**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

| (51) Internationale Patentklassifikation 6 : | | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/32460** |
|---|---|---|
| **C07D 239/94, A61K 31/505** | **A1** | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Juli 1999 (01.07.99) |

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08097

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Dezember 1998 (11.12.98)

(30) Prioritätsdaten:
197 56 388.0 18. Dezember 1997 (18.12.97) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D–65929 Frankfurt am Main (DE).

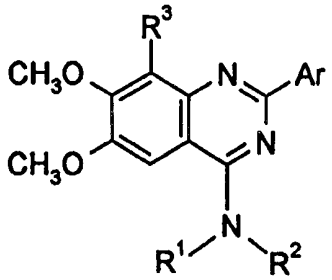
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: SCHINDLER, Ursula [DE/DE]; Robert–Stolz–Strasse 56, D–65812 Bad Soden (DE). SCHINDLER, Peter [DE/DE]; Robert–Scholz–Strasse 56, D–65812 Bad Soden (DE). SCHÖNAFINGER, Karl [IT/DE]; Holunderweg 8, D–63755 Alzenau (DE). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; Erlenweg 22, D–65835 Liederbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
*Mit internationalem Recherchenbericht.*

(54) Title: SUBSTITUTED 2–ARYL–4–AMINO–CHINAZOLINES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2–ARYL–4–AMINO–CHINAZOLINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract

The invention relates to inventive compounds of formula (I), wherein $R^1$, $R^2$, $R^3$ and Ar have the meanings cited in the claims. The inventive compounds are suitable for use in the production of medicaments, e.g. for prophylaxis and therapy of cardiovasular diseases such as hypertension, angina pectoris, heart failure, thromboses or arteriosclerosis. The compounds of formula (I) have a capacity for modulating endogenic production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for therapy and prophylaxis of pathological conditions linked to cGMP metabolism disorders.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), in der $R^1$, $R^2$, $R^3$ und Ar die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zum Beispiel zur Prophylaxe und Therapie von Herz–Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel (I) haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP–Haushalt verbunden sind.

*LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

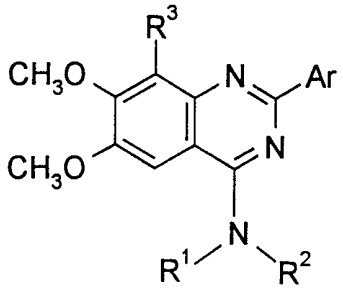
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **AL** | Albanien | **ES** | Spanien | **LS** | Lesotho | **SI** | Slowenien |
| **AM** | Armenien | **FI** | Finnland | **LT** | Litauen | **SK** | Slowakei |
| **AT** | Österreich | **FR** | Frankreich | **LU** | Luxemburg | **SN** | Senegal |
| **AU** | Australien | **GA** | Gabun | **LV** | Lettland | **SZ** | Swasiland |
| **AZ** | Aserbaidschan | **GB** | Vereinigtes Königreich | **MC** | Monaco | **TD** | Tschad |
| **BA** | Bosnien-Herzegowina | **GE** | Georgien | **MD** | Republik Moldau | **TG** | Togo |
| **BB** | Barbados | **GH** | Ghana | **MG** | Madagaskar | **TJ** | Tadschikistan |
| **BE** | Belgien | **GN** | Guinea | **MK** | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | **TM** | Turkmenistan |
| **BF** | Burkina Faso | **GR** | Griechenland | | | **TR** | Türkei |
| **BG** | Bulgarien | **HU** | Ungarn | **ML** | Mali | **TT** | Trinidad und Tobago |
| **BJ** | Benin | **IE** | Irland | **MN** | Mongolei | **UA** | Ukraine |
| **BR** | Brasilien | **IL** | Israel | **MR** | Mauretanien | **UG** | Uganda |
| **BY** | Belarus | **IS** | Island | **MW** | Malawi | **US** | Vereinigte Staaten von Amerika |
| **CA** | Kanada | **IT** | Italien | **MX** | Mexiko | | |
| **CF** | Zentralafrikanische Republik | **JP** | Japan | **NE** | Niger | **UZ** | Usbekistan |
| **CG** | Kongo | **KE** | Kenia | **NL** | Niederlande | **VN** | Vietnam |
| **CH** | Schweiz | **KG** | Kirgisistan | **NO** | Norwegen | **YU** | Jugoslawien |
| **CI** | Côte d'Ivoire | **KP** | Demokratische Volksrepublik Korea | **NZ** | Neuseeland | **ZW** | Zimbabwe |
| **CM** | Kamerun | | | **PL** | Polen | | |
| **CN** | China | **KR** | Republik Korea | **PT** | Portugal | | |
| **CU** | Kuba | **KZ** | Kasachstan | **RO** | Rumänien | | |
| **CZ** | Tschechische Republik | **LC** | St. Lucia | **RU** | Russische Föderation | | |
| **DE** | Deutschland | **LI** | Liechtenstein | **SD** | Sudan | | |
| **DK** | Dänemark | **LK** | Sri Lanka | **SE** | Schweden | | |
| **EE** | Estland | **LR** | Liberia | **SG** | Singapur | | |

Beschreibung

Substituierte 2-Aryl-4-amino-chinazoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

die sich zur Herstellung von Arzneimitteln zum Beispiel zur Prophylaxe und Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose eignen. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind.

Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Vielzahl verschiedener Effekte auslöst. Beispiele sind die Glattmuskelrelaxation, die Inhibition der Plättchenaktivierung und die Hemmung von Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extra- und intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch

gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies, die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus wird die Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins, überführt das Enzym in die aktivierte Konformation. Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer $\alpha$- und einer ß-Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewerbespezifischer Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die Subtypen $\alpha_1$ und $ß_1$ werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während $ß_2$ vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanen fötalem Gehirn konnte der Subtyp $\alpha_2$ nachgewiesen werden, die als $\alpha_3$ und $ß_3$ bezeichnetem Untereinheiten wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu $\alpha_1$ und $ß_1$. Neuere Arbeiten weisen auf eine $\alpha_2$-Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer, das über $ß_1$-Cys-78 und/oder $ß_1$-His-105 gebunden und Teil des regulatorischen Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende, verminderte Aktivierung der sGC, führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung und zu vermehrter Zellproliferation und Zell-Adhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion.

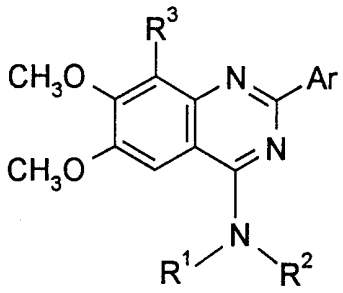
Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention dieser Krankheiten. Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie etwa Nitrate verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und der deshalb erforderlichen höheren Dosierung.

Verschiedene Chinazoline und pharmakologische Wirkungen von Chinazolinen sind bereits bekannt. 2-(p-Chlorphenyl)-4-(1-diethylamino-4-pentylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid ist ohne Angabe der Wirkstärke im Zusammenhang mit Verbindungen, die eine Antimalaria-Wirkung aufweisen, veröffentlicht worden (R.L. McKee, M.K. McKee und R.W. Bost, J. Amer. Chem. Soc 68:1902-1903 (1946)).

2-Alkyl-chinazoline sind als bronchodilatierende und hypotensive Verbindungen beschrieben worden (US-A-3 594 480). Spezielle 2-Phenyl-chinazoline, welche Nitrato-Gruppen im 4-Amino-Substituenten enthalten, wurden als antianginöse Mittel beschrieben (DE-A-2 338 669). 2-Aryl-chinazoline, die Phosphonato-Gruppen enthalten, sind außerdem als Mittel zur Behandlung von Hyperlipidämie, Hypertension und Diabetes beschrieben worden (EP-A-0 655 456).

In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zu finden, die sich zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen eignen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind, wurde nun gefunden, daß die Chinazoline der Formel I eine starke Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, und damit zur Behandlung von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel in Verbindung stehen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



I

und/oder stereoisomere Formen der Verbindungen der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$ und $R^2$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. Wasserstoff,
2. $(C_1\text{-}C_5)$-Alkyl,
3. $(C_1\text{-}C_5)$-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2. -O-$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl,
   - 3.3 -SH,
   - 3.4 -$SR^4$, worin $R^4$ $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl bedeutet,
   - 3.5 -$N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl bedeuten,
   - 3.6 -$C(O)\text{-}N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl bedeuten, oder $R^6$ und $R^7$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder Hexamethylenimin-Rest bilden,
   - 3.7 -O-$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
     - 3.7.1 -OH,
     - 3.7.2 -SH,

3.7.3 =O,

3.7.4 -COOH,

3.8 -COOH,

3.9 -C(O)-O-$R^8$, worin $R^8$ ($C_1$-$C_6$)-Alkyl bedeutet,

3.10 Phenyl,

3.11 Phenyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

3.11.1 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.11.2 -O-Phenyl,

3.11.3 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.11.4 -$NO_2$,

3.11.5 Halogen,

3.11.6 -C($R^9$)($R^{10}$)$R^{11}$, worin $R^9$, $R^{10}$ und $R^{11}$ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

3.12 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimidin, Indolizin, Indol, Indazol, Purin, Chinoxalin, Furan, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin und Pyran,

3.13 einen Rest eines in 3.12 beschriebenen Heterocyclus, der einfach, zweifach, dreifach oder vierfach substituiert ist durch

3.13.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.13.2 =O,

3.13.3 Halogen,

3.13.4 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.13.5 -$NO_2$,

4. ($C_3$-$C_7$)-Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

4.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.2 -OH,

4.3 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.4 $-NH_2$,

5. einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, Purin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indolizin, Indol, Indazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furan, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin und Pyran, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

5.1 die unter 3.1 bis 3.13 beschriebenen Reste,

5.2 $(C_1-C_6)$-Alkyl,

5.3 $(C_1-C_6)$-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin bilden, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

1. die unter 3.1 bis 3.13 beschriebenen Reste,
2. $(C_1-C_6)$-Alkyl,
3. $(C_1-C_6)$-Alkyl, das substituiert wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,

$R^3$ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. $-NO_2$,
3. $-O-(C_1-C_6)$-Alkyl,
4. $(C_1-C_6)$-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. -CN,

6. -C(O)-N($R^{12}$)$R^{13}$, worin $R^{12}$ und $R^{13}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder ($C_1$-$C_6$)-Alkyl bedeuten,

wobei das 2-(p-Chlorphenyl)-4-((1-diethylamino-4-pentyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid und das 2-(p-Chlorphenyl-4-(4-hydroxy-butyl)amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin ausgeschlossen sind.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und/oder stereoisomere Formen der Verbindungen der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$ und $R^2$ gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. Wasserstoff,
2. ($C_1$-$C_3$)-Alkyl,
3. ($C_1$-$C_3$)-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2 -O-($C_1$-$C_3$)-Alkyl,
   - 3.3 -N($R^6$)$R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder ($C_1$-$C_3$)-Alkyl bedeuten,
   - 3.4 -C(O)-N($R^6$)$R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder ($C_1$-$C_4$)-Alkyl bedeuten, oder $R^6$ und $R^7$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder Hexamethylenimin-Rest bilden,
   - 3.5 -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das einfach substituiert ist durch -OH,
   - 3.6 -COOH,
   - 3.7 -C(O)-O-$R^8$, worin $R^8$ ($C_1$-$C_4$)-Alkyl bedeutet,
   - 3.8 Phenyl,

3.9 Phenyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

3.9.1 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.9.2 -O-Phenyl,

3.9.3 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.9.4 -$NO_2$,

3.10 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Purin und Pyrimidin,

3.11 einen Rest eines in 3.10 beschriebenen Heterocyclus, der einfach, zweifach, dreifach oder vierfach substituiert ist durch

3.11.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.11.2 =O,

4. ($C_5$-$C_6$)-Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

4.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.2 -OH,

4.3 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.4 -$NH_2$,

5. einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Oxazol, Isoxazolin, Thiazol, Isothiazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

5.1 die unter 3.1 bis 3.11 beschriebenen Reste,

5.2 ($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

5.3 ($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.11 beschrieben

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol,

Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin bilden, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. die unter 3.1 bis 3.11 beschriebenen Reste,
2. $(C_1$-$C_4)$-Alkyl,
3. $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.11 beschrieben,

$R^3$ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. $-NO_2$,
3. $-O-(C_1$-$C_3)$-Alkyl,
4. $(C_1$-$C_2)$-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. $-C(O)-NH_2$.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und/oder stereoisomere Formen der Verbindungen der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$ und $R^2$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. Wasserstoff,
2. $(C_1$-$C_3)$-Alkyl,
3. $(C_1$-$C_3)$-Alkyl, das einfach oder zweifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2 $-O-CH_3$,
   - 3.3 $-N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1$-$C_3)$-Alkyl bedeuten,

3.4 -O-($C_1$-$C_2$)-Alkyl, das einfach oder zweifach substituiert ist durch -OH,

3.5 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin und Pyridin,

4. ($C_5$-$C_6$)-Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

4.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.2 -OH,

4.3 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.4 $-NH_2$,

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinrest bilden, der unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

1. $-CH_2$-Phenyl,
2. $-CH_2$-C(O)-Morpholino,
3. $-CH_2$-C(O)-$NH_2$,
4. ($C_1$-$C_3$)-Alkyl, das einfach substituiert ist durch -OH,
5. Methyl oder Ethyl,
6. $-CH_2$-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$,

$R^3$ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. $-NO_2$,
3. -O-($C_1$-$C_3$)-Alkyl,
4. ($C_1$-$C_2$)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. -C(O)-$NH_2$.

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und/oder stereoisomere Formen der Verbindungen der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, worin einer oder beide der Reste $R^1$ und $R^2$ für unsubstituierte oder

substituierte Cycloalkylreste stehen. Beispielsweise kann einer der Reste $R^1$ und $R^2$ für einen unsubstituierten oder substituierten Cycloalkylrest stehen und der andere der Reste $R^1$ und $R^2$ eine andere Bedeutung haben, zum Beispiel Wasserstoff oder Alkyl, oder beide Reste $R^1$ und $R^2$ können für Cycloalkyl stehen. Bevorzugte Cycloalkylreste in derartigen Verbindungen sind unsubstituierte Cycloalkylreste und substituierte Cycloalkylreste, die einen, zwei oder drei Substituenten, insbesondere einen oder zwei Substituenten, tragen. Bevorzugte Substituenten in derartigen substituierten Cycloalkylresten sind Alkylgruppen und Hydroxygruppen, insbesondere Hydroxygruppen. Ganz besonders bevorzugt sind als substituierte Cycloalkylreste solche Cycloalkylreste, die eine Hydroxygruppe als Substituenten tragen. Cycloalkylreste in derartigen bevorzugten Verbindungen der Formel I sind bevorzugt Cyclopentylreste und Cyclohexylreste. Speziell bevorzugte substituierte Cycloalkylreste sind in derartigen Verbindungen Hydroxycyclopentylreste und Hydroxycyclohexylreste, zum Beispiel der 4-Hydroxycyclohexylrest. Substituenten in substituierten Cycloalkylresten können sich aber in beliebigen Positionen befinden und können in beliebiger stereochemischer Anordnung vorliegen und unabhängig voneinander cis-ständig oder trans-ständig sein.

Eine spezifische Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen bilden Verbindungen der Formel I und/oder stereoisomere Formen der Verbindungen der Formel I und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I, wobei

$R^1$ und $R^2$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. ein Wasserstoffatom,
2. $(C_1\text{-}C_5)$-Alkyl,
3. $(C_1\text{-}C_5)$-Alkyl, einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2. $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl,
   - 3.3 -SH,

3.5 $-SR^4$, worin $R^4$ $(C_1-C_6)$-Alkyl bedeutet,

3.6 $-NH_2$,

3.7 $-N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder $(C_1-C_6)$-Alkyl bedeuten,

3.8 $-C(O)-NH_2$

3.9 $-C(O)-N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder $(C_1-C_6)$-Alkyl bedeuten, oder $R^6$ und $R^7$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Pyridin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder einen Hexamethylenimin-Rest bilden,

3.10 $-O-(C_1-C_6)$-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

3.10.1 -OH,

3.10.2 -SH,

3.10.3 =O oder

3.10.4 -COOH,

3.11 -COOH,

3.12 $-C(O)-O-R^8$, worin $R^8$ $(C_1-C_6)$-Alkyl bedeutet,

3.13 Phenyl,

3.14 Phenyl, worin der Phenylring einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

3.14.1 $-O-(C_1-C_4)$-Alkyl,

3.14.2 -O-Phenyl,

3.14.3 $(C_1-C_4)$-Alkyl,

3.14.4 $-NO_2$,

3.14.5 Halogen oder

3.14.6 $-C(R^9)(R^{10})R^{11}$, worin $R^9$, $R^{10}$ und $R^{11}$ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder Halogen bedeuten,

3.15 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin,

Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimidin, Indolizin, Indol, Indazol, Purin, Chinoxalin, Furan, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin oder Pyran, oder

3.16 einen Rest eines Heterocyclus wie in 3.15 beschrieben, der einfach, zweifach, dreifach oder vierfach substituiert ist durch

3.16.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.16.2 =O,

3.16.3 Halogen,

3.16.4 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl oder

3.16.5 -$NO_2$,

4. ($C_3$-$C_7$)-Cycloalkyl oder

5. einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, Purin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indolizin, Indol, Indazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furan, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin oder Pyran stehen, wobei

dieser Heterocyclusrest unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

1. die unter 3.1 bis 3.16 beschriebenen Reste,
2. ($C_1$-$C_6$)-Alkyl oder
3. ($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin,

Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin bilden, wobei

dieser Heterocyclusrest unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

1. die unter 3.1 bis 3.16 beschriebenen Reste,
2. $(C_1$-$C_6)$-Alkyl oder
3. $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, das substituiert wie unter 3.1 bis 3.16 beschrieben,

$R^3$ für ein Wasserstoffatom oder Methoxy steht und

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. $-NO_2$,
3. $-O-(C_1$-$C_6)$-Alkyl,
4. $-(C_1$-$C_6)$-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. $-C(O)-NH_2$ oder
6. $-C(O)-N(R^{12})R^{13}$, worin $R^{12}$ und $R^{13}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder $(C_1$-$C_6)$-Alkyl bedeuten.

Beispiele für substituierte Phenylreste, die für Ar stehen können, sind Halogenphenylreste, zum Beispiel Chlorphenylreste wie 3-Chlorphenyl oder 4-Chlorphenyl, Alkylphenylreste, zum Beispiel Methylphenylreste wie 3-Methylphenyl oder 4-Methylphenyl, oder Trifluormethylphenylreste, zum Beispiel 4-Trifluormethylphenyl oder 3,5-Bistrifluormethylphenyl. Eine Untergruppe von Verbindungen der Formel I wird von solchen Verbindungen gebildet, in denen der für Ar stehende Phenylrest nur einen Substituenten trägt, zum Beispiel einen Substituenten, der aus der Gruppe Halogen und $(C_1$-$C_4)$-Alkyl ausgewählt ist. Eine zweite Untergruppe wird von solchen Verbindungen der Formel I gebildet, in denen der für Ar stehende Phenylrest zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten trägt. Eine weitere Untergruppe wird von solchen Verbindungen gebildet, in denen in den Resten $R^1$ und/oder $R^2$ eine Hydroxygruppe enthalten ist. Ein Beispiel für die Gruppe $-N(R^6)R^7$ ist die Gruppe

$-NH_2$, ein Beispiel für die Gruppen $-C(O)-N(R^6)R^7$ und $-C(O)-N(R^{12})R^{13}$ ist die Gruppe $-C(O)-NH_2$.

Wenn Gruppen in Verbindungen der Formel I durch mehrere Substituenten substituiert sein können, können in allen Fällen die Substituenten alle gleich sein oder teilweise gleich sein oder alle verschieden sein. Dies gilt für die Substituenten, die spezifisch als mögliche Substituenten einer Gruppe in der Definition der Verbindungen der Formel I aufgeführt sind, und gilt auch, wenn mehrere Substituenten der gleichen Art in einer Gruppe vorhanden sind, beispielsweise mehrere Halogenatome und/oder mehrere ($C_1$-$C_4$)-Alkylreste, welch letztere dann zum Beispiel Methylgruppen und/oder Ethylgruppen und/oder Butylgruppen sein können. Soweit die resultierende Gruppe bzw. das Molekül der Formel I stabil ist und aufgrund der betreffenden Substitution keine unerwünschten Eigenschaften aufweist, können Substituenten in beliebigen Kombinationen auftreten und können sich in beliebigen Positionen in einer Gruppe befinden. Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthalten im allgemeinen aber nicht mehr als zwei Nitrogruppen im Molekül.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie substituiert sind, zum Beispiel durch einen Phenylrest oder durch Hydroxy, oder wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Octyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, insbesondere Alkylreste, die eine oder zwei Doppelbindungen oder eine oder zwei Dreifachbindungen oder eine Doppelbindung und eine Dreifachbindung enthalten. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 3-Methyl-2-butenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest.

Beispiele für Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Substituierte Cycloalkylreste sind bevorzugt durch einen, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert, besonders bevorzugt durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor oder Chlor.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten sich in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position befinden. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

Heterocyclische Reste können über alle geeigneten Atome gebunden sein, sowohl über Kohlenstoffatome als auch über Stickstoffatome, soweit dies in Einklang mit der jeweiligen Definition des Substituenten ist. Beispielsweise kann ein Piperidinrest ein 1-Piperidinylrest (= Piperidinorest), ein 2-Piperidinylrest, ein 3-Piperidinylrest oder ein 4-Piperidinylrest sein. Imidazolyl kann 1-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl oder 5-Imidazolyl sein, Pyridyl kann 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl sein.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen oder in Gemischen stereoisomerer Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren

und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Mischungen dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe einer Ausgangssubstanz oder eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von tautomeren Formen umfaßt die Erfindung auch alle möglichen Tautomeren.

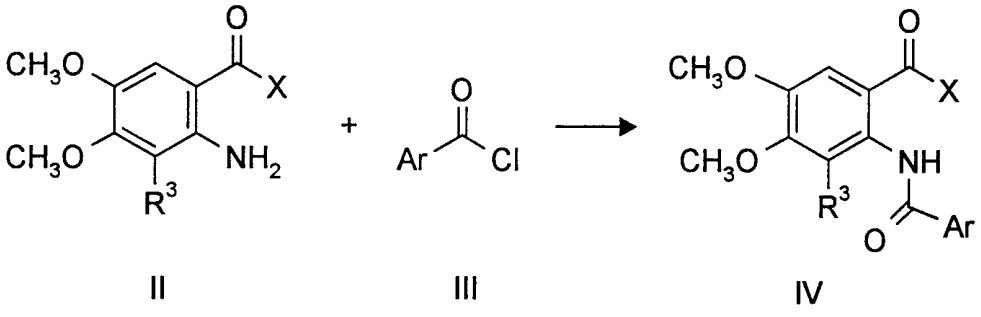
Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere saure Gruppen enthalten, zum Beispiel COOH-Gruppen in Phenylringen oder saure Hydroxygruppen, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß

verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

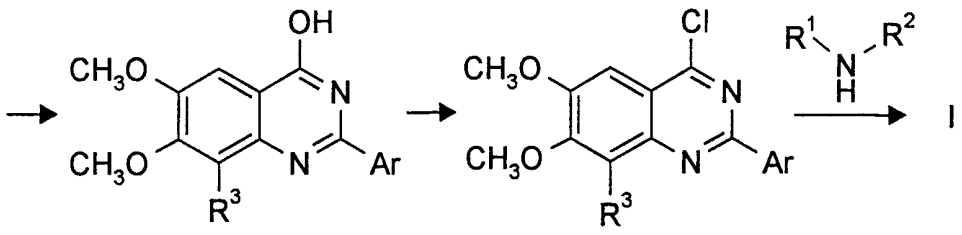
Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Ester, Prodrugs und aktive Metabolite.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Ausgangsmaterial für ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sind o-Amino-benzoesäureamide oder o-Aminobenzoesäureester der Formel II, in der X zum Beispiel für Amino oder -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl stehen kann. Die Verbindungen der Formel II können mit Benzoesäuren oder deren aktivierten Derivaten, zum Beispiel den Benzoesäurechloriden der Formel III, zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt werden. Die Verbindungen der

Formel IV können dann zu den 4-Hydroxy-chinazolinen der Formel V umgesetzt werden, die zum Beispiel durch Chlorierung mit Chlorierungsmitteln zu Verbindungen der Formel VI umgesetzt werden können. Aus den Verbindungen der Formel VI und den gewünschten Aminen der Formel $HN(R^1)R^2$ können anschließend durch Austausch des Chloratoms gegen die Aminogruppe die Verbindungen der Formel I erhalten werden. Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind zum Beispiel Wasser, Alkohole, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Dimethylformamid (DMF), N-Methylpyrrolidon (NMP), Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol.



II III IV



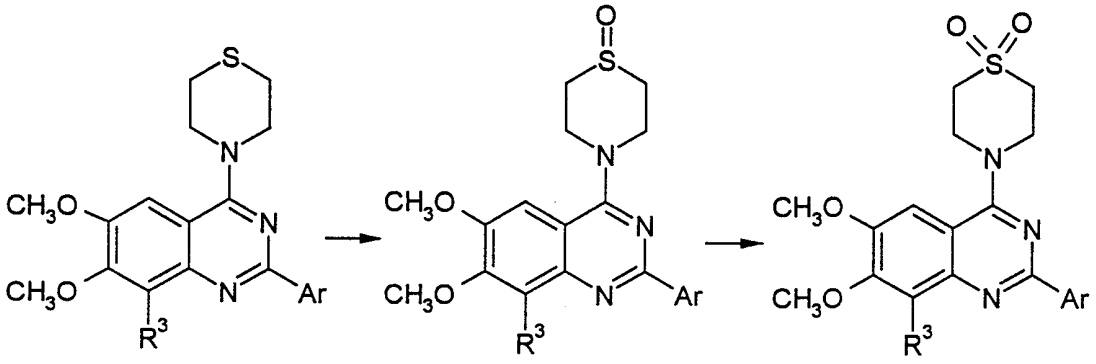
V VI

Die Chlorierung der Verbindungen der Formel V zu den Verbindungen der Formel VI kann zum Beispiel vorteilhaft mit Phosphorchloriden wie Phosphoroxychlorid und/oder Phosphorpentachlorid oder mit anderen Chlorierungsmitteln durchgeführt werden. Die Cyclisierung zu den Verbindungen der Formel V kann durch Säuren und besonders vorteilhaft mit Basen bewerkstelligt werden. Im Falle von Verbindungen der Formeln II und IV, in denen X für OAlkyl steht, wird für die Cyclisierung Ammoniak benötigt. Die Umsetzung kann dann in vorteilhafter Weise unter erhöhtem Druck erfolgen. Die

Acylierung der Aminoverbindungen der Formel II mit den Arylcarbonsäurederivaten wie den Säurechloriden der Formel III kann nach bekannten Varianten der Amidherstellung erfolgen.

Diese Umsetzungen können in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Bevorzugt sind Reaktionstemperaturen von 20 bis 150°C. Die Umsetzungen können im ersten, zweiten und letzten Schritt durch Basen wie Natriumbicarbonat, Soda, Pottasche, Triethylamin, Natriumalkoholate oder Pyridin und im letzten Schritt zusätzlich durch überschüssiges Amin beschleunigt werden. Die Zwischenstufen und die Endverbindungen der Formel I können aus den Reaktionsmischungen nach gängigen Verfahren wie Kristallisation, Sublimation oder Chromatographie, zum Beispiel Säulenchromatographie, abgetrennt und gereinigt werden. Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sowie die Amine der Formel $R1(R^2)NH$ sind kommerziell erhältlich oder in der Literatur beschrieben oder können nach bekannten Standardreaktionen hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, die eine Thiomorpholinogruppe enthalten, können nach bekannten Methoden, beispielsweise mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, zu den entsprechenden Sulfoxiden und Sulfonen oxidiert werden, zum Beispiel die Verbindungen der Formel Ia zu den Verbindungen der Formel Ib und den Verbindungen der Formel Ic.



Ia Ib Ic

Je nach den funktionellen Gruppen, die in den Ausgangsverbindungen für die Synthese der Verbindungen der Formel I enthalten sind oder die in den Endverbindungen der Formel I enthalten sein sollen, und je nach den angewandten Syntheseverfahren kann es angebracht sein, zur Vermeidung von unerwünschten Reaktionen oder Nebenreaktionen bei bestimmten Syntheseschritten Schutzgruppentechniken anzuwenden. Anstatt funktionelle Gruppen vorübergehend durch geeignete Schutzgruppen zu blockieren, können sie aber zunächst auch in Form von Vorstufen vorliegen, die dann später in die gewünschte Gruppe umgewandelt werden, zum Beispiel Aminogruppen in Form von Nitrogruppen oder Cyangruppen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitäts-Assay untersucht werden.

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können

darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie andere physiologisch verträgliche Derivate, zum Beispiel Prodrugs, können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze und Derivate zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verwendung der als solche bereits bekannten Verbindungen 2-(p-Chlorphenyl)-4-((1-diethylamino-4-pentyl)amino)-6,7-dimethoxychinazolin-dihydrochlorid und 2-(p-Chlorphenyl-4-(4-hydroxy-butyl)amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin zur Verwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase und zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel und pharmazeutische Präparate, die dadurch gekennzeichnet sind, das sie einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und/oder eines anderen physiologisch verträglichen Derivats davon, zum Beispiel eines Prodrugs, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger enthalten. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg,

vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze und/oder Derivate pro Dosis.

Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapseln, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze und/oder Derivate. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und/oder Derivate zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform oder Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder

Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien. Sie können weiterhin einen oder mehrere andere Arzneimittelwirkstoffe enthalten.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes und/oder Derivates davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im

allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zellproben oder Gewebsproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen, die zum Beispiel aus den Verbindungen der Formel I durch Abwandlungen von funktionellen Gruppen oder Einführung von Substituenten erhältlich sind.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-3,4,5-trimethoxy-benzoesäure-methylester (Zwischenprodukt)

Zur Lösung von 25.3 g 2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäure-methylester und 16 ml Triethylamin in 100 ml THF wurde eine Lösung von 20.3 g 4-Chlorbenzoylchlorid in 60 ml THF getropft. Die Mischung wurde 1 Stunde (h)

am Rückfluß gekocht, im Eisbad abgekühlt und filtriert. Nach dem Einengen verblieb ein farbloser Rückstand. Ausbeute: 34.1 g. Schmelzpunkt (Fp.): 116°C.

Beispiel 2

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)
Eine Suspension von 28.5 g 2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-3,4,5-trimethoxy-benzoesäure-methylester in 200 ml Methanol wurde mit 150 ml flüssigem Ammoniak versetzt und 5 h im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Beim Erkalten fiel ein Niederschlag aus, der abgesaugt und unter verminderten Druck getrocknet wurde. Ausbeute: 25 g. Fp.: 289°C.

Beispiel 3

2-(4-Chlorphenyl)-4-chlor-6,7,8-trimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)
18.2 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-chinazolin wurden in 120 ml Phosphoroxychlorid 3 h auf 100°C erhitzt. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde abdestilliert und der ölige Rückstand mit Eiswasser verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und unter verminderten Druck getrocknet. Ausbeute: 15.0 g. Fp.: 159°C.

Beispiel 4

2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzoesäure-amid (Zwischenprodukt)
Eine Mischung aus 45.5 g 2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzoesäure und 120 ml Thionylchlorid wurde auf 80°C erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand mit Toluol versetzt und erneut eingeengt. Der ölige Rückstand wurde zu 300 ml konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung getropft. Nach kurzem Verrühren wurde der Niederschlag abgesaugt und unter verminderten Druck getrocknet. Ausbeute: 29 g. Fp.: 201°C.

Beispiel 5

2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäure-amid (Zwischenprodukt)

Eine Suspension von 28 g 2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzoesäure-amid wurde in Gegenwart von 1.5 g Platindioxid-hydrat unter Normaldruck hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Es wurde vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat eindampft und der Rückstand unter verminderten Druck getrocknet. Ausbeute: 24.1 g. Fp.: 147°C.

Beispiel 6

2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-4,5-dimethoxy-benzoesäure-amid (Zwischenprodukt)

Eine Mischung aus 13.7 g 2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäure-amid, 8.1 g Triethylamin, 13.8 g 4-Chlorbenzoylchlorid und 300 ml Methylenchlorid wurde 2 h ohne Kühlung gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser verrührt, abgesaugt und unter verminderten Druck getrocknet. Ausbeute: 22.5 g. Fp.: 243°C.

Beispiel 7

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)

21.3 g 2-(4-Chlorbenzoyl-amino)-4,5-dimethoxy-benzoesäure-amid wurden in 250 ml 10 %iger Natronlauge 2 h auf 100°C erhitzt. Die Ausgangsverbindung ging dabei allmählich in Lösung und wenig später fiel erneut ein Niederschlag aus. Die Mischung wurde mit 500 ml Wasser verdünnt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 4 eingestellt. Nach 2 h Nachrühren wurde der Feststoff abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und unter verminderten Druck bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 19.0 g. Fp.: 329°C.

Beispiel 8

2-(4-Chlorphenyl)-4-chlor-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3. Fp.: 290°C.

Beispiel 9

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-benzyl-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Eine Mischung aus 2.0 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-chlor-6,7,8-trimethoxy-chinazolin und 5.0 g N-Benzylpiperazin wurde 1 h auf 150°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Eiswasser zugefügt und es wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1 g. Fp.: 150°C.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 10
2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(2-methoxy-phenyl)-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin
Fp.: 157°C

Beispiel 11
2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin-hydrochlorid
Fp.: 189°C

Beispiel 12
2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(morpholinocarbonyl-methyl)-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin
Fp.: 177°C

Beispiel 13
2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(2-hydroxy-ethyl))-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin
Fp.: 175°C

Beispiel 14

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-morpholino-propylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin-hydrochlorid
Fp.: 190°C

Beispiel 15
2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)
Fp.: 338°C

Beispiel 16
2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-chlor-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)
Fp.: 181°C

Beispiel 17
2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-methyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid
Fp.: 249°C

Beispiel 18
2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid
Fp.: 246°C

Beispiel 19
2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-benzyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid
Fp.: 225°C

Beispiel 20
2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-hydroxy-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 236°C

Beispiel 21

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-(1-imidazolyl)-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 242°C

Beispiel 22

2-(4-Chlorphenyl)-4-((1-benzyl-piperidin-4-yl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 252°C

Beispiel 23

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 163°C

Beispiel 24

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(isopropylaminocarbonyl-methyl)-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 187°C

Beispiel 25

2-(4-Chlorphenyl)-4-((aminocarbonyl-methyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 291°C

Beispiel 26

2-(4-Chlorphenyl)-4-((2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 231°C

Beispiel 27

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 210°C

Beispiel 28

2-(4-Chlorphenyl)-4-((3-pyridylmethyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 232°C

Beispiel 29

2-(4-Methylphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)

Fp.: 305°C

Beispiel 30

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(morpholinocarbonyl-methyl)-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 198°C

Beispiel 31

2-(4-Methylphenyl)-4-chlor-6,7-dimethoxy-chinazolin (Zwischenprodukt)

Fp.: 289°C

Beispiel 32

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-hydroxy-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 187°C

Beispiel 33

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 188°C

Beispiel 34

N-(2-(4-Chlorphenyl)-6,7-dimethoxy-chinazolin-4-yl)-aminoessigsäure

Fp.: 270°C (Zers.)

Beispiel 35

2-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 148°C

Beispiel 36
2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methoxy-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 178°C

Beispiel 37
2-(4-Methylphenyl)-4-(2-hydroxy-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 217°C

Beispiel 38
2-(4-Methylphenyl)-4-((3-pyridylmethyl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 239°C

Beispiel 39
2-(4-Methylphenyl)-4-(4-methyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 166°C

Beispiel 40
2-(4-Methylphenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 81°C

Beispiel 41
2-(4-Chlorphenyl)-4-(N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 129°C

Beispiel 42
2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(2-hydroxy-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 210°C

Beispiel 43

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(4-(2-hydroxy-ethyl)piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 176°C

Beispiel 44

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-((3-pyridylmethyl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 238°C

Beispiel 45

2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-4-(4-methyl-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 139°C

Beispiel 46

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-(4-phenoxy-phenyl)-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 216°C

Beispiel 47

2-(4-Chlorphenyl)-4-((methoxycarbonylmethyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 196°C

Beispiel 48

2-(4-Chlorphenyl)-4-morpholino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 178°C

Beispiel 49

2-(4-Methylphenyl)-4-morpholino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 200°C

Beispiel 50

2-(4-Trifluormethylphenyl)-4-morpholino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 207°C

Beispiel 51

2-(4-Methylphenyl)-4-((4-pyridylmethyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 208°C

Beispiel 52

2-(4-Methylphenyl)-4-((2-pyridylmethyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 196°C

Beispiel 53

2-(4-Methylphenyl)-4-((2-(2-pyridyl)-ethyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 204°C

Beispiel 54

2-(4-Chlorphenyl)-4-((3-pyridylmethyl)amino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 262°C

Beispiel 55

2-(4-Chlorphenyl)-4-morpholino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 153°C

Beispiel 56

2-(4-Chlorphenyl)-4-piperazino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 156°C

Beispiel 57

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-hydroxy-ethylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 202°C

Beispiel 58

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-methoxy-ethylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 165°C

Beispiel 59

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-(1-imidazolyl)-propylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 245°C

Beispiel 60

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

(Zwischenprodukt)

Fp.: 335°C

Beispiel 61

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-chlor-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

(Zwischenprodukt)

Fp.: 163°C

Beispiel 62

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-(4-methyl-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 176°C

Beispiel 63

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-(2-diisopropylamino-ethylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 128°C

Beispiel 64

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-morpholino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 170°C

Beispiel 65

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-((3-pyridylmethyl)amino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 229°C

Beispiel 66

2-(4-Chlorphenyl)-4-thiomorpholino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 174°C

Beispiel 67

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-aminocarbonyl-piperidino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 215°C

Beispiel 68

2-(4-Chlorphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 198°C

Beispiel 69

2-(4-Chlorphenyl)-4-(1,1-dioxo-thiomorpholino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 241°C

Beispiel 70

2-(4-Methylphenyl)-4-((3-methoxyphenyl-methyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

Fp.: 278°C

Beispiel 71

2-(4-Methylphenyl)-4-(2-(3-methoxyphenyl)-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

Fp.: 256°C

Beispiel 72

2-(4-Methylphenyl)-4-((3-nitrophenyl-methyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 250°C

Beispiel 73

2-(4-Methylphenyl)-4-(2-(2-methoxyphenyl)-ethylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 205°C

Beispiel 74

2-(4-Chlorphenyl)-4-thiomorpholino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 214°C

Beispiel 75

2-(4-Methylphenyl)-4-thiomorpholino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 213°C

Beispiel 76

2-(4-Chlorphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 226°C

Beispiel 77

2-(4-Methylphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 216°C

Beispiel 78

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-(2-pyridyl)-piperazino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 141°C

Beispiel 79

2-(4-Methylphenyl)-4-(4-(2-pyridyl)-piperazino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 191°C

Beispiel 80

2-(4-Chlorphenyl)-4-dipropylamino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 109°C

Beispiel 81

2-(4-Chlorphenyl)-4-dipropylamino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 223°C

Beispiel 82

2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-4-dipropylamino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 121°C

Beispiel 83

2-(4-Methylphenyl)-4-(2,6-dimethyl-morpholino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

(cis/trans Gemisch)

Fp.: 177°C

Beispiel 84

2-(4-Methylphenyl)-4-(3-methoxy-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 162°C

Beispiel 85

2-(4-Chlorphenyl)-4-(2,6-dimethyl-morpholino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

(cis/trans Gemisch)

Fp.: 165°C

Beispiel 86

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-methoxy-propylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 240°C

Beispiel 87
2-(4-Chlorphenyl)-4-(di(2-methoxy-ethyl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: Öl

Beispiel 88
2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-aminocarbonyl-piperidino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 225°C

Beispiel 89
2-(4-Chlorphenyl)-4-hexamethylenimino-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 189°C

Beispiel 90
2-(4-Chlorphenyl)-4-(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 223°C

Beispiel 91
2-(4-Chlorphenyl)-4-(2-hydroxy-ethylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin-Hydrochlorid
Fp.: 202°C

Beispiel 92
2-(4-Chlorphenyl)-4-cyclopentylamino-6,7-dimethoxy-chinazolin
Fp.: 231°C

Beispiel 93
2-(4-Chlorphenyl)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 261°C

Beispiel 94

2-(4-Chlorphenyl)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 199°C

Beispiel 95

2-(4-Chlorphenyl)-4-(4-hydroxy-piperidino)-6,7,8-trimethoxy-chinazolin

Fp.: 176°C

Beispiel 96

2-(4-Methylphenyl)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 243°C

Beispiel 97

2-(4-Methylphenyl)-4-(N-methyl-N-(3-pyridylmethyl)-amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 165°C

Beispiel 98

2-(4-Methylphenyl)-4-cyclopentylamino-6,7-dimethoxy-chinazolin

Fp.: 101°C

Pharmakologische Untersuchung

Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und

Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enyzm-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt. Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM $MgCl_2$, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration an Prüfsubstanz in der Testlösung 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration in der Testlösung betrug 5 % (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37°C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz-Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel

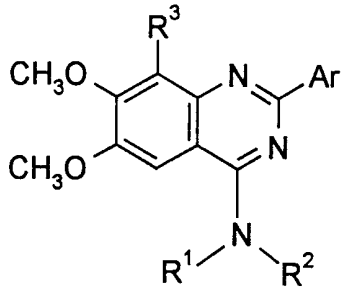
$$\text{n-fache Stimulierung} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}).$$

Es wurden die folgenden Ergebnisse erhalten.

| Beispiel | n-fache Stimulierung | Konzentration (µM) |
|---|---|---|
| 09 | 4 | 50 |
| 11 | 6 | 50 |
| 12 | 6 | 50 |
| 13 | 7 | 50 |
| 14 | 3 | 50 |
| 17 | 4 | 50 |
| 20 | 5 | 50 |
| 23 | 4 | 50 |
| 24 | 3 | 50 |
| 25 | 3 | 50 |
| 28 | 5 | 50 |
| 32 | 5 | 50 |
| 33 | 3 | 50 |
| 35 | 5 | 50 |
| 36 | 5 | 50 |
| 37 | 4 | 50 |
| 38 | 7 | 50 |
| 39 | 3 | 50 |
| 42 | 3 | 50 |
| 44 | 4 | 50 |
| 67 | 7 | 50 |
| 79 | 6 | 50 |
| 92 | 6 | 50 |
| 93 | 14 | 50 |
| 94 | 13 | 50 |
| 95 | 7 | 50 |
| 96 | 16 | 50 |
| 98 | 8 | 50 |

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



I

und/oder stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel I, worin

$R^1$ und $R^2$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. Wasserstoff,
2. $(C_1\text{-}C_5)$-Alkyl,
3. $(C_1\text{-}C_5)$-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2. -O-$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl,
   - 3.3 -SH,
   - 3.4 -$SR^4$, worin $R^4$ $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl bedeutet,
   - 3.5 -$N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl bedeuten,
   - 3.6 -C(O)-$N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl bedeuten, oder $R^6$ und $R^7$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder Hexamethylenimin-Rest bilden,
   - 3.7 -O-$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
     - 3.7.1 -OH,

3.7.2 -SH,

3.7.3 =O,

3.7.4 -COOH,

3.8 -COOH,

3.9 -C(O)-O-$R^8$, worin $R^8$ ($C_1$-$C_6$)-Alkyl bedeutet,

3.10 Phenyl,

3.11 Phenyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

3.11.1 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.11.2 -O-Phenyl,

3.11.3 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.11.4 -$NO_2$,

3.11.5 Halogen,

3.11.6 -C($R^9$)($R^{10}$)$R^{11}$, worin $R^9$, $R^{10}$ und $R^{11}$ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

3.12 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Pyridazin, Pyrazin, Pyrimidin, Indolizin, Indol, Indazol, Purin, Chinoxalin, Furan, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin und Pyran,

3.13 einen Rest eines in 3.12 beschriebenen Heterocyclus, der einfach, zweifach, dreifach oder vierfach substituiert ist durch

3.13.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.13.2 =O,

3.13.3 Halogen,

3.13.4 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.13.5 -$NO_2$,

4. ($C_3$-$C_7$)-Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

4.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.2 -OH,

4.3 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.4 -$NH_2$,

5. einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, Purin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indolizin, Indol, Indazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Furan, Furazan, Indolin, Pyrazolin, Thiophen, Xanthin, Imidazolin und Pyran, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

5.1 die unter 3.1 bis 3.13 beschriebenen Reste,

5.2 ($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

5.3 ($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin bilden, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

1. die unter 3.1 bis 3.13 beschriebenen Reste,
2. ($C_1$-$C_6$)-Alkyl,
3. ($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das substituiert wie unter 3.1 bis 3.13 beschrieben,

$R^3$ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. -$NO_2$,
3. -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl,
4. ($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

5. -CN,

6. -C(O)-N($R^{12}$)$R^{13}$, worin $R^{12}$ und $R^{13}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder ($C_1$-$C_6$)-Alkyl bedeuten,

wobei das 2-(p-Chlorphenyl)-4-((1-diethylamino-4-pentyl)amino)-6,7-dimethoxy-chinazolin-dihydrochlorid und das 2-(p-Chlorphenyl-4-(4-hydroxy-butyl)amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolin ausgeschlossen sind.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel I, worin

$R^1$ und $R^2$ gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. Wasserstoff,
2. ($C_1$-$C_3$)-Alkyl,
3. ($C_1$-$C_3$)-Alkyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2 -O-($C_1$-$C_3$)-Alkyl,
   - 3.3 -N($R^6$)$R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder ($C_1$-$C_3$)-Alkyl bedeuten,
   - 3.4 -C(O)-N($R^6$)$R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder ($C_1$-$C_4$)-Alkyl bedeuten, oder $R^6$ und $R^7$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin-, Imidazol-, Piperidin-, Pyrrolidin-, Thiomorpholin-, 1-Oxo-thiomorpholin-, 1,1-Dioxo-thiomorpholin- oder Hexamethylenimin-Rest bilden,
   - 3.5 -O-($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das einfach substituiert ist durch -OH,
   - 3.6 -COOH,
   - 3.7 -C(O)-O-$R^8$, worin $R^8$ ($C_1$-$C_4$)-Alkyl bedeutet,
   - 3.8 Phenyl,

3.9 Phenyl, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

3.9.1 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.9.2 -O-Phenyl,

3.9.3 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.9.4 -$NO_2$,

3.10 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Imidazol, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, Hexamethylenimin, Pyrrol, Pyrazol, Purin und Pyrimidin,

3.11 einen Rest eines in 3.10 beschriebenen Heterocyclus, der einfach, zweifach, dreifach oder vierfach substituiert ist durch

3.11.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

3.11.2 =O,

4. ($C_5$-$C_6$)-Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

4.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.2 -OH,

4.3 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.4 -$NH_2$,

5. einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Oxazol, Isoxazolin, Thiazol, Isothiazol, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

5.1 die unter 3.1 bis 3.11 beschriebenen Reste,

5.2 ($C_1$-$C_6$)-Alkyl,

5.3 ($C_1$-$C_6$)-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.11 beschrieben

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol,

Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrazolin, Imidazolin, Thiomorpholin, Thiazolidin, 1-Oxo-thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin und Hexamethylenimin bilden, wobei dieser Heterocyclus unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. die unter 3.1 bis 3.11 beschriebenen Reste,
2. $(C_1$-$C_4)$-Alkyl,
3. $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, das substituiert ist wie unter 3.1 bis 3.11 beschrieben,

$R^3$ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. $-NO_2$,
3. $-O-(C_1$-$C_3)$-Alkyl,
4. $(C_1$-$C_2)$-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. $-C(O)-NH_2$.

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder Anspruch 2 und/oder stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Mischungen solcher Formen in allen Verhältnissen und/oder physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel I, worin

$R^1$ und $R^2$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander stehen für

1. Wasserstoff,
2. $(C_1$-$C_3)$-Alkyl,
3. $(C_1$-$C_3)$-Alkyl, das einfach oder zweifach substituiert ist durch
   - 3.1 -OH,
   - 3.2 $-O-CH_3$,
   - 3.3 $-N(R^6)R^7$, worin $R^6$ und $R^7$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(C_1$-$C_3)$-Alkyl bedeuten,

3.4 -O-($C_1$-$C_2$)-Alkyl, das einfach oder zweifach substituiert ist durch -OH,

3.5 einen Rest eines Heterocyclus aus der Gruppe Morpholin und Pyridin,

4. ($C_5$-$C_6$)-Cycloalkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

4.1 ($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.2 -OH,

4.3 -O-($C_1$-$C_4$)-Alkyl,

4.4 -$NH_2$,

oder

$R^1$ und $R^2$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinrest bilden, der unsubstituiert ist oder substituiert ist durch

1. -$CH_2$-Phenyl,
2. -$CH_2$-C(O)-Morpholino,
3. -$CH_2$-C(O)-$NH_2$,
4. ($C_1$-$C_3$)-Alkyl, das einfach substituiert ist durch -OH,
5. Methyl oder Ethyl,
6. -$CH_2$-C(O)-NH-$CH(CH_3)_2$,

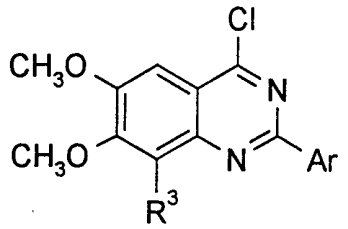
$R^3$ für Wasserstoff oder Methoxy steht,

Ar für Phenyl steht, das einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch

1. Halogen,
2. -$NO_2$,
3. -O-($C_1$-$C_3$)-Alkyl,
4. ($C_1$-$C_2$)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. -C(O)-$NH_2$.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI

50



VI

mit einem Amin der Formel $HN(R^1)R^2$ umsetzt, wobei $R^1$, $R^2$, $R^3$ und Ar die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

6. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zusammen mit einem physiologisch verträglichen Träger.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie oder Prophylaxe von Erkrankungen, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel in Verbindung stehen.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler oder instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz oder Diabetes oder zur Therapie der Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ..tional Application No
PCT/EP 98/08097

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
IPC 6 C07D239/94 A61K31/505

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

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. |
|---|---|---|
| Y | DE 23 38 669 A (SANDOZ AG)<br>21 February 1974<br>cited in the application<br>see page 10, the last paragraph until page 11, line 14; Page 17, compounds B-1 and B-2<br>see claims 4-6,8 | 1,5,8 |
| Y | US 3 594 480 A (T. H. CRONIN ET AL.)<br>20 July 1971<br>cited in the application<br>see columns 53 and 54, table, tenth compound; Column 1, abstract;<br>Column 1, lines 34-47; claim 11 | 1,5,8 |
| Y | GB 1 390 015 A (N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN) 9 April 1975<br>see page 1, line 65 - line 75; claim 11 | 1,5,8 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 31 March 1999 | 15/04/1999 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Hass, C |

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ational Application No
PCT/EP 98/08097

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | US 5 436 233 A (SUNG J. LEE ET AL.) 25 July 1995<br>see example 3(c)<br>see column 17, line 63 - column 19, line 64; claim 1 | 1,5,8 |
| A | R. L. MCKEE ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 68, 1946, pages 1902-3, XP002097666<br>cited in the application<br>see page 1902, compound VIII | 1-4 |
| A | EP 0 655 456 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.) 31 May 1995<br>cited in the application<br>see page 29, line 43 - line 44; claims 1,7 | 1,5,8 |

2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. .ional Application No
PCT/EP 98/08097

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| DE 2338669 A | 21-02-1974 | US 3819628 A | 25-06-1974 |
| | | BE 802996 A | 30-01-1974 |
| | | FR 2194437 A | 01-03-1974 |
| | | JP 49045083 A | 27-04-1974 |
| | | NL 7310392 A | 04-02-1974 |
| US 3594480 A | 20-07-1971 | AT 293390 B | 15-09-1971 |
| | | BE 705970 A | 30-04-1968 |
| | | CH 510032 A | 15-07-1971 |
| | | CH 535768 A | 15-04-1973 |
| | | DE 1795787 A | 10-04-1975 |
| | | DE 1695593 A | 16-03-1972 |
| | | FR 8470 M | 09-06-1972 |
| | | FR 8481 M | 09-06-1972 |
| | | FR 8482 M | 09-06-1972 |
| | | GB 1199768 A | 22-07-1970 |
| | | NL 6714762 A | 01-05-1968 |
| | | US 3812127 A | 21-05-1974 |
| | | AT 299202 B | 15-05-1972 |
| | | DK 131820 B | 08-09-1975 |
| | | FI 49606 B | 30-04-1975 |
| | | FI 50412 B | 01-12-1975 |
| | | SE 350047 B | 16-10-1972 |
| GB 1390015 A | 09-04-1975 | GB 1390014 A | 09-04-1975 |
| | | AT 318620 B | 11-11-1974 |
| | | AU 466496 B | 30-10-1975 |
| | | AU 4193772 A | 08-11-1973 |
| | | BE 783119 A | 06-11-1972 |
| | | CA 974521 A | 16-09-1975 |
| | | CH 589068 A | 30-06-1977 |
| | | DE 2222231 A | 27-06-1974 |
| | | FR 2139863 A | 12-01-1975 |
| | | LU 65299 A | 23-08-1972 |
| | | NL 7206067 A | 09-11-1972 |
| | | SE 406197 B | 29-01-1979 |
| | | DK 130791 B | 14-04-1975 |
| US 5436233 A | 25-07-1995 | CA 2100626 A | 16-01-1994 |
| | | EP 0579496 A | 19-01-1994 |
| | | JP 2657760 B | 24-09-1997 |
| | | JP 6192235 A | 12-07-1994 |
| | | JP 8099962 A | 16-04-1996 |
| | | US 5439895 A | 08-08-1995 |
| EP 655456 A | 31-05-1995 | AU 664337 B | 09-11-1995 |
| | | AU 6855894 A | 17-01-1995 |
| | | US 5624918 A | 29-04-1997 |
| | | CA 2142597 A | 05-01-1995 |
| | | CN 1112365 A | 22-11-1995 |
| | | WO 9500524 A | 05-01-1995 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/08097

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**
IPK 6 C07D239/94 A61K31/505

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| Y | DE 23 38 669 A (SANDOZ AG)<br>21. Februar 1974<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Seite 10, letzter Absatz bis Seite 11, Zeile 14; Seite 17, Verbindungen B-1 und B-2<br>siehe Ansprüche 4-6,8<br>--- | 1,5,8 |
| Y | US 3 594 480 A (T. H. CRONIN ET AL.)<br>20. Juli 1971<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Spalten 53 und 54, Tabelle, zehnte Verbindung; Spalte 1, Zusammenfassung; Spalte 1, Zeilen 34-47; Anspruch 11<br>---<br>-/-- | 1,5,8 |

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 31. März 1999 | 15/04/1999 |

| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter |
|---|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Hass, C |

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ...tionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/08097

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| Y | GB 1 390 015 A (N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN) 9. April 1975<br>siehe Seite 1, Zeile 65 - Zeile 75;<br>Anspruch 11<br>--- | 1,5,8 |
| Y | US 5 436 233 A (SUNG J. LEE ET AL.)<br>25. Juli 1995<br>siehe Beispiel 3(c)<br>siehe Spalte 17, Zeile 63 - Spalte 19, Zeile 64; Anspruch 1<br>--- | 1,5,8 |
| A | R. L. MCKEE ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,<br>Bd. 68, 1946, Seiten 1902-3, XP002097666<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Seite 1902, Verbindung VIII<br>--- | 1-4 |
| A | EP 0 655 456 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.) 31. Mai 1995<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Seite 29, Zeile 43 - Zeile 44;<br>Ansprüche 1,7<br>----- | 1,5,8 |

2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. ionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/08097

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|
| DE 2338669 A | 21-02-1974 | US 3819628 A | 25-06-1974 |
| | | BE 802996 A | 30-01-1974 |
| | | FR 2194437 A | 01-03-1974 |
| | | JP 49045083 A | 27-04-1974 |
| | | NL 7310392 A | 04-02-1974 |
| US 3594480 A | 20-07-1971 | AT 293390 B | 15-09-1971 |
| | | BE 705970 A | 30-04-1968 |
| | | CH 510032 A | 15-07-1971 |
| | | CH 535768 A | 15-04-1973 |
| | | DE 1795787 A | 10-04-1975 |
| | | DE 1695593 A | 16-03-1972 |
| | | FR 8470 M | 09-06-1972 |
| | | FR 8481 M | 09-06-1972 |
| | | FR 8482 M | 09-06-1972 |
| | | GB 1199768 A | 22-07-1970 |
| | | NL 6714762 A | 01-05-1968 |
| | | US 3812127 A | 21-05-1974 |
| | | AT 299202 B | 15-05-1972 |
| | | DK 131820 B | 08-09-1975 |
| | | FI 49606 B | 30-04-1975 |
| | | FI 50412 B | 01-12-1975 |
| | | SE 350047 B | 16-10-1972 |
| GB 1390015 A | 09-04-1975 | GB 1390014 A | 09-04-1975 |
| | | AT 318620 B | 11-11-1974 |
| | | AU 466496 B | 30-10-1975 |
| | | AU 4193772 A | 08-11-1973 |
| | | BE 783119 A | 06-11-1972 |
| | | CA 974521 A | 16-09-1975 |
| | | CH 589068 A | 30-06-1977 |
| | | DE 2222231 A | 27-06-1974 |
| | | FR 2139863 A | 12-01-1975 |
| | | LU 65299 A | 23-08-1972 |
| | | NL 7206067 A | 09-11-1972 |
| | | SE 406197 B | 29-01-1979 |
| | | DK 130791 B | 14-04-1975 |
| US 5436233 A | 25-07-1995 | CA 2100626 A | 16-01-1994 |
| | | EP 0579496 A | 19-01-1994 |
| | | JP 2657760 B | 24-09-1997 |
| | | JP 6192235 A | 12-07-1994 |
| | | JP 8099962 A | 16-04-1996 |
| | | US 5439895 A | 08-08-1995 |
| EP 655456 A | 31-05-1995 | AU 664337 B | 09-11-1995 |
| | | AU 6855894 A | 17-01-1995 |
| | | US 5624918 A | 29-04-1997 |
| | | CA 2142597 A | 05-01-1995 |
| | | CN 1112365 A | 22-11-1995 |
| | | WO 9500524 A | 05-01-1995 |