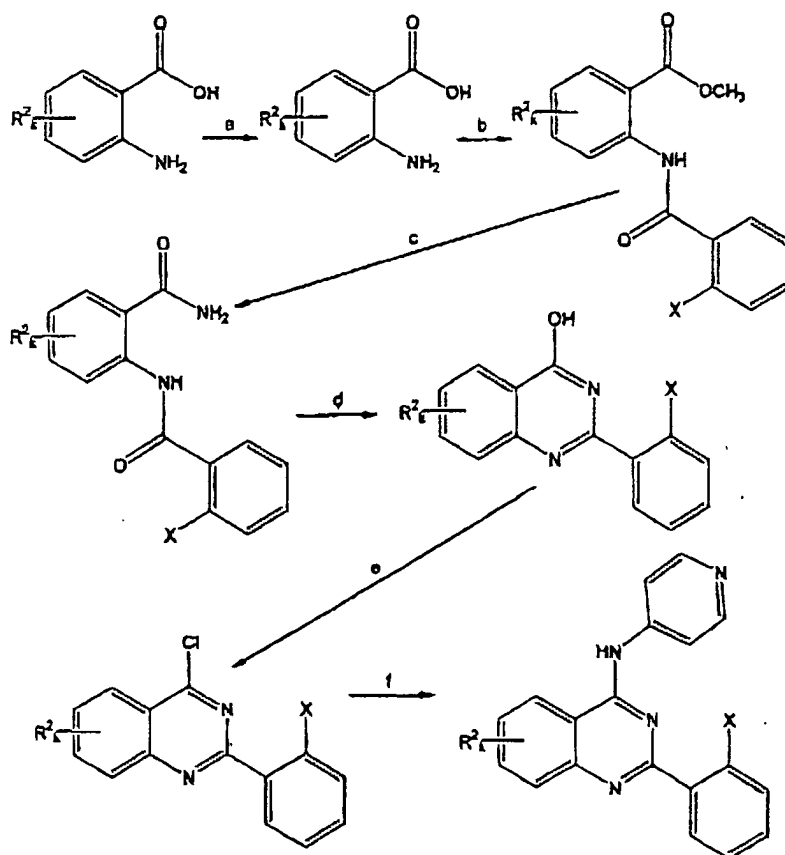
[0048] Reaktionsschema 7 liefert Bedingungen, wo Verbindungen der Formel (1) erhalten werden, wobei R¹ ein anderes als H ist.

Reaktionsschema 7



[0049] Reaktionsschema 8 ist eine Modifikation von Reaktionsschema 3, welches einfach zeigt, daß Substituenten am Ring A durch das Syntheseverfahren getragen werden. Die Prinzipien des Verhaltens der Substituenten sind ebenfalls auf Reaktionsschemata 4–6 anwendbar.

Reaktionsschema 8



[0050] Reaktionsschema 8 zeigt eine, modifizierte Form von Reaktionsschema 3, die Substituenten R^2 im Chinazolinring der Formel (1) einschließen. Die Substituenten werden durch das Reaktionsschema getragen. In Schritt a wird das Ausgangsmaterial mit Thionylchlorid in der Gegenwart von Methanol behandelt und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. In Schritt b wird das geeignete substituierte Benzoylchlorid mit dem Produkt aus Schritt a durch Behandlung mit dem geeigneten substituierten Benzoylchlorid in Pyridin für 24 Stunden umgesetzt. In Ausführungsformen, wo X (veranschaulichend in der ortho-Position gezeigt) Fluor ist, wird 2-Fluorbenzoylchlorid als ein Reagenz verwendet; wo X (zur Veranschaulichung ortho-(chlor) ist, wird 2-Chlorbenzoylchlorid verwendet.

[0051] In Schritt c wird der Ester zum Amid durch Behandlung in Ammoniumhydroxid in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid (DMF), für 24 Stunden behandelt. Das Produkt wird dann cyclisiert in Schritt d durch Behandlung mit 10 N NaOH in Ethanol und für 3 Stunden unter Rückfluß erwärmt.

[0052] Die resultierende cyclisierte Form wird dann zum Chlorid in Schritt e durch Behandlung mit Thionylchlorid in Chloroform in der Gegenwart einer katalytischen Menge von DMF unter Rückfluß für 4 Stunden umgesetzt. Schließlich wird die veranschaulichte 4-Pyridylaminoverbindung in Schritt f durch Behandlung mit 4-Aminopyridin in der Gegenwart von Kaliumcarbonat und DMF erhalten und für 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt.

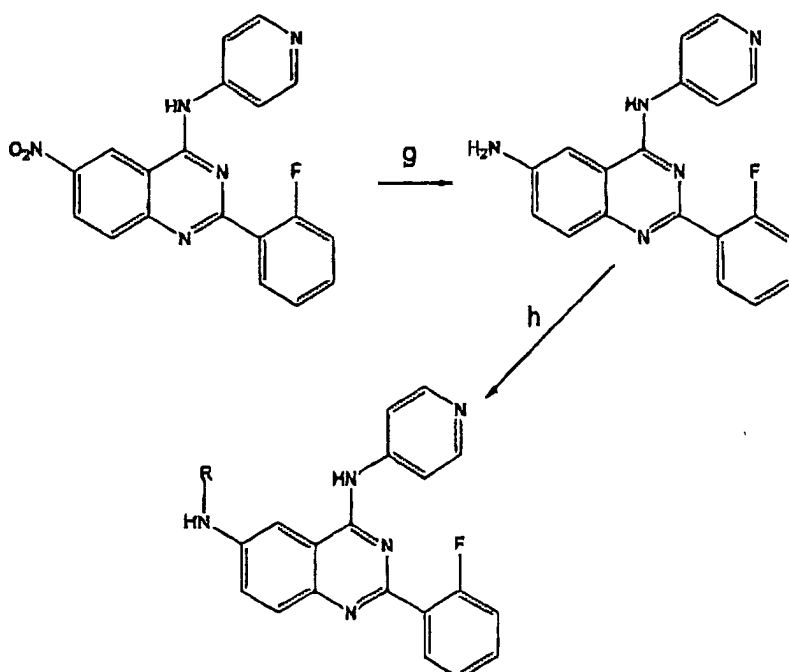
[0053] In veranschaulichenden Ausführungsformen von Reaktionsschema 8 kann R^2 beispielsweise zwei Methoxysubstituenten bereitstellen, so daß das Ausgangsmaterial 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure ist und das Produkt beispielsweise 2-(2-Chlorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6,7-dimethoxychinazolin ist.

[0054] In einer weiteren veranschaulichenden Ausführungsform liefert R^2 ein einzelnes Nitro; das Ausgangsmaterial ist daher beispielsweise 2-Amino-5-nitrobenzoesäure und die resultierende Verbindung ist beispielsweise 2(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-5-nitrochinazolin.

[0055] Reaktionsschemata 4–6 können in einer ähnlichen Weise zu der in Reaktionsschema 8 dargelegten durchgeführt werden, wodurch R^2 -Substituenten durch die Schritte des Verfahrens getragen werden.

[0056] In Verbindungen der Erfindung, in denen R^2 Nitro ist, kann die Nitrogruppe zum Amin reduziert und weiter wie in Reaktionsschritt 9 angezeigt derivatisiert werden.

Reaktionsschema 9



[0057] In Reaktionsschema 9 wird das veranschaulichende Produkt von Reaktionsschema 8 zuerst in Schritt g durch Behandlung mit Wasserstoff und Palladium auf Kohlenstoff (10 %) in der Gegenwart von Essigsäure und Methanol bei atmosphärischem Druck für 12 Stunden reduziert, um die Aminoverbindung zu erhalten. Die

resultierende Aminoverbindung wird entweder umgesetzt zur Acylform ($R=\text{Acyl}$) unter Verwendung des geeigneten Säurechlorids in der Gegenwart von Chloroform und Pyridin für 4 Stunden, oder wird zum entsprechenden alkylierten Amin ($R=\text{Alkyl}$) durch Behandlung des Aminzwischenprodukts mit dem geeigneten Aldehyd in der Gegenwart von Ethanol, Essigsäure und Natriumtriacetoxyborhydrid für 4 Stunden umgesetzt.

[0058] Während die vorangehenden beispielhaften Reaktionsschemata dargelegt werden, um die synthetischen Verfahren der Erfindung zu veranschaulichen, wird es verstanden, daß die am Chinazolinring der Produkte gezeigten Substituenten generisch von der hierin beschriebenen Formel (1) sind, und daß die Reaktanten entsprechend substituiert sein können. Variationen, um verschiedene Substituenten aufzunehmen, die Ausführungsformen von R^3 darstellen, die andere sind als die Einheiten, die in diesen veranschaulichenden Beispielen gezeigt sind, oder als Ar' in diesen veranschaulichenden Beispielen, können ebenfalls verwendet werden. In ähnlicher Weise können Ausführungsformen in diesen Schemata verwendet werden, in denen der Substituent an der Position 4 ein Arylalkyl enthält. Verfahren, um die Verbindungen der Erfindung zu synthetisieren, sind im allgemeinen auf dem Fachgebiet bekannt.

Verabreichung und Verwendung

[0059] Die Verbindungen der Erfindung sind neben anderen Indikationen bei der Behandlung von Zuständen geeignet, die mit Entzündung in Verbindung stehen. Daher werden die Verbindungen der Formel (1) oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze in der Herstellung eines Medikaments zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Säugetieren, einschließlich Menschen, in bezug auf Zustände eingesetzt, die gekennzeichnet sind durch übermäßige Produktion von Cytokinen und/oder ungeeigneter und unregelmäßiger Cytokinaktivität auf solche Zellen wie Kardiomyocyten, Kardioblasten und Macrophagen.

[0060] Die Verbindungen der Erfindung inhibieren die Herstellung von Cytokinen, wie TNF, IL-1, IL-6 und IL-8, Cytokinen, die wichtige proentzündliche Bestandteile in vielen unterschiedlichen Erkrankungszuständen und Syndromen sind. Somit weist eine Inhibierung dieser Cytokine Nutzen beim Steuern und Mitigieren vieler Erkrankungen auf. Die Verbindungen der Erfindung sind hierin gezeigt, um ein Mitglied der MAP-Kinasefamilie, verschiedentlich genannt p38 MAPK (oder p38), CSBP oder SAPK-2, zu inhibieren. Für die Aktivierung dieses Proteins ist gezeigt worden, eine Verschlimmerung dieser Erkrankungen in Ansprehung auf verursachten Streß zu begleiten, beispielsweise durch Behandlung mit Lipopolysacchariden oder Cytokinen, wie TNF und IL-1. Eine Inhibierung der p38-Aktivität ist daher voraussagend für die Fähigkeit eines Medikaments, einen nützlichen Effekt bei der Behandlung von Erkrankungen, wie Herzarterienerkrankung, kongestivem Herzfehler, Cardiomyopathie, Myokarditis, Vaskulitis, Restenose, wie sie folgend einer Herzangioplastik auftritt, Artherosklerose, Rheumatoidarthritis, Rheumatoidspndylitis, Osteoarthritis, Gichtarthritis und anderen arthritischen Zuständen, multiple Sklerose, akutem Atmungsnotfallsyndrom (ARDS), Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Silikose, Lungensarkose, Sepsis, septischem Schock, endotoxischem Schock, toxischem Schocksyndrom, Herz- und Hirnversagen (Schlaganfall), die gekennzeichnet sind durch Ischämie und Reperfusionsverletzung, chirurgischen Verfahren, wie Transplantationsverfahren und Transplantatabstoßungen, Herz-Lungen-Bypass, Herzarterienbypassimplantat, CNS-Verletzungen, einschließlich offene und geschlossene Schädeltraumata, entzündlichen Augenzuständen, wie Konjunktivitis und Uveitis, akutem renalen Versagen, Glomerulonephritis, entzündlichen Darmerkrankungen, wie Crohn-Krankheit oder Colitis ulcerosa, Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung, Knochenresorptionserkrankungen, wie Osteoporose, Diabetes vom Typ II, Pyrese, Psoriasis, Cachexie, Viruserkrankungen, wie solche, die durch HIV, CMV und Herpes verursacht werden, und Cerebralmalaria bereitzustellen.

[0061] Innerhalb der letzten mehreren Jahre ist für p38 gezeigt worden, eine Gruppe von MAP-Kinasen zu umfassen, die als p38- α , p38- β , p38- γ und p38- δ bezeichnet werden. Jiang, Y. et al. J Bio. Chem. (1996) 271: 17920–17926 berichteten eine Charakterisierung von p38- β als ein 372-Aminosäureprotein, das eng mit p38- α verwandt ist. Beim Vergleich der Aktivität von p38- α mit derjenigen von p38- β erwähnen die Autoren, daß, während beide durch proentzündliche Cytokine und Umgebungsstreß aktiviert werden, p38- β vorzugsweise durch MAP-Kinase-Kinase-6 (MKK6) aktiviert wurde und bevorzugt Transkriptionsfaktor 2 aktivierte, was somit nahelegt, daß ein getrennter Wirkungsmechanismus mit diesen Formen in Verbindung stehen kann.

[0062] Kumar, S. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. (1997) 235: 533–538 und Stein, B. et al., J. Biol. Chem. (1997) 272: 19509–19517 berichteten von einer zweiten Isoform von p38- β , p38- β_2 , enthaltend 364 Aminosäuren mit 73 % Identität gegenüber p38- α . All diese Berichte zeigen einen Nachweis, daß p38- β durch proentzündliche Cytokine und Umgebungsstreß aktiviert wird, obwohl die zweite berichtete p38- β -Isoform, p38- β_2 , so erscheint, um vorzugsweise im CNS, dem Herz und dem Skelettmuskel verglichen mit der verbreiteteren Gewebeexprimierung von p38 exprimiert zu werden. Ferner wurde für aktivierten Transkriptionsfak-

tor-2 (ATF-2) beobachtet, daß er ein besseres Substrat für p38- β 2 als für p38- α ist, wodurch nahegelegt wird, daß getrennte Wirkungsmechanismen mit diesen Formen in Verbindung stehen können. Die physiologische Rolle von p38- β 1 ist durch die letzten zwei Berichte in Frage gestellt worden, da er nicht in menschlichem Gewebe gefunden werden kann und keine nennenswerte Kinaseaktivität mit den Substraten von p38- α zeigt.

[0063] Die Identifizierung von p38- γ wurde von Li, Z. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. (1996) 228: 334–340 und von p38- δ von Wang, X. et al., J. Biol. Chem. (1997) 272: 23668–23674 und von Kumar, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1997) 235: 533–538 berichtet. Die Daten legen nahe, daß diese zwei p38-Isoformen (γ und δ) einen einzigartigen Untersatz der MAPK-Familie basierend auf ihrem Gewebeexpressionsmuster, der Substratverwendung, der Reaktion auf direkte und indirekte Stimuli und die Empfindlichkeit gegenüber Kinaseinhibitoren darstellen.

[0064] Verschiedene Ergebnisse in bezug auf Reaktion gegenüber Arzneimitteln, die auf die p38-Familie zielen, wie zwischen p38- α und entweder dem putativen p38- β 1 oder p38- β 2 oder beiden, wurden von Jiang, Kumar und Stein, die oben zitiert werden, und ebenso von Eysers, P.A., et al., Chem. and Biol. (1995) 5: 321–328 berichtet. Ein zusätzliches Papier von Wang, Y. et al, J. Biol. Chem. (1998) 273: 2161–2168 legt die Bedeutung solcher differenzierenden Effekte nahe. Wie von Wang betont, führen eine Anzahl von Stimuli, wie eine Myokardialinfarktbildung, Bluthochdruck, Ventilkerkrankungen, virale Myokarditis und verzögerte Kardiomyopathie, zu einer Zunahme der Herzarbeitsbelastung und erhöhter mechanischer Beanspruchung an Kardiomyocyten. Von diesen wird gesagt, zu einer adaptiven hypertrophen Reaktion zu führen, die, wenn sie nicht gesteuert wird, entschieden negative Folgen hat. Wang zitiert vorangehende Untersuchungen, die gezeigt haben, daß in bezüglich Ischämie-reperfusion-behandelten Herzen p38-MAPK-Aktivitäten in Verbindung mit Hypertrophie und programmiertem Zelltod erhöht sind. Wang zeigt in dem genannten Papier, daß eine Aktivierung von p38- β -Aktivität in Hypertrophie resultiert, wohingegen eine Aktivierung von p38- α -Aktivität zu einer Myocyten-apoptose führt. Somit wird die selektive Inhibierung von p38- α -Aktivität verglichen mit der p38- β -Aktivität von Nutzen sein bei der Behandlung von Zuständen, die mit Herzversagen verbunden sind. Diese Zustände schließen kongestiven Herzfehler, Kardiomyopathie, Myokarditis, Vaskulitis, Vaskulärestenose, Ventilkerkrankung, Zustände, die mit Herz-Lungen-Bypass verbunden sind, Herzerkrankungen, Transplantate und Gefäßtransplantate ein. In dem Ausmaß, in welchem die α -Isoform in anderen Muskelzellarten toxisch ist, würde ferner ein α -selektiver Inhibitor für Zustände geeignet sein, die mit Cachexie vermittelt durch TNF oder anderen Zustände, wie Krebs, Infektion oder Autoimmunerkrankung, verbunden sind.

[0065] Somit umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen, die selektiv die Aktivität der p38- α -Isoform bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von Zuständen inhibieren, die mit der Aktivierung von p38- α verbunden sind, insbesondere solchen, die mit Herzhypertrophie, Ischämie oder anderen Umweltstressen, wie Oxidationsverletzung, Hyperosmolarität oder anderen Agentien oder Faktoren in Beziehung stehen, die p38- α -Kinase aktivieren, oder Herzversagen, beispielsweise kongestivem Herzfehler, Kardiomyopathie und Myokarditis.

[0066] Die TGF- β -Inhibierungsaktivität ist geeignet bei der Behandlung von fibroproliferativen Erkrankungen, bei der Behandlung von Kollagengefäßstörungen, bei der Behandlung von Augenerkrankungen, die mit einem fibroproliferativen Zustand verbunden sind, dem Entlasten übermäßiger Narbenbildung, der Behandlung neurologischer Zustände und anderen Zuständen, die Ziele für TGF- β -Inhibitoren sind, und bei der Verhinderung übermäßiger Narbenbildung, die Restenose auslöst und begleitet, folgend einer Herzangioplastik, Herzfibrose auftretend nach Infarkt und progressivem Herzfehler, und in Bluthochdruckvaskulopathie, und Keloidbildung oder hypertrophen Narben auftretend während der Heilung von Wunden einschließlich chirurgische Wunden und traumatische Fleischwunden.

[0067] Neurologische Zustände, die durch eine TGF- β -Produktion charakterisiert werden, schließen CNS-Verletzung nach traumatischen und hypoxischen Anlässen, Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Krankheit ein.

[0068] Andere Zustände, die potentielle klinische Ziele für TGF- β -Inhibitoren sind, schließen Myelofibrose, Gewebeverdrickung resultierend aus Strahlungsbehandlung, Nasalpolypose, Polypenoperation, Leberzirrhose und Osteoporose ein.

[0069] Krankheiten, die von einer TGF- β -Inhibierung Nutzen ziehen, schließen kardiovaskuläre Erkrankungen ein, wie kongestiven Herzfehler, verzögerte Kardiomyopathie, Myokarditis oder vaskuläre Stenose verbunden mit Artherosklerose, Angioplastikbehandlung oder chirurgische Einschnitte oder mechanische Trauma; Nierenerkrankungen verbunden mit Fibrose und/oder Sklerose, einschließlich Glomerulonephritis aller Ätiolo-

gien, diabetische Nephropathie und alle Fälle von renaler interstitieller Fibrose, einschließlich Bluthochdruck, Komplikationen der Arzneimittlexposition, wie Cyclosporin, HIV-assoziierte Nephropathie, Transplantatnephropathie, chronische Harnleiterverstopfung; hepatitische Erkrankungen verbunden mit übermäßiger Narbenbildung und progressiver Sklerose, einschließlich Zirrhose aufgrund aller Ätiologien, Störungen des Gallengangesystems und hepatitische Dysfunktion, die Infektionen zuschreibbar ist, wie Hepatitisvirus oder Parasiten; Syndromen, die mit Lungenfibrose mit folgendem Verlust des Gasaustauschs oder der Fähigkeit, effizient Luft in und aus den Lungen herauszubewegen, einschließlich Schocklunge, idiopathische Lungenfibrose oder Lungenfibrose aufgrund von infektiösen oder toxischen Agentien, wie Rauch, Chemikalien, Allergenen oder Autoimmunerkrankung; alle Kollagengefäßstörungen von chronischer oder persistenter Natur einschließlich progressive systemische Sklerose, Polymyositis, Sklerodermie, Dermatomyositis, Fascitis oder Raynaud-Syndrom oder arthritische Zustände, wie Rheumatoidarthritis; Augenerkrankungen verbunden mit fibroproliferativen Zuständen, einschließlich proliferative Vitreoretinopathie irgendeiner Ätiologie oder Fibrose verbunden mit Okularoperation, wie Retinalwiederanfügung, Kataraktextraktion oder Abflußverfahren irgendeiner Art; übermäßige oder hypertrophe Narbenbildung in der Dermis, die während einer Wundheilung auftritt, resultierend aus Trauma oder chirurgischen Wunden; Fehlstörungen des Magen-Darms-Trakts verbunden mit chronischer Entzündung, wie Crohn-Krankheit oder Colitis ulcerosa oder Haftungsbildung als ein Ergebnis von Trauma oder chirurgischen Wunden, Polyposis oder Zustände einer Nachpolypoperation; chronische Narbenbildung des Peritoneums verbunden mit Endometriose, Eierstockerkrankung, Peritonealdialyse oder chirurgische Wunden; neurologische Zustände gekennzeichnet durch TGF- β -Produktion oder erhöhte Empfindlichkeit gegenüber TGF- β , einschließlich Zustände nach-traumatischer oder hypoxischer Verletzung, Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Krankheit; und Erkrankungen der Gelenke einschließlich Narbenbildung, die ausreichend ist, um Mobilität zu behindern oder Schmerzen zu erzeugen, einschließlich Zustände nach-mechanischer oder chirurgischer Traumata, Osteoarthritis und Rheumatoidarthritis.

[0070] Die Modulation der Immun- und Entzündungssysteme durch TGF- β (Wahl et al. Immunol Today (1989) 10: 258–61) schließt eine Stimulation von Leukozytenrekritierung, Cytokinerzeugung und Lymphozyteeffektorfunktion und eine Inhibierung von T-Zelluntersatzproliferation, B-Zellproliferation, Antikörperbildung und monocytischen Atembrennen ein. TGF- β ist ein Stimulator für die überschüssige Produktion von extrazellulären Matrixproteinen, einschließlich Fibronectin und Kollagen. Es inhibiert ebenfalls die Herstellung von Enzymen, die diese Matrixproteine abbauen. Der Nettoeffekt ist die Ansammlung von fibrösem Gewebe, was das Kennzeichen von fibroproliferativen Erkrankungen ist.

[0071] TGF- β ist aktiv als ein Homodimer, wird jedoch synthetisiert und sekretiert aus Zellen als ein inaktiver latenter Komplex des vollentwickelten Homodimers und von Proregionen, genannt Latenz-assoziiertes Protein (LAP). Diese Proteine binden aneinander durch nicht kovalente Wechselwirkungen (Lyons und Moses Eur J. Biochem. (1990) 187: 467). LAP ist häufig Disulfid-verknüpft, um Genprodukte zu trennen, genannt latente TGF- β -Bindungsproteine oder LTBP's. Diese latenten Formen stellen Stabilität für das vollentwickelte Cytokin und ein Mittel zur Zielgebung an die extrazelluläre Matrix und Zelloberflächen bereit (Lawrence Eur Cytokine Network (1996) 7: 363–74). Eine Aktivierung des latenten Komplexes findet nach einer Sekretion von Zellen statt, und es wird angenommen, daß dies in der Wirkung von Proteasen, wie Plasmin (Mungter et al. Kidney Intl. (1997) 51: 1376–82), auf LAP, Thrombospondin-1-Bindung (Crawford et al. Cell (1998) 93: 1159–70) und Bindung an das Integrin v6 (Munger et al. Cell (1999) 319–28) resultiert.

[0072] Neben v6 gibt es eine Vielzahl von Zelloberflächenproteinen/Rezeptoren, die die Signale, initiiert durch Bindung des aktiven TGF- β -Liganden, in ihre Rezeptoren umwandeln. Diese schließen Typen I, II, III, IV und V ein. Typ IV ist lediglich in der Hirnanhangdrüse vorhanden, während die anderen ubiquitär sind. Die Bindungsaffinitäten unter den drei Isoformen für die Rezeptoren des Typs I und II unterscheiden sich, so daß diese zwei Rezeptoren TGF- β 1 und TGF- β 3 [?] fester als TGF- β 2 binden (Massague Cell (1992) 69: 1067–70).

[0073] Der Rezeptor vom Typ IV oder Endoglin weist ein ähnliches Isoformbindungsprofil im Gegensatz zum Rezeptor des Typs III, Betaglycan, auf, der gleichermaßen gut an alle drei Isoformen bindet (Wang et al. Cell. (1991) 67: 797–805; Lopez-Casillas Cell. (1991) 67: 785–95). Der Rezeptor vom Typ V bindet an IGFBP-3, und es wird angenommen, daß dieser eine aktive Kinasedomäne ähnlich zu den Rezeptoren des Typs I und II aufweist. Ein Klonen der Rezeptoren des Typs I und II zeigte die Gegenwart von cytoplasmischen Serin/Threonin-Kinasedomänen (Wrana et al. Cell. (1992) 71: 1003–14; Lin et al. Cell. (1992) 68: 775–85; Ibid. 71: 1069; Massague Cell (1992) 69: 1067–70). Eine Initiierung des TGF- β -Signalgebungswege resultiert aus der Bindung des TGF- β -Liganden an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors vom Typ II (Massague Ann. Rev. Biochem. (1998) 67: 753–91). Der gebundene Rezeptor wirbt dann Rezeptor vom Typ I in einen multimerischen Membrankomplex an, woraufhin die konstitutiv aktive Rezeptorkinase vom Typ II Rezeptorkinase vom Typ I phosphoryliert und aktiviert wird. Die Funktion der Rezeptorkinase vom Typ I ist, einen Rezeptor-assoziierten

Co-Transkriptionsfaktor, smad-2/3, zu phosphorylieren, wodurch der in das Cytoplasma freigegeben wird, wo es an smad-4 anbindet. Dieser smad-Komplex baut sich in den Kern um, assoziiert sich mit einem DNA-Bindungscofaktor, wie Fast-1, bindet an Verstärkerregionen der spezifischen Gene und aktiviert Transkription. Die Exprimierung dieser Gene führt zu der Synthese von Zellcyclusregulatoren, die proliferative Reaktionen oder extrazelluläre Matrixproteine steuern, die eine Signalgebung von außen in die Zelle, eine Zelladhäsion, Migration und interzelluläre Kommunikation vermitteln.

[0074] Die Art der Verabreichung und Zubereitung der Verbindungen, die in der Erfindung geeignet sind, und ihrer verwandten Verbindungen, wird von der Natur des Zustands, der Schwere des Zustands, dem bestimmten zu behandelnden Subjekt und der Beurteilung durch den Arzt abhängen; die Formulierung wird vom Verabreichungsmodus abhängen. Da die Verbindungen der Erfindung kleine Moleküle sind, werden sie praktischerweise durch orale Verabreichung durch Compoundierung derselben mit geeigneten pharmazeutischen Arzneiträgerstoffen verabreicht, um so Tabletten, Kapseln, Sirupe und dergleichen bereitzustellen. Geeignete Formulierungen zur oralen Verabreichung können ebenfalls kleinere Komponenten wie Puffer, Aromastoffe und dergleichen einschließen. Typischerweise wird die Menge an aktivem Bestandteil in den Zubereitungen im Bereich von 5 %–95 % der Gesamtzubereitung sein, jedoch ist eine breitere Variation abhängig vom Trägerstoff möglich. Geeignete Trägerstoffe schließen Sucrose, Pectin, Magnesiumstearat, Laktose, Erdnußöl, Olivenöl, Wasser und dergleichen ein.

[0075] Die in der Erfindung geeigneten Verbindungen können ebenfalls durch Zäpfchen oder andere trans-mucosale Trägerstoffe verabreicht werden. Typischerweise werden solche Zubereitungen Arzneimittelträgerstoffe einschließen, die den Durchgang der Verbindung durch die Schleimhaut erleichtern, wie pharmazeutisch annehmbare Detergentien.

[0076] Die Verbindungen können ebenfalls topisch verabreicht werden, für topische Zustände, wie Psoriasis, oder in einer Zubereitung, die beabsichtigt ist, um in die Haut einzudringen. Diese schließen Lotionen, Cremes, Salben und dergleichen ein, die durch bekannte Verfahren zubereitet werden können.

[0077] Die Verbindungen können ebenfalls durch Injektion verabreicht werden, einschließend intravenöse, intramuskuläre, subkutane oder intraperitoneale Injektion. Typische Zubereitungen für eine solche Verwendung sind flüssige Zubereitungen in isotonischen Arzneimittelträgerstoffen, wie Hank-Lösung oder Ringer-Lösung.

[0078] Alternative Zubereitungen schließen Nasensprays, liposomale Zubereitungen, Zubereitungen mit langsamer Freisetzung und dergleichen ein, wie sie auf dem Fachgebiet bekannt sind.

[0079] Jede geeignete Zubereitung kann verwendet werden. Ein Kompendium von Zubereitungen, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, wird in Remington's Pharmaceutical Sciences, letzte Auflage, Mack Publishing Company, Easton, PA, gegeben. Ein Verweis auf dieses Handbuch ist auf dem Fachgebiet Routine.

[0080] Die Dosierungen der Verbindungen der Erfindung werden abhängen von einer Vielzahl von Faktoren, die von Patient zu Patient variieren werden. Jedoch wird angenommen, daß im allgemeinen die tägliche orale Dosierung 0,001–100 mg/kg Gesamtkörpergewicht, bevorzugt 0,01–50 mg/kg und bevorzugter etwa 0,01 mg/kg–10 mg/kg verwenden wird. Die Dosierungskur wird jedoch abhängig von den zu behandelnden Zuständen und der Beurteilung des Arztes variieren.

[0081] Es sollte erwähnt werden, daß die Verbindungen der Formel (1) als einzelne aktive Bestandteile oder als Mischungen mehrerer Ausführungsformen dieser Formel verabreicht werden können. Zusätzlich können die Inhibitoren von p38-Kinase oder TGF- β und Doppelinhibitoren von p38-Kinase und TGF- β -Kinase als einzelne therapeutische Agentien oder in Kombination mit anderen therapeutischen Agentien verwendet werden. Arzneimittel, die geeigneterweise mit diesen Verbindungen kombiniert werden könnten, schließen natürliche oder synthetische Kortikosteroide, insbesondere Prednison und seine Derivate, monoklonale Antikörper, die auf Zellen des Immunsystems zielen, Antikörper oder lösliche Rezeptoren oder Rezeptorverschmelzungsproteine, die auf Immun- oder nicht-Immun-Cytokine zielen, und kleine Molekülinhibitoren zur Zellteilung, Proteinsynthese oder mRNA-Transkription oder -Translation, oder Inhibitoren von Immunzellendifferenzierung oder -aktivierung ein.

[0082] Wie oben impliziert, obwohl die Verbindungen der Erfindung beim Menschen verwendet werden können, sind sie ebenfalls zur tierärztlichen Verwendung bei der Behandlung von Tieren verfügbar.

[0083] Die folgenden Beispiele sind beabsichtigt, um die Erfindung zu veranschaulichen, jedoch nicht zu be-

grenzen.

Beispiel 1

Synthese von 4-(4-Pyridylamino)-2-phenylchinazolin

[0084] Dieses Beispiel veranschaulicht Reaktionsschema 1.

A. 4-Chlor-2-phenylchinazolin, 1 Äquivalent, wurde mit einem Äquivalent 4-Aminopyridin und 1 Äquivalent Kaliumcarbonat in Dimethylformamid (DMF) unter Rückfluß 4 Stunden behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Vakuum zu einem Öl konzentriert. Dieses Rohmaterial wurde in Ethylacetat aufgelöst und unter Verwendung von Hexan:Ethylacetat:Methanol 8:2:0,5 chromatographiert, um festes Produkt zu ergeben. Elektronenaufschlagmassenspektroskopie (EIMS) ergab ein molekulares Ion entsprechend dem kalkulierten Molekulargewicht der Titelverbindung.

B. Unter Verwendung des Verfahrens von Absatz A des Beispiels, jedoch ersetzend die Ausgangsmaterialien, die in Tabelle 1 unten gezeigt sind, für 4-Aminopyridin, wurden die folgenden Chinazoline, die in der Tabelle gezeigt sind, erhalten.

Tabelle 1	
Ersatz für 4-Aminopyridin	Erhaltenes Produkt
3-Aminopyridin	2-Phenyl-4-(3-pyridylamin)-chinazolin
2-Aminopyridin	2-Phenyl-4-(2-pyridylamin)-chinazolin
4-Aminomethylpyridin	2-Phenyl-4-(2-(4-pyridyl)methylamino)-chinazolin
3-Aminomethylpyridin	2-Phenyl-4-(2-(3-pyridyl)methylamino)-chinazolin
2-Aminomethylpyridin	2-Phenyl-4-(2-(2-pyridyl)methylamino)-chinazolin

Beispiel 2

Synthese von 4-(4-Pyridylamino)-2-(4-chlorphenyl)chinazolin

[0085] Dieses Beispiel veranschaulicht Reaktionsschema 2.

A. 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)chinazolin: 4-Hydroxy-2-(4-chlorphenyl)chinazolin, 1 Äquivalent, wurde in Chloroform suspendiert und mit 12 Äquivalenten Thionylchlorid in der Gegenwart einer katalytischen Menge von Dimethylformamid unter Rückfluß für 4 Stunden behandelt. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde ein Feststoff erhalten, der durch Dünnschichtchromatographie und EIMS analysiert und als 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)chinazolin gefunden wurde.

B. 4-(4-Pyridylamino)-2-(4-chlorphenyl)chinazolin: 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)chinazolin, 1 Äquivalent, wurde mit 1 Äquivalent 4-Aminopyridin und 1 Äquivalent Kaliumcarbonat in Dimethylformamid (DMF) unter Rückfluß für 4 Stunden wie in Beispiel 1 beschrieben behandelt. Die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet und das Produkt durch EIMS bestätigt.

Beispiel 3

Synthese von 4-(4-Pyridylamino)-2-(4-fluorphenyl)chinazolin

[0086] Dieses Beispiel veranschaulicht Reaktionsschema 3.

A. 4-Fluorbenzoylanthranilamid: Anthranilamid, 1 Äquivalent, wurde in Chloroform/Pyridin (1:1) aufgelöst und mit 4-Fluorbenzoylchlorid, 1,1 Äquivalent, für 1 Stunde bei Raumtemperatur behandelt. Die Reaktion wurde unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N wäßrigem Natriumcarbonat, 10 %iger wäßriger Salzsäure, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration der Ethylacetatschicht ergab einen weißen Feststoff, der als homogen durch Dünnschichtchromatographie (TLC) gefunden und durch EIMS bestätigt wurde.

B. 4-Hydroxy-2-(4-fluorphenyl)chinazolin: 4-Fluorbenzoylanthranilamid, aus Absatz A, 1 Äquivalent, wurde in Ethanol aufgelöst und hierzu 10 N wäßriges Natriumhydroxid, 3,0 Äquivalente, zugegeben und die resul-

tierende Lösung unter Rückfluß für 3 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in einem Überschuß von Wasser aufgelöst und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Ein weißer Niederschlag bildete sich bei der Ansäuerung. Dieser Niederschlag wurde filtriert und extensiv mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde dann unter hohem Vakuum in der Gegenwart eines Trocknungsmittels getrocknet. Der Feststoff wurde durch TLC als homogen gefunden und das Produkt durch EIMS bestätigt.

C. 4-Chlor-2-(4-fluorphenyl)chinazolin: 4-Hydroxy-2-(4-fluorphenyl)chinazolin, aus Absatz B, 1 Äquivalent, wurde in Chloroform suspendiert und mit 12 Äquivalenten Thionylchlorid in der Gegenwart einer katalytischen Menge an Dimethylformamid unter Rückfluß für 4 Stunden behandelt. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde ein Feststoff erhalten, der durch TLC analysiert wurde. EIMS bestätigte das gewünschte Produkt.

D. 4-(4-Pyridylamino)-2-(4-fluorphenyl)chinazolin: 4-Chlor-2-(4-fluorphenyl)chinazolin aus Absatz C wurde wie in Beispiel 1 umgesetzt, um die Titelverbindung zu erhalten.

Beispiel 4

Synthese von 2-Phenyl-4-(3-methoxyaniliny)chinazolin

[0087] 4-Chlor-2-phenylchinazolin, 2 Äquivalente, 3-Methoxyaniliny, 2 Äquivalente, und Kaliumcarbonat, 2 Äquivalente, wurden in 10 ml Isopropanol gelöst und für 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Das gebildete ausgefällte Produkt wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Eine Umkristallisation aus Methanol lieferte das Produkt als einen weißen Feststoff, der durch Dünnschichtchromatographie (TLC) als homogen gefunden und durch EIMS bestätigt wurde.

Beispiel 5

Synthese von 4-(4-Methoxybenzyl-4-pyridylamino)-2-phenylchinazolin

[0088] 4-(4-Pyridylamino)-2-phenylchinazolin, 1 Äquivalent, wurde in Aceton von Reagenzqualität gelöst, und hierzu wurden 5 Äquivalente Kaliumhydroxid und 1,5 Äquivalente 4-Methoxybenzylchlorid zugegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff für 4 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung konzentriert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, um ein Öl zu ergeben. Dieses Rohmaterial wurde in Ethylacetat gelöst und wie in Beispiel 1 chromatographiert. EIMS bestätigte das Produkt.

Beispiel 6

Hergestellte Verbindungen der Erfindung

[0089] Die in Tabelle 2 unten gezeigten Verbindungen sind unter Verwendung der Reaktionsschemata und der hierin dargelegten beispielhaften Vorgehensweisen hergestellt worden. In den Verbindungen der Tabelle 2 sind Z^5 - Z^8 CH und ist Z^3 N; d. h. es sind alles Chinazolinderivate per se. Die Tabelle führt daher die Ausführungsformen von L, Ar und R^3 auf.

Tabelle 2			
Verbindungs-Nr.	L	Ar'	R ³
1	NH	4-Pyridyl	2-Chlorphenyl
2	NH	4-Pyridyl	2,6-Dichlorphenyl
3	NH	4-Pyridyl	2-Methylphenyl
4	NH	4-Pyridyl	2-Bromphenyl
5	NH	4-Pyridyl	2-Fluorphenyl
6	NH	4-Pyridyl	2,6-Difluorphenyl
7	NH	4-Pyridyl	Phenyl
8	NH	4-Pyridyl	4-Fluorphenyl
9	NH	4-Pyridyl	4-Methoxyphenyl
10	NH	4-Pyridyl	3-Fluorphenyl
11*	N*	4-Pyridyl	Phenyl
12↑	N↑	4-Pyridyl	Phenyl
13	NHCH ₂	4-Pyridyl	Phenyl
14	NHCH ₂	4-Pyridyl	4-Chlorphenyl
15	NH	3-Pyridyl	Phenyl
16	NHCH ₂	2-Pyridyl	Phenyl
17	NHCH ₂	3-Pyridyl	Phenyl
18	NHCH ₂	2-Pyridyl	Phenyl
19	NHCH ₂ CH ₂	2-Pyridyl	Phenyl

Tabelle 2

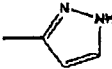
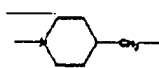
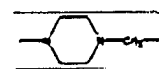

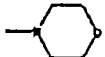
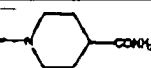
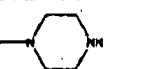
Verbindungs-Nr.	L	Ar'	R ³
20	NH	6-Pyrimidinyl	Phenyl
21	NH	2-Pyrimidinyl	Phenyl
22	NH	Phenyl	Phenyl
23	NHCH ₂	Phenyl	3-Chlorphenyl
24	NH	3-Hydroxyphenyl	Phenyl
25	NH	2-Hydroxyphenyl	Phenyl
26	NH	4-Hydroxyphenyl	Phenyl
27	NH	4-Indolyl	Phenyl
28	NH	5-Indolyl	Phenyl
29	NH	4-Methoxyphenyl	Phenyl
30	NH	3-Methoxyphenyl	Phenyl
31	NH	2-Methoxyphenyl	Phenyl
32	NH	4-(2-Hydroxyethyl)phenyl	Phenyl
33	NH	3-Cyanophenyl	Phenyl
34	NHCH ₂	2,5-Difluorphenyl	Phenyl
35	NH	4-(2-Butyl)phenyl	Phenyl
36	NHCH ₂	4-Dimethylaminophenyl	Phenyl
37	NH	4-Pyridyl	Cyclopentyl
38	NH	2-Pyridyl	Phenyl
39	NHCH ₂	3-Pyridyl	Phenyl
40	NH	4-Pyrimidyl	Phenyl
41↑	N↑	4-Pyridyl	Phenyl
42	NH	p-Aminomethylphenyl	Phenyl
43	NHCH ₂	4-Aminophenyl	Phenyl
44	NH	4-Pyridyl	3-Chlorphenyl
45	NH	Phenyl	4-Pyridyl
46	NH		Phenyl
47	NH	4-Pyridyl	t-Butyl
48	NH	2-Benzylamino-3-pyridyl	Phenyl

Tabelle 2			
Verbindungs-Nr.	L	Ar'	R ³
49	NH	2-Benzylamino-4-pyridyl	Phenyl
50	NH	3-Benzoyloxyphenyl	Phenyl
51	NH	4-Pyridyl	3-Aminophenyl
52	NH	4-Pyridyl	4-Pyridyl
53	NH	4-Pyridyl	2-Naphthyl
54		4-Pyridyl	Phenyl
55		Phenyl	Phenyl
56		2-Pyridyl	Phenyl
57	NHCH ₂ CH ₂		Phenyl
58	nicht vorhanden		Phenyl
59	nicht vorhanden		Phenyl
60	NH	4-Pyridyl	Cyclopropyl
61	NH	4-Pyridyl	2-Trifluormethylphenyl
62	NH	4-Aminophenyl	Phenyl
63	NH	4-Pyridyl	Cyclohexyl
64	NH	3-Methoxyphenyl	2-Fluorphenyl
65	NH	4-Methoxyphenyl	2-Fluorphenyl
66	NH	4-Pyrimidinyl	2-Fluorphenyl
67	NH	3-Amino-4-pyridyl	Phenyl
68	NH	4-Pyridyl	2-Benzylaminophenyl
69	NH	2-Benzylaminophenyl	Phenyl
70	NH	2-Benzylaminophenyl	4-Cyanophenyl
71	NH	3'-Cyano-2-benzylaminophenyl	Phenyl

*R¹ = 2-Propyl†TR¹ = 4-Methoxyphenyl‡IR¹ = 4-Methoxybenzyl

[0090] Verbindungen 1–37 in Tabelle 2 sind in bezug auf ihre prozentuale Inhibierung von p38- α -Aktivität in der Gegenwart von 15 μ M Konzentration (siehe Beispiel 7) untersucht worden. Die prozentuale Inhibierung für all diese Verbindungen ist meßbar, und sie ist für einige Verbindungen so hoch wie 100 %.

[0091] Die Verbindungen in Tabelle 3 enthalten Modifikationen des Chinazolinkerns, wie es gezeigt ist. Diese Verbindungen sind hergestellt und getestet worden bezüglich ihrer Fähigkeit, TGF- β und/oder p38- α -Kinase

zu inhibieren. All diese Verbindungen in Tabelle 3 sind Ausführungsformen der Formel (1), wobei Z^3 N ist und Z^6 und Z^7 CH darstellen. In allen Fällen ist der Verknüpf, L, vorhanden und ist NH.

Tabelle 3				
Verbindungs-Nr.	Z^5	Z^3	Ar'	R^3
72	CH	N	4-Pyridyl	2-Fluorphenyl
73	CH	N	4-Pyridyl	2-Chlorphenyl
74	CH	N	4-Pyridyl	Phenyl
75	N	N	4-Pyridyl	Phenyl
76	N	CH	4-Pyridyl	Phenyl

[0092] Zusätzliche Verbindungen wurden hergestellt, in denen Ring A CR^2 an Z^6 oder Z^7 enthält, wo R^2 nicht H ist. Diese Verbindungen, die alle Chinazolinderivate sind, in denen L NH ist und Ar' 4-Pyridyl ist, sind in Tabelle 4 gezeigt. In Tabelle 4 wurde die prozentuale Inhibierung bei 15 μ M Verbindung (oder bei 1 μ M Verbindung, wie gezeigt) gemessen. Siehe Beispiel 7. Inhibierungen oberhalb von 90 % wurden beobachtet.

Tabelle 4		
Verbindungs-Nr.	R^3	CR^2 wie erwähnt
77	2-Chlorphenyl	6,7-Dimethoxy
78	2-Fluorphenyl	6-Nitro
79	2-Fluorphenyl	6-Amino
80**	2-Fluorphenyl	7-Amino
81**	2-Fluorphenyl	6-(3-Methoxybenzylamino)
82**	2-Fluorphenyl	6-(4-Methoxybenzylamino)
83	2-Fluorphenyl	6-(2-Isobutylamino)
84	2-Fluorphenyl	6-(4-Methylmercaptobenzylamino)
85	2-Fluorphenyl	6-(4-Methoxybenzoylamino)
86	4-Fluorphenyl	7-Amino
87	4-Fluorphenyl	7-(3-Methoxybenzylamino)

**Getestet bei 1 μ M

Beispiel 7

Untersuchung für p38-Kinase-Inhibierung

[0093] Die zu testenden Verbindungen wurden in DMSO solubilisiert und in Wasser auf die gewünschten Konzentrationen verdünnt. Die p38-Kinase wurde auf 10 μ g/ml in einem Puffer enthaltend 20 mM MOPS, pH 7,0, 35 mM beta-Glycerolphosphat, 2 mg/ml Gelatine, 0,5 mM EGTA und 4 mM DTT verdünnt.

[0094] Die Reaktion wurde durchgeführt durch Mischen von 20 µl Testverbindung mit 10 µl eines Substratcocktails enthaltend 500 µg/ml Peptidsubstrat und 0,2 mM ATP (+200 µCi/ml gamma-32P-ATP) in einem 4x-Untersuchungspuffer. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µl p38-Kinase initiiert. Endgültige Untersuchungsbedingungen waren 25 mM MOPS, pH 7,0, 26,25 mM beta-Glycerolphosphat, 80 mM KCl, 22 mM MgCl₂, 3 mM MgSO₄, 1 mg/ml Gelatine, 0,625 mM EGTA, 1 mM DTT, 125 µg/ml Peptidsubstrat, 50 µM ATP und 2,5 µg/ml Enzym. Nach einer 40-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von 10 µl pro Reaktion von 0,25 M Phosphorsäure gestoppt.

[0095] Ein Teil der Reaktion wurde auf eine Scheibe eines P81-Phosphocellulosepapiers aufgetüpfelt, die Filter wurden für 2 Minuten getrocknet und dann 4 × in 75 mM H₃PO₄ gewaschen. Die Filter wurden kurz in 95 % Ethanol gespült, getrocknet, dann in Szintillationsvials mit flüssigen Szintillationscocktail angeordnet.

[0096] Alternativ wird das Substrat vorangehend biotinyliert und die resultierenden Reaktionen auf SAM²TM-Streptavidinfilterquadranten (Promega) aufgetüpfelt. Die Filter wurden 4 × in 2M NaCl, 4 × in 2M NaCl mit 1 % Phosphorsäure, 2 × in Wasser und kurz in 95 % Ethanol gewaschen. Die Filterquadrate wurden getrocknet und in Szintillationsvials mit flüssigem Szintillationscocktail angeordnet.

[0097] Integrierte Zählungen werden auf einem Szintillationszähler bestimmt. Relative Enzymaktivität wird berechnet durch Subtraktion von Hintergrundzählungen (Zählungen gemessen in der Abwesenheit eines Enzyms) aus jedem Ergebnis und Vergleichen der resultierenden Zählungen mit solchen, die in der Abwesenheit von Inhibitor erhalten werden.

[0098] IC₅₀-Werte wurden mit Kurvenanpassungsauftragungen, erhältlich mit üblichen Softwarepaketen, bestimmt. Ungefähre IC₅₀-Werte wurden unter Verwendung der Formel

$$IC_{50} \text{ (ungefähr)} = A \times i / (1 - A)$$

wo A = fraktionelle Aktivität und i = gesamte Inhibitorkonzentration ist, berechnet.

[0099] Die Verbindungen in Tabelle 5 weisen IC₅₀ im Bereich von 0,1–1,5 µM vs p38-α auf:

Tabelle 5	
Verbindungs-Nr.	Verbindungsname
16	2-Phenyl-4-(4-pyridylmethylamino)-chinazolin
7	2-Phenyl-4-(4-pyridylamino)-chinazolin
8	2-(4-Fluorphenyl)-(4-pyridylamino)-chinazolin
1	2-(2-Chlorphenyl)-(4-pyridylamino)-chinazolin
30	2-Phenyl-4-(3-methoxyaniliny)-chinazolin
5	2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin
4	2-(2-Bromphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin
3	2-(2-Methylphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin
79	2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-aminochinazolin

[0100] Verbindungen 5 und 7 wurden bezüglich ihrer Spezifität für p38 durch Untersuchung ihrer Fähigkeit, andere Kinasen zu inhibieren, getestet. Diese Verbindungen wurden bei 50 µM getestet und waren bei 250 µM in 5 % DMSO/95 % Wasser löslich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6
IC₅₀ (ungefähr) - µM

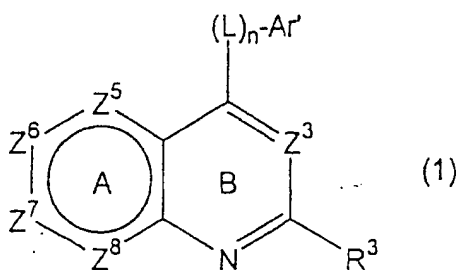
Verbindung	p38-γ	JNK1	PKA	PKC	DNA-dep PK (PKD)	cck2	EGF-R
5	227	167	>250	>100	120	245	4,2
7	>300	>300	310	>500	240	>500	34

[0101] In Tabelle 6 ist Verbindung 5 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin, und Verbindung 7 ist 2-Phenyl-4-(4-pyridylamino)-chinazolin.

[0102] Wie in Tabelle 6 erkannt wird, sind diese Verbindungen für p38-α hoch spezifisch. Zusätzlich wurden diese Verbindungen in bezug auf p38-β untersucht und ergaben kurvenangepaßte Werte von IC₅₀ wie folgt: Verbindung 5: 0,928 µM; Verbindung 7: 3,65 µM.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



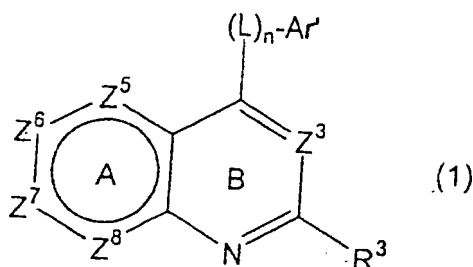
wobei R³ eine substituierte oder unsubstituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit umfasst; jedes Z CR² oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring A nicht N sein können; jedes R² unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z⁶ und Z⁷ beide CR² sind, die R²-Gruppen nicht beide Methoxy sind,

L ein Verknüpfers der Formel S(CR²)_m, -NR¹SO₂-(CR²)_l, NR¹(CR²)_m, NR¹CO(CR²)_l oder OCO(CR²)_l ist, wobei l 0–3 ist und m 0–4 ist, wobei R¹ H, Acyl, Alkyl, Arylacyl oder Arylalkyl ist, wobei die Aryleinheit substituiert oder mit 1–3 Gruppen substituiert sein kann, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38-α-Aktivität und/oder TGF-β-Aktivität zu inhibieren;

n 1 ist; und

Ar' eine monocyclische oder kondensierte aromatische oder heteroaromatische Einheit ist, die optional mit 1–3 Substituenten substituiert ist, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38-α-Aktivität und/oder TGF-β-Aktivität zu inhibieren, wobei 2 besagter Substituenten einen 5–7-gliedrigen, cyclischen, optional heterocyclischen, aliphatischen Ring bilden können; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

2. Verbindung der Formel:



wobei R³ eine substituierte oder unsubstituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit umfasst; jedes Z CR² oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte

Z-Positionen in Ring A nicht N sein können;

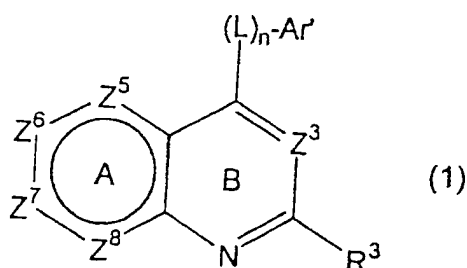
jedes R^2 unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppen nicht beide Methoxy sind,

L ein Verknüpfers der Formel $S(CR^2_2)_m$, $-NR^1SO_2(CR^2_2)_l$, $NR^1(CH^2_2)_m$, $NR^0CO(CR^2_2)_l$ oder $OCO(CR^2_2)_l$ ist, wobei l 0–3 ist und m 0–4 ist, wobei R^1 H, Acyl, Alkyl, Arylacyl oder Arylalkyl ist, wobei die Aryleinheit unsubstituiert oder substituiert sein kann mit 1–3 Gruppen, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;

n 1 ist; und

Ar' ein monocyclisches oder ringkondensiertes, aromatisches oder heteroaromatisches System ist, das optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

3. Verbindung der Formel:



wobei R^3 eine, unsubstituierte oder substituierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit ist;

jedes Z CR^2 oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring nicht N sein können;

jedes R^2 unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z^6 und Z^7 beide CR^2 sind, die R^2 -Gruppe nicht beide Methoxy sind,

L ein Verknüpfers ist;

n 0 oder 1 ist; und

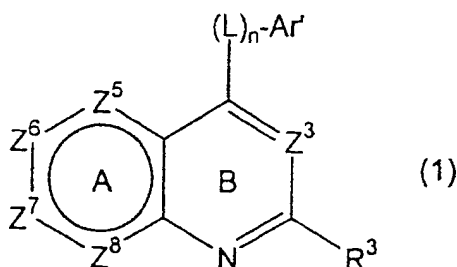
Ar' eine monocyclische oder ringkondensierte, aromatische oder heteroaromatische Einheit ist, die optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R^3 eine aromatische oder heteroaromatische Einheit ist, die unsubstituiert oder mit 1–3 Substituenten substituiert ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei die Substituenten unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, - SO_2R , -OCOR, -NRCOR, - $NRCONR_2$, - NR_2COOR , -NRSOR, - NR_2SO_2R , - ONR_2 , RCO, - $COOR$, SO_3R , - $CONR_2$, SO_2NR_2 , CN, CF_3 und NO_2 , wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–6C) ist und in Bezug auf beliebige Aryl- oder Heteroaryleinheit die Gruppe ferner Alkyl (1–6C) einschließt.

6. Verbindung der Formel:



wobei R^3 ein nicht störender Substituent ist;

jedes Z CR^2 oder N ist, wobei nicht mehr als zwei Z-Positionen in Ring A N sind, und wobei zwei benachbarte Z-Positionen in Ring A nicht N sein können;

jedes R² unabhängig ein H, Halogen oder ein Kohlenwasserstoffrest (1–20C) enthaltend 0–5 Heteroatome ausgewählt aus O, S und N ist, vorausgesetzt, daß, wo Z⁶ und Z⁷ beide CR² sind, die R²-Gruppen nicht beide Methoxy sind.

L ein Verknüpfers ist.

n 0 oder 1 ist:

Ar' der Rest einer cyclischen aliphatischen, cyclischen heteroaliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Einheit ist, die optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die die Fähigkeit der Verbindung qualitativ intakt belassen, p38- α -Aktivität und/oder TGF- β -Aktivität zu inhibieren, wobei Z⁶ und Z⁷ CR² sind und wenigstens eines von Z⁵ und Z⁸ N ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

7. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 6, wobei die Substituenten am substituierten Ar' unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus optional substituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Alkylaryl, Aroyl, N-Aryl, NH-Alkylaryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCONR₂, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1-4C) ist, und wobei jede Aryl- oder Aroylgruppen am Substituenten ferner substituiert sein können mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogen, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCONR₂, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1-4C) ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei Ar' Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 4-Pyrimidyl, Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl ist, die alle optional substituiert sein können.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei jedes R^2 unabhängig H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Acyl oder Heteroformen derselben ist, oder Aryl, Arylalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl ist, jeweils unsubstituiert oder mit 1–3 Substituenten substituiert, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Alkylaryl, Aroyl, N-Aryl, NH-Alkylaryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, - SO_2R , -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR-, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist, und wobei jegliche Aryl- oder Aroylgruppen am Substituenten ferner substituiert sein können mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogen, OR, NR_2 , SR, -SOR, - SO_2R , -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist, oder

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, NRSOR, NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, NRSOR, NRSO₂R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1-4C) ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei die Substituenten am R² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus R⁴, Halogen, OR⁴, NR⁴₂, SR⁴, -OOCR⁴, -NROCR⁴, -COOR⁴, R⁴CO, -CONR⁴₂, -SO₂NR⁴₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R⁴ unabhängig H oder optional substituiertes Alkyl (1-6C) oder optional substituiertes Arylalkyl (7-12C) ist und wobei zwei R⁴ oder zwei Substituenten an dem Alkyl oder Arylalkyl zusammengenommen einen kondensierten aliphatischen Ring mit 5-7 Gliedern bilden können.

11. Verbindung nach Anspruch 3 oder 6, wobei L $S(CR^2_m)_m$, $-NR^1SO^2(CR^2_l)_l$, $SO_2(CR^2_m)_m$, $SO_2NR^1(CR^2_l)_l$, $NR^1(CR^2_m)_m$, $NR^1CO(CR^2_l)_l$, $O(CR^2_m)_m$ oder $OCO(CR^2_l)_l$ ist,

R¹ H, Alkyl oder Arylalkyl ist, wobei die Aryleinheit mit 1–3 Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Alkylaryl, Aroyl, N-Aryl, NH-Alkylaryl, NH-Aroyl, Halogen, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, -SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1–4C) ist;

und wobei jegliche Aryl- oder Aroylgruppen am Substituenten ferner substituiert sein können mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Halogen, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ und NO₂, wobei jedes R unabhängig H oder Alkyl (1-4C) ist; und

R^2 wie in Anspruch 9 definiert ist.

12. Verbindung nach den Ansprüchen 1, 2 oder 3, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

2-Phenyl-4-(4-pyridylamino)-chinazolin:

2-(2-Bromophenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin:

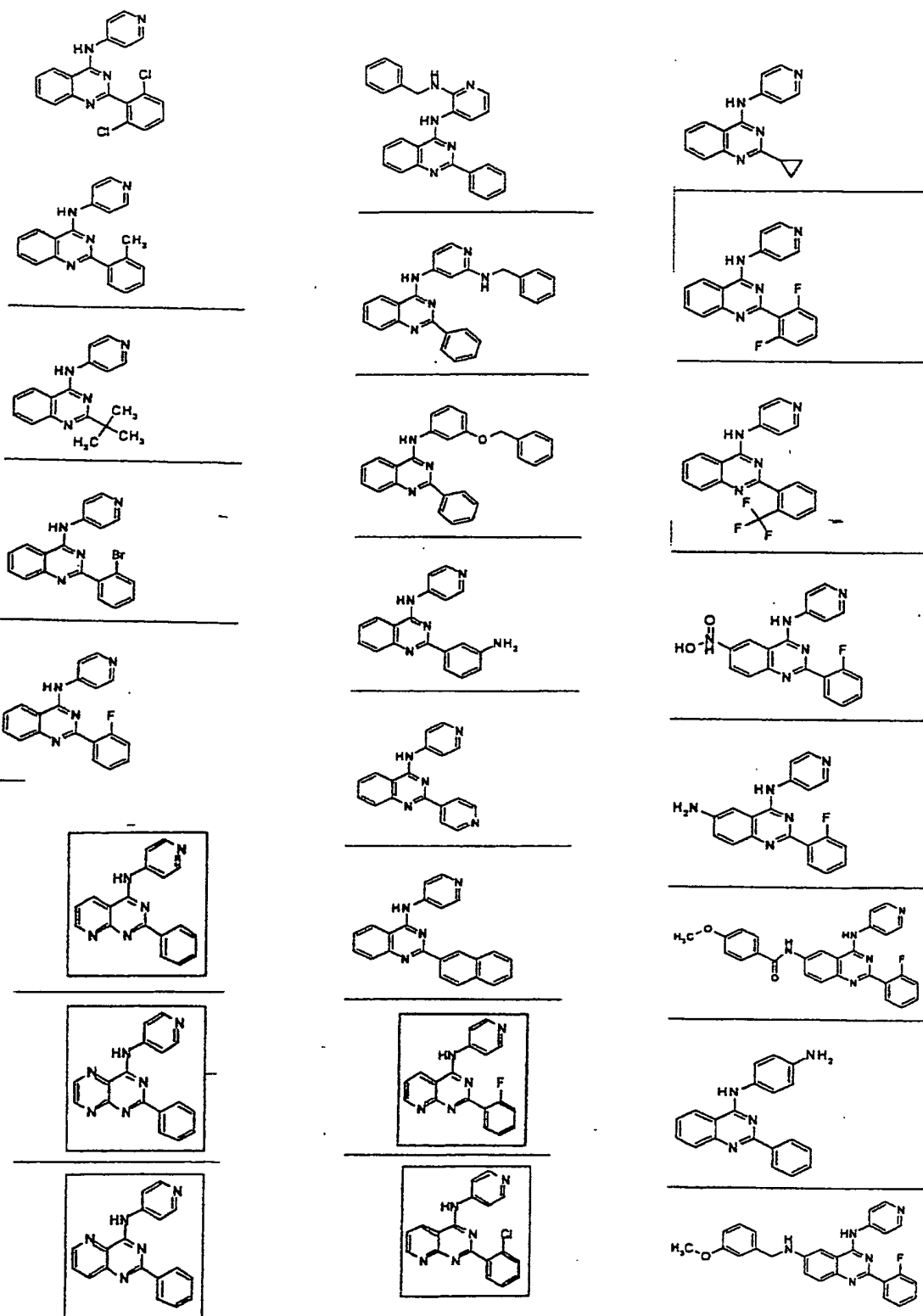
2-(2-Chlorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(2-Methylphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(3-Methoxyanilyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(2,6-Dichlorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(2,6-Dibromphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(2,6-Difluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-chinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-nitrochinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-aminochinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-7-aminochinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(3-methoxybenzylamino)-chinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(4-methoxybenzylamino)-chinazolin;
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(2-isobutylamino)-chinazolin; und
 2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-pyridylamino)-6-(4-methylmercaptobenzylamino)-chinazolin.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 in Beimischung mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Arzneistoffträger umfasst.

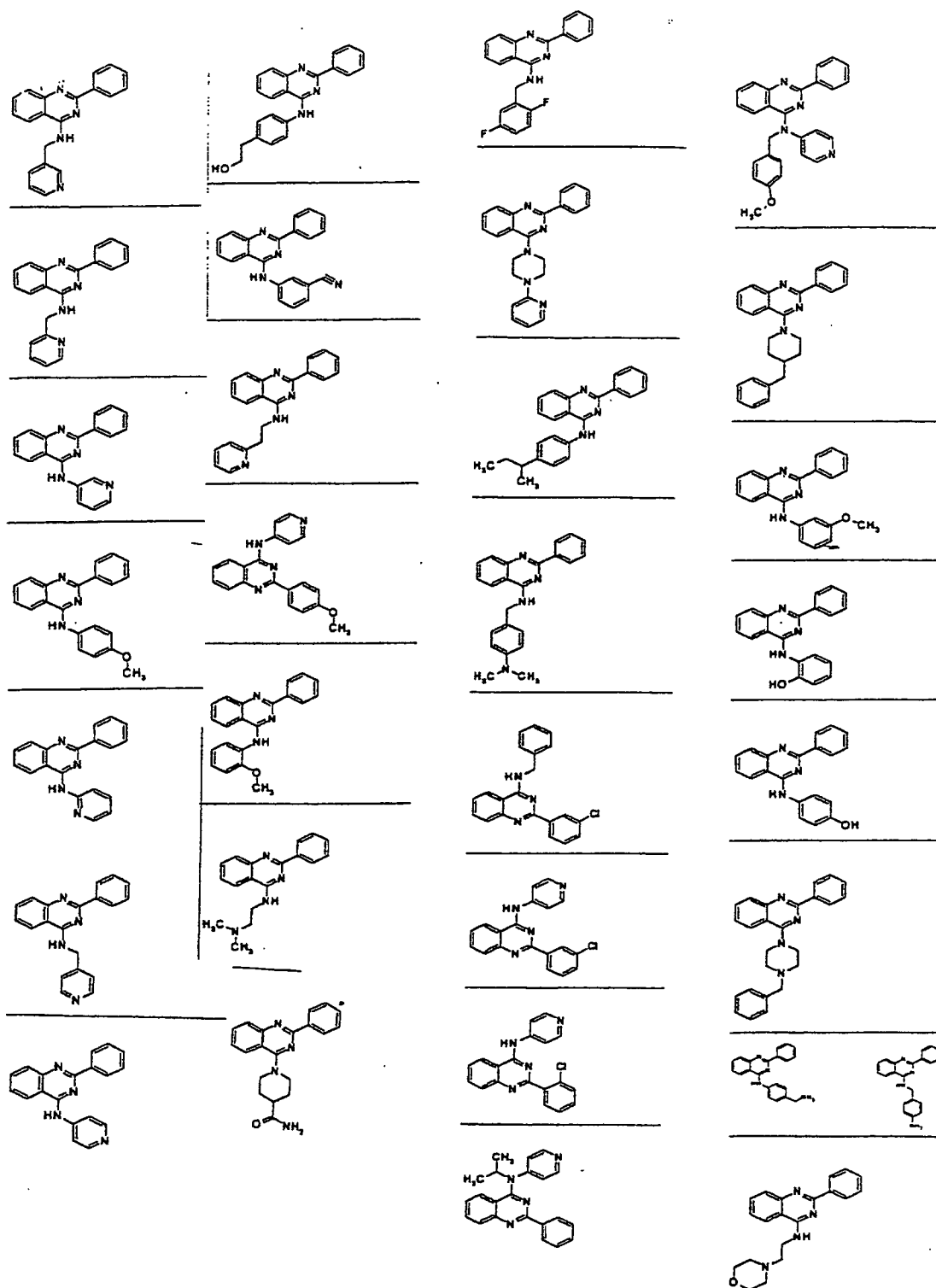
14. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung von kongestivem Herzfehler, Kardiomyopathie, Myokarditis, Vaskulitis, vaskulärer Restenose, valvulärer Erkrankung, Zuständen, die mit Herz-Lungen-Bypass verbunden sind, Herzarterienbypass, Transplantaten oder Gefäßtransplantaten, Kachexie, die Krebs zugeschrieben wird, Infektion oder Autoimmunerkrankung, Herzhypertrophie, Ischämie, Umweltstress aus Oxidationsverletzung oder Hypoosmolarität, multiple Sklerose, Rheumatoidarthritis, Rheumatoidpondylitis, Osteoarthritis, Gichtarthritis, anderen arthritischen Zuständen, Sepsis, septischem Schock, endotoxischem Schock, Gram-negativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Asthma, posttraumatischer Lungeninsuffizienz, Schlaganfall, Reperusionsverletzung, CNS-Verletzung, Psoriasis, Restenose, Zerebralmalaria, chronischer Lungenentzündungserkrankung, Silikose, Lungensarkose, Knochenresorptionserkrankung, Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion, Crohn-Krankheit, Colitis ulcerosa, Pyreze, Glomerulonephritis, diabetischer Nephropathie, renaler interstitieller Fibrose, renaler Fibrose bei Transplantatpatienten empfangend Cyclosporin, HIV-verbundener Nephropathie, progressiver systemischer Sklerose, Polymyositis, Sklerodermie, Dermatomyositis, eosinophiler Fascitis, Morphea, Raynaud-Syndrom, Fibrose, die mit posttraumatischer Lungeninsuffizienz verbunden ist, idiopathischer Lungenfibrose, interstitieller Lungenfibrose, Herzfibrose, Keloidbildung, hypertropher Narbenbildung, systemischem Lupus erythematodes, Sklerodermie, Rheumatoidarthritis, Netzhautablösung, Katarakten, Glaukom, exzessiver Narbenbildung, CNS-Verletzung, Alzheimerkrankheit, Parkinsonkrankheit, Myelofibrose, Gewebeverdickung, nasaler Polypoid, einem Polypen, Leberzirrhose oder Osteoporose.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

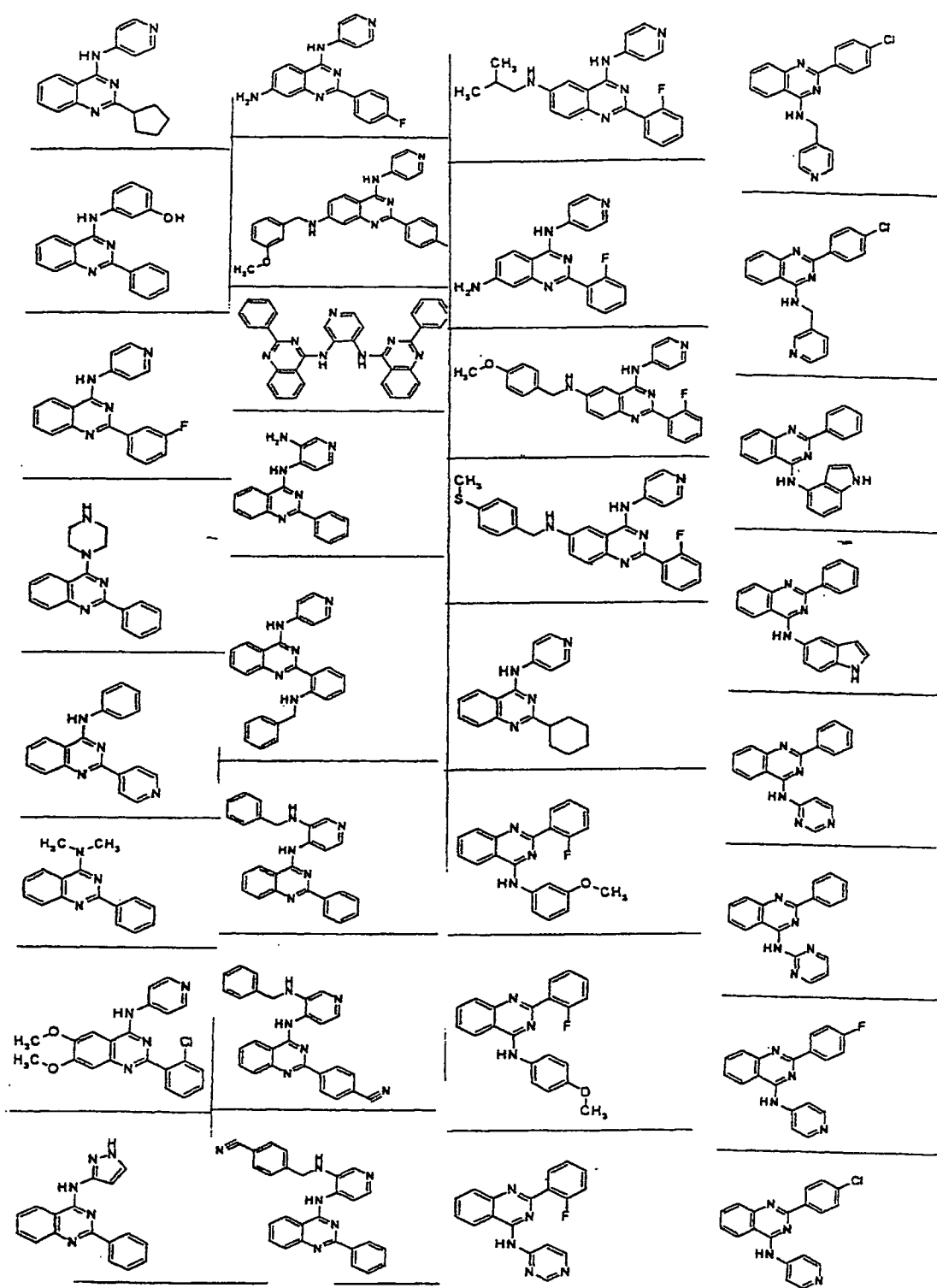
Anhängende Zeichnungen



Figur 1A



Figur 1B



Figur 1c