



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

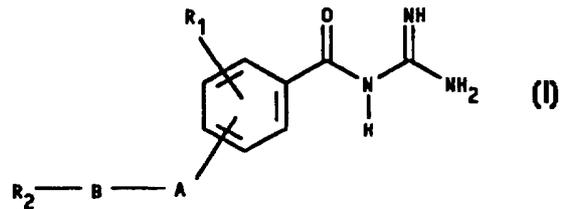
<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07D 295/14, 295/18, 307/68, 333/38, 207/40, 307/50, A61K 31/495</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/26253</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juli 1997 (24.07.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00177</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 1997 (16.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 01 303.8 16. Januar 1996 (16.01.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜRGER, Erich [DE/DE]; Leipzigstrasse 7a, D-55411 Bingen (DE). EICKMEIER, Christian [DE/DE]; Fuchsstrasse 12, D-65187 Wiesbaden (DE). ROOS, Otto [DE/DE]; Elsheimer Strasse 36, D-55270 Schwabenheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: NOVEL BENZOYL GUANIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN THE PREPARATION OF MEDICINES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE BENZOYLGUANIDIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG BEI DER HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN

(57) Abstract

The present invention concerns novel benzoyl guanidine derivatives, a process for their preparation and their use in the preparation of medicines. The novel benzoyl guanidine derivatives correspond to the general formula (I).



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln. Die neuartigen Benzoylguanidin-Derivate entsprechen der allgemeinen Formel (I).

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

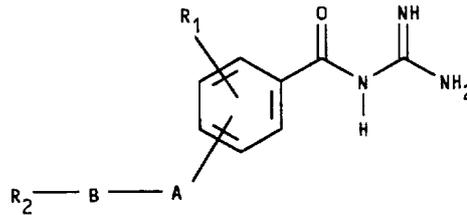
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

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

Neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Die neuartigen Benzoylguanidin-Derivate entsprechen der allgemeinen Formel (I)

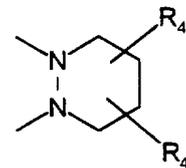
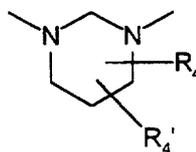
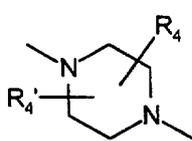
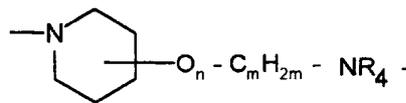
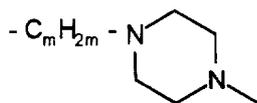
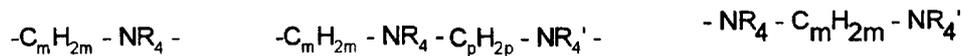


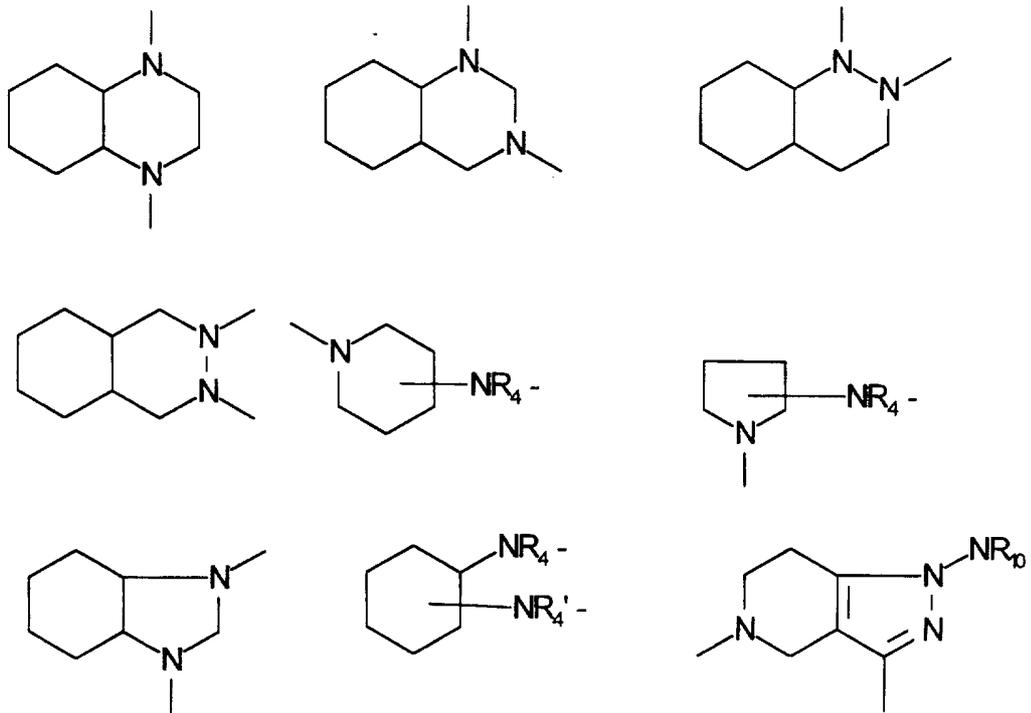
(I)

worin

R₁ R₃ - SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -, F, Cl oder CF₃;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen





und

m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge

(-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und

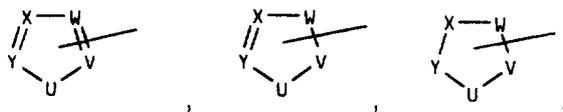
a eine ganze Zahl von 0 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,

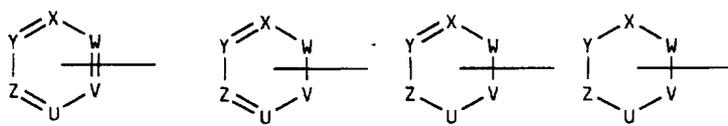
b 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

c 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

d 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1;

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₈-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ oder einen - vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen - Heterocyclus





der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₈-Alkyl, halogen- oder phenylsubstituiertes C₁-C₈-Alkyl, wobei der Phenylrest bis zu drei Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy aufweisen kann,

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

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

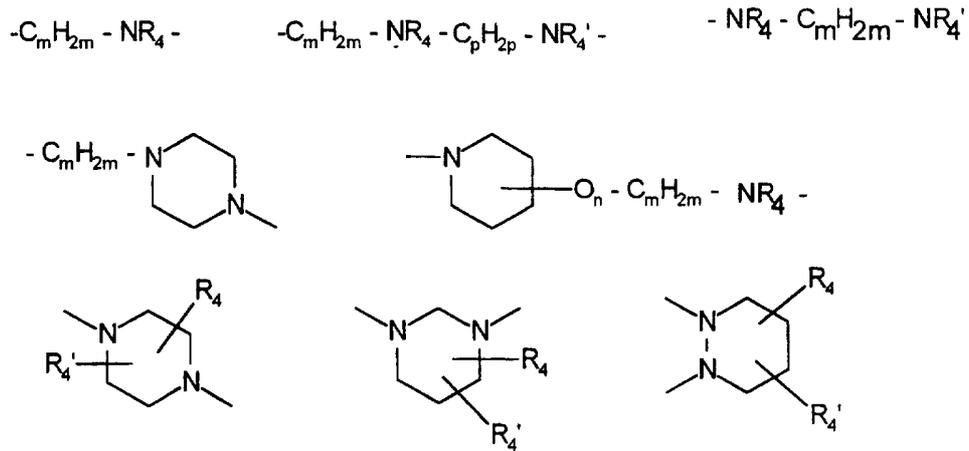
R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R₁ R₃-SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen



m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge

$(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ und/oder $(-NR_{11}-)$ und

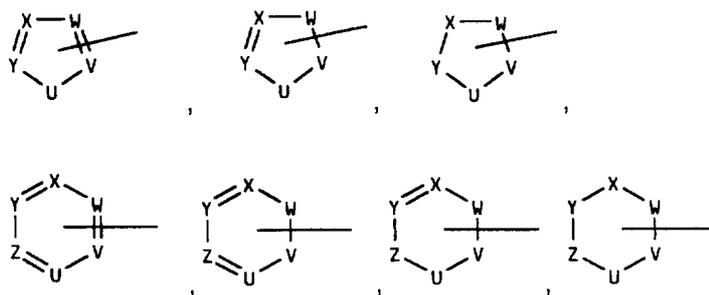
a eine ganze Zahl von 0 bis 4,

b 0 oder die ganze Zahl 1,

c 0 oder die ganze Zahl 1,

d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₄-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

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

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

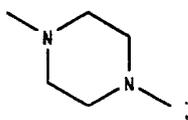
R₇ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R₁ CH₃-SO₂-;

A für



B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge (-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und

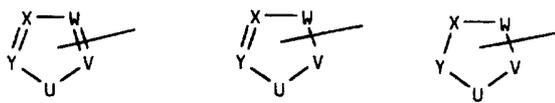
a eine ganze Zahl von 0 bis 4,

b 0 oder die ganze Zahl 1,

c 0 oder die ganze Zahl 1,

d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ einen 5-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann und im Ringsystem nur ein Heteroatom vorhanden ist;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

R₄ und R_{4'}, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

C₁-C₄-Alkyl bzw. C₁-C₈-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl; Ethyl, Propyl, *iso*-Propyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8

Kohlenstoffatom(en). Bevorzugt ist ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen - auch in Zusammensetzungen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - Cyano sowie Hydroxyl bevorzugt sind.

Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden, substituiert sein kann. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en) im aliphatischen Teil und 6 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil.

Als bevorzugte Aralkylreste seien - sofern nicht anders angegeben - Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl genannt.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom, Iod und vorzugsweise für Chlor und Brom.

Amino steht - sofern nicht anders angegeben - für eine NH₂-Funktion, die gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-C₈-Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste - gleich oder verschieden - substituiert sein kann.

Alkylamino steht im Beispiel für Methylamino, Ethylamino, Propylamino, 1-Methylenethylamino, Butylamino, 1-Methylpropylamino, 2-Methylpropylamino oder 1,1-Dimethylethylamino.

Dialkylamino steht beispielsweise für Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino, Di-(1-methylethyl)amino, Di-(1-methylpropyl)amino, Di-2-methylpropylamino, Ethylmethylamino, Methylpropylamino.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclooctadienyl und Cyclononinyl genannt.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, einen Schwefel und/oder bis zu zwei Stickstoffatomen enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind.

Als besondere heterocyclische Systeme seien beispielsweise Acridinyl, Acridonyl, Alkylpyridinyl, Anthrachinonyl, Ascorbyl, Azaazulenyl, Azabenzanthracenyl, Azabenzanthrenyl, Azachrysenyl, Azacyclazinyl, Azaindoyl, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindoyl, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphthyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyll, Benzochinolizinyll, Benzothiopyryl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyll, Bipyridinyl, Butyrolactonyll, Caprolactamyl, Carbazolyl, Carbolinyll, Catechinyl, Chromenopyronyl, Chromonopyranyl, Cumarinyl, Cumaronyll, Decahydrochinolinyll, Decahydrochinolonyll, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinolinyll, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyll, Dihydropyronyl, Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyll, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyll, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanyl, Furanonyll, Furanochinolinyll, Furanyl, Furopyranyl, Furopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyll, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyll, Hydroindoyll, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyll, Hydrochinolinyll, Hydrothiochromenyl, Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, Indolizinyll, Indolonyll, Isatinyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranyl, Isochromanyl, Isoflavonyll, Isoindolinyll, Isoindolobenzazapinyl, Isoindoyll, Isochinolinyll, Isochinuclidinyll, Lactamyl, Lactonyll, Maleimidyl, Monoazabenzonaphthenyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl, Naphthindolizinedionyl, Naphthodihydropyranyl, Naphthofuranyl, Naphthyridinyl,

Oxepinyl, Oxindolyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindolyl, Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinolinyl, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl, Piperidonyl, Prolinyl, Parazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandionyl, Pyranopyridinyl, Pyranochinolinyl, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl, Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl, Pyridoindolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochinolinyl, Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrroliziny, Pyrrolodioazinyl, Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochinolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinolinyl, Chinolizidinyl, Chinoliziny, Chinolonyl, Chinuclidinyl, Rhodaminyl, Spirocumaranyl, Succinimidyl, Sulpholanyl, Sulpholenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiapyranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranonyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetronyl, Thiaphenyl, Thiachromanyl, Thiadecalinyl, Thianaphthenyl, Thiapyranyl, Thiapyronyl, Thiazolopyridinyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiophenyl, Thiepinyl, Thiochromenyl, Thiocumarinyl, Thiopyranyl, Triazaanthracenyl, Triazinoindolyl, Triazolopyridinyl, Tropanyl, Xanthenyl, Xanthonyl, Xanthhydrolyl, Adeniny, Alloxanyl, Alloxazinyl, Anthranilyl, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl, Azaphenoxazinyl, Azapurinyl, Azinyl, Azoloazinyl, Azoly, Barbituric Acid, Benzazinyl, Benzimidazoethionyl, Benzimidazolonyl, Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzocinnolinyl, Benzodiazocinyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxolyl, Benzopyridazinyl, Benzothiazepinyl, Benzothiazinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolinonyl, Benzoxazolyl, Cinnolinyl, Depsidinyl, Diazaphenanthrenyl, Diazepinyl, Diazinyl, Dibenzoxazepinyl, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiazinyl, Dihydrooxazolyl, Dihydropyridazinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrothiazinyl, Dioxanyl, Dioxenyl, Dioxepinyl, Dioxinonyl, Dioxolanyl, Dioxolonyl, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyrazinyl, Dithiolanyl, Dithiolenyl, Dithioly, Flaviny, Furopyrimidinyl, Glycocyamidinyl, Guaniny, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl, Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazolyl, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazoliny, Imidazothiazolyl, Indazolebenzopyrazolyl, Indoxazenyl, Inosiny, Isoalloxazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolidinyl, Isoxazolinonyl, Isoxazoliny, Isoxazolonyl, Isoxazolyl, Lumaziny, Methylthyminy, Methyluracily, Morpholinyl, Naphthimidazolyl, Oroticyl, Oxathianyl, Oxathiolanyl, Oxazinonyl, Oxazolidinonyl, Oxazolidinyl, Oxazolidonyl, Oxazolinonyl, Oxazoliny, Oxazolonyl, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnolinyl, Perhydropyrroloazinyl, Perhydropyrrolothiazinyl, Perhydrothiazinonyl, Perimidinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phenoxazonyl, Phthalazinyl, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, Pteridinyl, Pteriny,

Purinyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolidonyl, Pyrazolinonyl, Parazolinyl, Pyrazolobenzodiazepinyl, Pyrazolonyl, Pyrazolopyrimidinyl, Pyrazolotriazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridazonyl, Pyridopyrazinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyrimidinethionyl, Pyrimidinyl, Pyrimidionyl, Pyrimidoazepinyl, Pyrimidopteridinyl, Pyrrolobenzodiazepinyl, Pyrrolodiazinyl, Pyrrolopyrimidinyl, Chinazolidinyl, Chinazolinonyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultinyl, Sultonyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyrazinyl, Tetrahydropyridazinyl, Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepinyl, Thiazinyl, Thiazolidinonyl, Thiazolidinyl, Thiazolinonyl, Thiazolinyl, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl, Thienopyrimidinyl, Thiazolidinonyl, Thyminyl, Triazolopyrimidinyl, Uracilyl, Xanthinyl, Xylitolyl, Azabenzonaphthhenyl, Benzofuroxanyl, Benzothiadiazinyl, Benzotriazepinonyl, Benzotriazolyl, Benzoxadiazinyl, Dioxadiazinyl, Dithiadazolyl, Dithiazolyl, Furazanyl, Furoxanyl, Hydrotriazolyl, Hydroxytrizinyl, Oxadiazinyl, Oxadiazolyl, Oxathiazinonyl, Oxatriazolyl, Pentazinyl, Pentazolyl, Petrazinyl, Polyoxadiazolyl, Sydonyl, Tetraoxanyl, Tetrazepinyl, Tetrazinyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Thiadiazolinyl, Thiadiazolyl, Thiadioxazinyl, Thiatriazinyl, Thiatriazolyl, Thiatriazolyl, Triazepinyl, Triazinoindolyl, Triazinyl, Triazolinedionyl, Triazoliny, Triazolyl, Trioxanyl, Triphenodioxazinyl, Triphenodithiazinyl, Trithiadiazepinyl, Trithianyl, oder Trioxolanyl genannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind infolge ihrer Wirkung als Inhibitoren des zellulären Na^+/H^+ -Austausches als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendbar oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Wirkstoffe Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken gegen Arrhythmien, die beispielsweise bei Hypoxien auftreten. Sie sind ferner anwendbar bei Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen (Beispiele: cardiale, cerbrale, gastrointestinale, pulmonale, renale Ischämie, Ischämie der Leber, Ischämie der Skelettmuskulatur). Entsprechende Krankheiten sind beispielsweise coronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Embolie im Lungenkreislauf, akutes oder chronisches Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Hirninfarkt, Reperfusionsschäden bei der Wiederdurchblutung von Hirnarealen nach Auflösung von Gefäßverschlüssen und akute und chronische Durchblutungsstörungen des Hirns. Hier sind die genannten Verbindungen auch in Kombination mit thrombolytischen Mitteln wie t-PA, Streptokinase und Urokinase nützlich.

Bei der Reperfusion des ischämischen Herzens (z. B. nach einem Angina-pectoris-Anfall oder einem Herzinfarkt) können irreversible Schädigungen an Cardio-

myocyten in der betroffenen Region auftreten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken u. a. in einem solchen Fall cardioprotektiv.

In das Anwendungsgebiet Ischämie ist auch die Verhinderung von Schäden an Transplantaten einzubeziehen (z. B. als Schutz des Transplantates vor, während und nach der Implantation sowie bei der Lagerung der Transplantate), die im Zusammenhang mit Transplantationen auftreten können. Die Verbindungen sind ausserdem protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe am Herzen und an peripheren Gefäßen.

Bei der essentiellen Hypertonie und diabetischen Nephropathie ist der zelluläre Natrium-Protonen-Austausch erhöht. Die genannten Verbindungen eignen sich daher als Inhibitoren dieses Austausches zur vorbeugenden Behandlung dieser Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine stark inhibierende Wirkung auf die Proliferation von Zellen aus. Deshalb sind die Verbindungen als Arzneimitteln bei Krankheiten interessant, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Rolle spielt und können als Mittel gegen Krebserkrankungen, Atherosklerose, Organhypertrophien und -hyperplasien, fibrotische Erkrankungen und diabetische Spätkomplikationen verwendet werden.

Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na^+/H^+ -Austauschers in humanen Darmkrebszellen (HT-29):

HT-29-Zellen wurden bei 37°C, 5% CO_2 in Wachstumsmedium inkubiert. Nach 3-5 Tagen wurde das Wachstumsmedium entfernt, die Zellen gewaschen und mit 7.5 μM BCECF-AM (pH-sensitiver Fluoreszenzfarbstoff) bei 37°C ohne CO_2 beladen. Nach 30 min wurden die Zellen gewaschen und mit folgendem Medium angesäuert: 70 mM Cholinchlorid, 20 mM NH_4Cl , 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM Glucose und 15 mM HEPES, pH 7.5.

Nach 6 min Inkubation bei 37°C ohne CO_2 wurden die Zellen gewaschen und für 5 min mit Waschmedium inkubiert: 120 mM Cholinchlorid, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM Glucose und 15 mM MOPS, pH 7.0.

Das Waschmedium wurde entfernt und Kontrollmedium mit oder ohne Testverbindung wurde zugegeben: 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM Glucose, 15 mM MOPS, pH 7.0.

Die Zellen wurden 4 min bei 37°C ohne CO₂ inkubiert und fluorimetrisch (CytoFluor 2350) vermessen. Die Fluoreszenz des Farbstoffes BCECF wurde bei den Anregungswellenlängen 485 nm (pH-sensitiv) und 440 nm (nicht pH-sensitiv) und bei der Emissionswellenlänge 530 nm gemessen. Der cytoplasmatische pH wurde aus dem Verhältnis der Fluoreszenzen bei 485 und 440 nm berechnet. Das Fluoreszenzverhältnis wurde durch Messung des Fluoreszenzsignals nach Äquilibrierung von externem und internem pH mit Nigericin kalibriert.

Beispiel	IC ₅₀ / 10 ⁻⁶ mol l ⁻¹
1	0.500
3	0.029
4	0.031

Die Wirkstoffe gemäß der allgemeinen Formel I können als wässrige Injektionslösung (z.B. für intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation), als Tablette, als Suppositorium, als Salbe, als Pflaster für transdermale Applikation, als Aerosol für inhalative Anwendung über die Lunge oder als Nasenspray eingesetzt werden.

Der Wirkstoffgehalt einer Tablette oder eines Suppositoriums liegt zwischen 5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 10 und 50 mg. Bei Inhalation liegt die Einzeldosis zwischen 0,05 und 20 mg, vorzugsweise zwischen 0,2 und 5 mg. Bei einer parenteralen Injektion liegt die Einzeldosis zwischen 0,1 und 50 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 und 20 mg. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Im folgenden sind einige Beispiele für pharmazeutische Präparate mit dem Wirkstoff angegeben:

Tabletten:

Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	20,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Maisstärke	62,0 mg
Laktose	83,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	1,6 mg

Lösung zur Injektion

	0,3 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Natriumchlorid	0,9 g
Aqua injectibilia	ad 100ml

Die Lösung kann unter Verwendung von Standardverfahren sterilisiert werden.

Wäßrige Lösung zur nasalen oder inhalativenApplikation

	0,3 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Natriumchlorid	0,9 g
Benzalkoniumchlorid	0,01 mg
Aqua purificata	ad 100 ml

Die oben ausgeführte Lösung ist geeignet für die nasale Applikation in einem Spray, oder in Kombination mit einem Gerät, das ein Aerosol mit einer Partikelgröße vorzugsweise zwischen 2 und 6 μm produziert, zur Anwendung über die Lunge.

Kapseln für die Inhalation

Die Verbindungen der allgemeinen Formele 1 werden in mikronisierter Form (Partikelgröße im wesentlichen zwischen 2 und 6 μM), gegebenenfalls unter Zusatz von mikronisierten Trägersubstanzen, etwa Laktose, in Hartgelatine kapseln gefüllt. Zur Inhalation dienen übliche Geräte für die Pulverinhalation. In jede Kapsel werden

z.B. zwischen 0,2 und 20 mg des Wirkstoffs der allgemeinen Formel I und 0 bis 40 mg Laktose eingefüllt.

Inhalationsaerosol

	1 Teil
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Sojalecithin	0,2 Teile
Treibgasmischung	ad 100 Teile

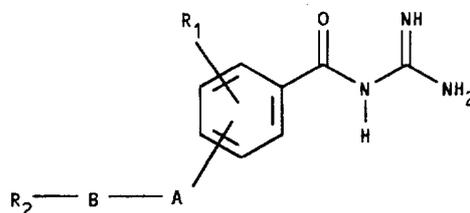
Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter gefüllt mit Dosierventil abgefüllt, der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,5 mg abgegeben wird. Für die anderen Dosierungen des angegebenen Bereichs verwendet man zweckmäßig Zubereitungen mit höherem oder niedrigerem Wirkstoffanteil.

Salbe (Zusammensetzung g/100 g Salbe)

	2 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Rauchende Salzsäure	0,011 g
Natriumpyrosulfit	0,05 g
Gemisch aus gleichen Teilen Cetylalkohol und Stearylalkohol	20 g
Weißes Vaseline	5 g
Künstliches Bergamotteöl	0,075 g
Destilliertes Wasser	ad 100

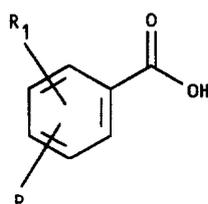
Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Die allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Benzoylguanidinen der allgemeinen Formel I



(I)

aus den entsprechenden Benzoessäurederivaten besteht darin, daß man ein Benzoessäurederivat der allgemeinen Formel II, in der P eine nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet

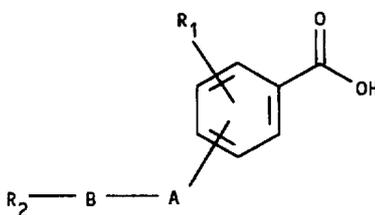


(II)

mit dem gewünschten Substituenten der allgemeinen Formel III,



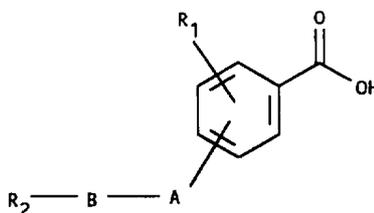
in der Q eine durch ein Elektrophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, nucleophil substituiert und das resultierende Benzoessäurederivat der allgemeinen Formel IV



(IV)

in einem geeigneten - vorzugsweise wasserfreien - Lösungsmittel - bevorzugt Dimethylformamid - suspendiert und mit N-Methylmorpholin sowie Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und mit der Mischung einer Lösung oder Suspension einer Base - vorzugsweise Natriumhydrid in einem geeigneten, wasserfreiem Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid - mit einem Guanidinsalz - vorzugsweise Guanidinhydrochlorid - versetzt.

Die aktivierten Säurederivate lassen sich in in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Benzoesäurederivaten der allgemeinen Formel IV herstellen:



(IV)

Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten auf der Basis der Benzoesäurederivate der allgemeinen Formel IV sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivats mit einem Guanidinsalz erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel.

Ein Teil der zugrundeliegenden Benzoesäurederivate der Formel IV sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die bislang unbekannt Verbindungen der Formel IV können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

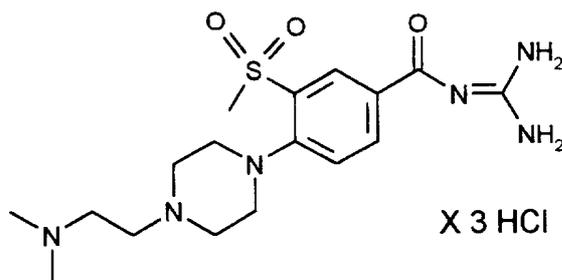
Die entsprechenden Benzoesäuren erhält man so beispielsweise durch Umsetzung der entsprechend substituierten Piperazine mit 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure, wobei in 4-Stellung nucleophil substituiert wird. Dazu werden 10 mM 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure und 50 mM Piperazin 4 h unter Inertgas bei 120°C erhitzt. Kristallisation aus Methanol ergibt die entsprechend substituierten Benzoesäuren.

10 mM des entsprechenden Benzoesäurederivates werden in 40 ml wasserfreiem DMF suspendiert und mit 10 mM N-Methylmorpholin versetzt. Zur erhaltenen Lösung werden 13mM Carbonyldiimidazol (CDI) hinzugefügt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Inertgas werden in einem zweiten Ansatz 14 mM NaH in 30 ml wasserfreiem DMF suspendiert und mit 14mM Guanidinhydrochlorid versetzt. Man rührt 1 h bei 80°C und filtriert nach Abkühlen von unlöslichen Bestandteilen ab. Die klare Guanidin-Lösung wird zu der oben beschriebenen Lösung gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des DMF unter vermindertem Druck wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit einem geeigneten Lösungsmittelsystem gereinigt. Behandlung mit etherischer Salzsäure oder anderen pharmakologisch verträglichen Säuren überführt die Benzoylguanidine in die entsprechenden Salze.

Nach dieser Standardvorschrift werden folgende Verbindungen erhalten:

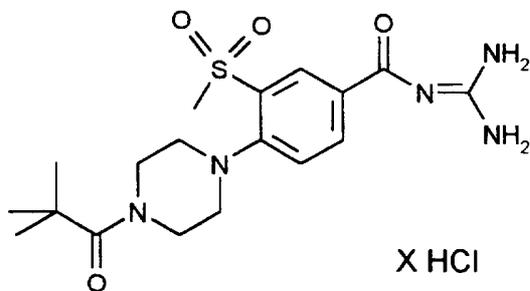
Beispiel 1:

Schmp.: > 250°C



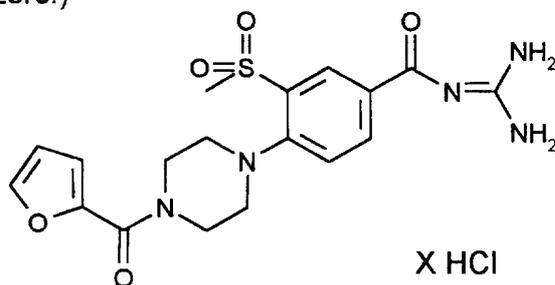
Beispiel 2:

Schmp.: 220-222°C (Zers.)



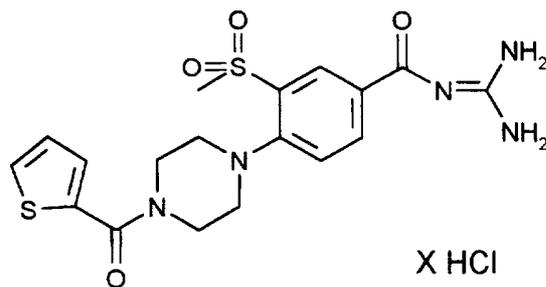
Beispiel 3:

Schmp.: 175-177°C (Zers.)



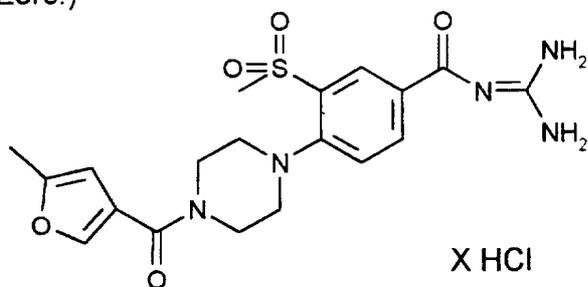
Beispiel 4:

Schmp.: >250°C



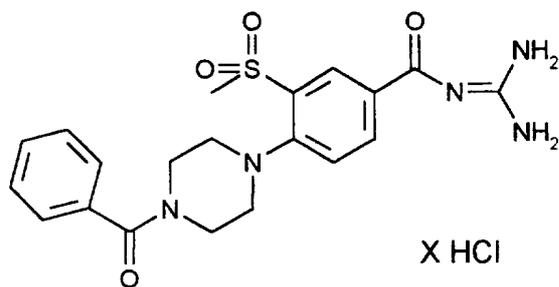
Beispiel 5:

Schmp.: 207-210°C (Zers.)



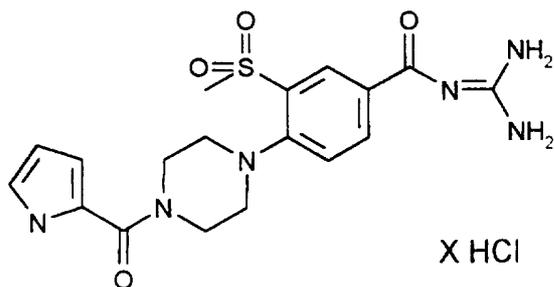
Beispiel 6:

Schmp.: 170-173°C:



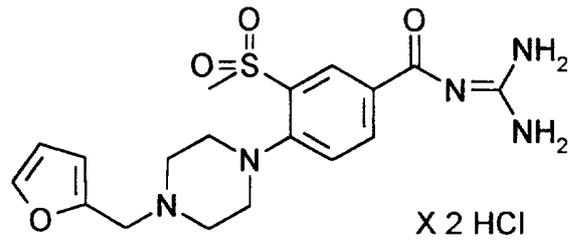
Beispiel 7:

Schmp.: 170°C (Zers.)



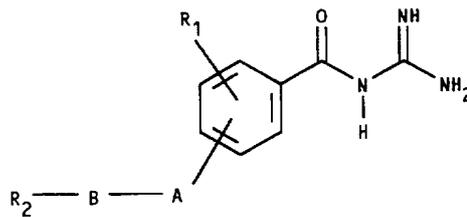
Beispiel 8:

Schmp.: 243°C (Zers.)



Patentansprüche

1. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I)

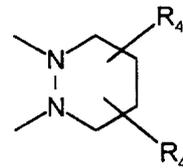
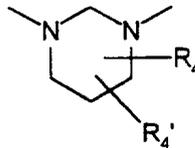
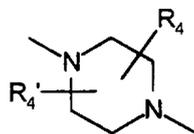
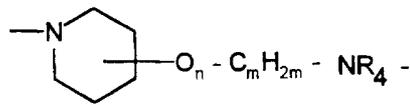
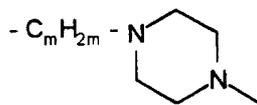
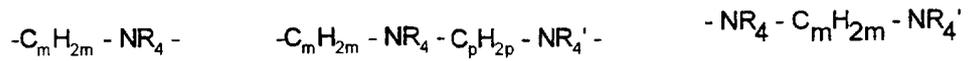


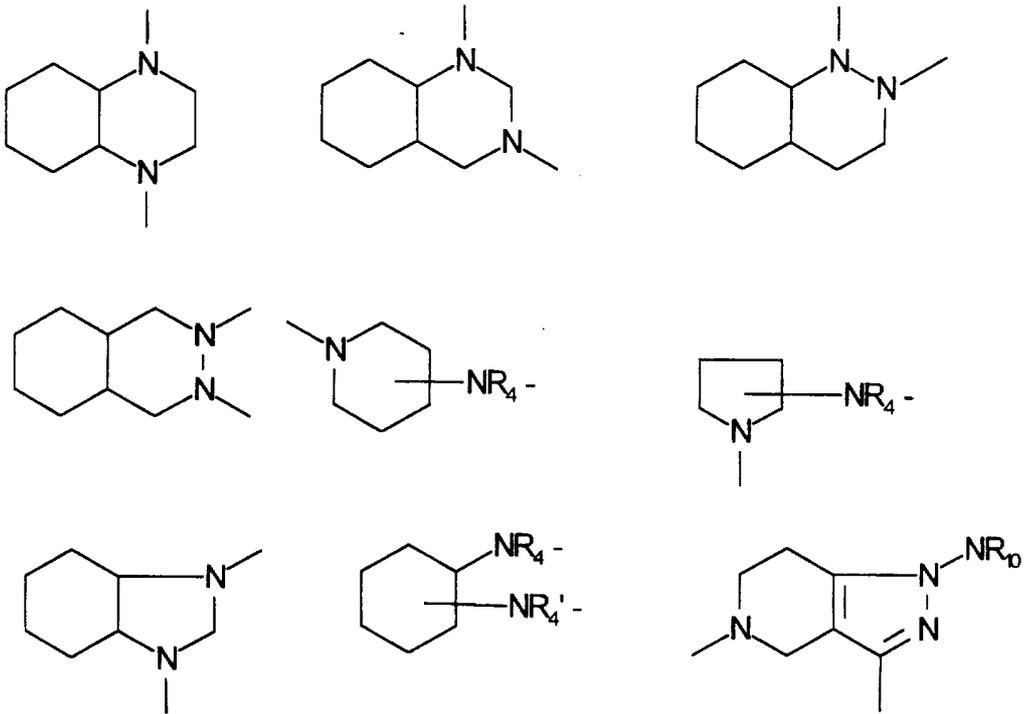
(I)

worin

R₁ R₃ - SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -, F, Cl oder CF₃;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen





und

m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge (-CH₂)_a, (-CHOH-) _b, (-CO-) _c, (-CS-) _d und/oder (-NR₁₁-) und

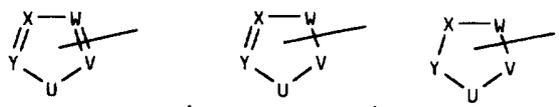
a eine ganze Zahl von 0 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,

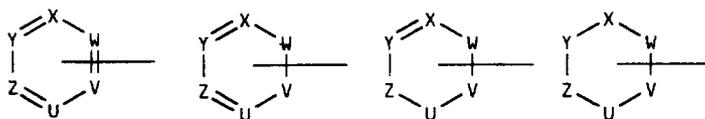
b 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

c 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

d 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1;

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₈-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ oder einen - vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen -Heterocyclus





der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₈-Alkyl, halogen- oder phenylsubstituiertes C₁-C₈-Alkyl, wobei der Phenylrest bis zu drei Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy aufweisen kann,

R₄ und R_{4'}, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R_{4'} auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

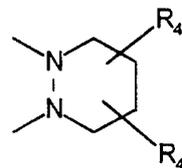
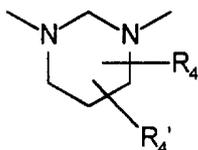
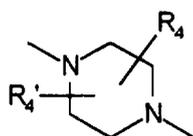
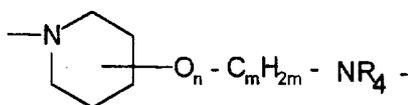
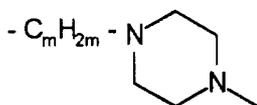
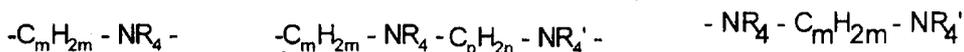
R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

2. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R₁ R₃-SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen



m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge
 $(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ und/oder $(-NR_{11}-)$ und

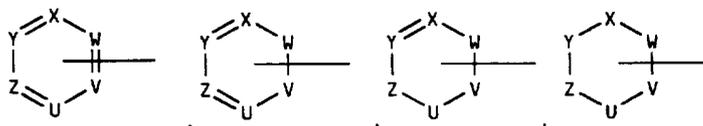
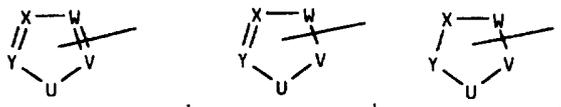
a eine ganze Zahl von 0 bis 4,

b 0 oder die ganze Zahl 1,

c 0 oder die ganze Zahl 1,

d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₄-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

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

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

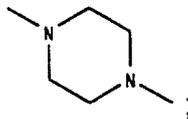
R₇ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

3. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

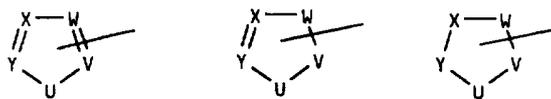
R₁ CH₃-SO₂-;

A für



B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge (-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und
 a eine ganze Zahl von 0 bis 4,
 b 0 oder die ganze Zahl 1,
 c 0 oder die ganze Zahl 1,
 d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ einen 5-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann und im Ringsystem nur ein Heteroatom vorhanden ist;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

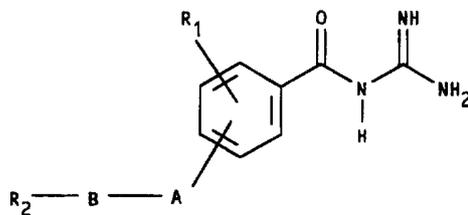
R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

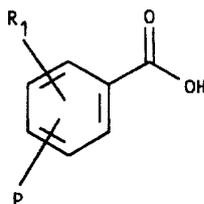
bedeuten können.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzoesäurederivat der allgemeinen Formel II, in der P eine nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet

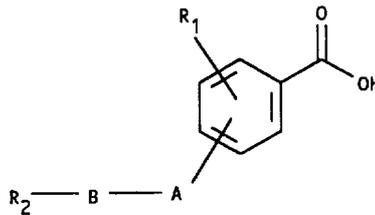


(II)

mit einem Substituenten der allgemeinen Formel III,

R₂BAQ (III)

in der Q eine durch das Elektrophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, nucleophil substituiert und das resultierende Benzoesäurederivat der allgemeinen Formel IV



(IV)

in einem geeigneten - vorzugsweise wasserfreien - Lösungsmittel - bevorzugt Dimethylformamid - suspendiert und mit N-Methylmorpholin sowie Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und mit der Mischung einer Lösung oder Suspension einer Base - vorzugsweise Natriumhydrid in einem geeigneten, wasserfreiem Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid - mit einem Guanidinsalz - vorzugsweise Guanidinhydrochlorid - versetzt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und deren Säureadditionssalze neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
6. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Arzneimittel.
7. Verwendung von Verbindungen nach Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 6 als Arzneimittel mit einer inhibitorischen Wirkung bezüglich des Na⁺/H⁺-Austauschs
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Stereoisomere sowie deren Säureadditionssalze zur Herstellung eines Medikaments zur therapeutischen Behandlung von Ischaemien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/00177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D295/14 C07D295/18 C07D307/68 C07D333/38 C07D207/40
C07D307/50 A61K31/495

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.
A	EP 0 589 336 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 30 March 1994 see the whole document ---	1-8
A	EP 0 600 371 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 8 June 1994 see the whole document ---	1-8
A	EP 0 602 522 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 22 June 1994 see the whole document ---	1-8
A	DE 43 37 611 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 11 May 1995 see the whole document ---	1-8
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

21 March 1997

Date of mailing of the international search report

01.04.97

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/00177

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 667 341 A (MERCK PATENT GMBH) 16 August 1995 see the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/00177

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6-8 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 97/00177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 589336 A	30-03-94	AT 147375 T	15-01-97
		AU 661611 B	27-07-95
		AU 4746093 A	31-03-94
		CA 2106613 A	23-03-94
		CN 1087900 A	15-06-94
		DE 59305042 D	20-02-97
		FI 934109 A	23-03-94
		HU 70186 A	28-09-95
		JP 6228082 A	16-08-94
		NO 933351 A,B,	23-03-94
		NZ 248703 A	21-12-95
		US 5591754 A	07-01-97
		ZA 9306960 A	15-04-94

EP 600371 A	08-06-94	DE 4316019 A	17-11-94
		AU 663983 B	26-10-95
		AU 5204093 A	16-06-94
		BR 9304910 A	16-08-94
		CA 2110443 A	03-06-94
		FI 935360 A	03-06-94
		JP 6279470 A	04-10-94
		NZ 250322 A	21-12-95
		US 5395826 A	07-03-95
		US 5498617 A	12-03-96

EP 602522 A	22-06-94	AT 138646 T	15-06-96
		AU 663425 B	05-10-95
		AU 5249093 A	30-06-94
		CA 2111385 A	16-06-94
		DE 59302745 D	04-07-96
		ES 2087637 T	16-07-96
		FI 935577 A	16-06-94
		HU 70427 A	30-10-95
		JP 6234727 A	23-08-94
		NO 934605 A	16-06-94
		NZ 250438 A	26-09-95

DE 4337611 A	11-05-95	AU 7993794 A	23-05-95
		CN 1134146 A	23-10-96
		WO 9512584 A	11-05-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/00177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4337611 A		EP 0733046 A	25-09-96
		PL 314188 A	02-09-96
		ZA 9408670 A	04-07-95

EP 667341 A	16-08-95	DE 4404183 A	17-08-95
		AU 1157195 A	17-08-95
		CA 2142070 A	11-08-95
		CN 1112550 A	29-11-95
		CZ 9500327 A	18-10-95
		HU 72306 A	29-04-96
		JP 7267926 A	17-10-95
		NO 950485 A	11-08-95
		PL 307190 A	21-08-95
		SK 15795 A	13-09-95
		US 5461066 A	24-10-95
		ZA 9501059 A	13-10-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00177

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07D295/14 C07D295/18 C07D307/68 C07D333/38 C07D207/40
 C07D307/50 A61K31/495

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes 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.
A	EP 0 589 336 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 30.März 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	EP 0 600 371 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 8.Juni 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	EP 0 602 522 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 22.Juni 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	DE 43 37 611 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 11.Mai 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-8
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * 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 | <ul style="list-style-type: none"> "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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">21.März 1997</p>	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">0 1. 04. 97</p>
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Luyten, H</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/00177

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 667 341 A (MERCK PATENT GMBH) 16.August 1995 siehe das ganze Dokument -----	1-8

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Although claims 6-8 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00177

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 589336 A	30-03-94	AT 147375 T	15-01-97
		AU 661611 B	27-07-95
		AU 4746093 A	31-03-94
		CA 2106613 A	23-03-94
		CN 1087900 A	15-06-94
		DE 59305042 D	20-02-97
		FI 934109 A	23-03-94
		HU 70186 A	28-09-95
		JP 6228082 A	16-08-94
		NO 933351 A,B,	23-03-94
		NZ 248703 A	21-12-95
		US 5591754 A	07-01-97
		ZA 9306960 A	15-04-94
EP 600371 A	08-06-94	DE 4316019 A	17-11-94
		AU 663983 B	26-10-95
		AU 5204093 A	16-06-94
		BR 9304910 A	16-08-94
		CA 2110443 A	03-06-94
		FI 935360 A	03-06-94
		JP 6279470 A	04-10-94
		NZ 250322 A	21-12-95
		US 5395826 A	07-03-95
		US 5498617 A	12-03-96
EP 602522 A	22-06-94	AT 138646 T	15-06-96
		AU 663425 B	05-10-95
		AU 5249093 A	30-06-94
		CA 2111385 A	16-06-94
		DE 59302745 D	04-07-96
		ES 2087637 T	16-07-96
		FI 935577 A	16-06-94
		HU 70427 A	30-10-95
		JP 6234727 A	23-08-94
		NO 934605 A	16-06-94
		NZ 250438 A	26-09-95
DE 4337611 A	11-05-95	AU 7993794 A	23-05-95
		CN 1134146 A	23-10-96
		WO 9512584 A	11-05-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00177

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4337611 A		EP 0733046 A	25-09-96
		PL 314188 A	02-09-96
		ZA 9408670 A	04-07-95

EP 667341 A	16-08-95	DE 4404183 A	17-08-95
		AU 1157195 A	17-08-95
		CA 2142070 A	11-08-95
		CN 1112550 A	29-11-95
		CZ 9500327 A	18-10-95
		HU 72306 A	29-04-96
		JP 7267926 A	17-10-95
		NO 950485 A	11-08-95
		PL 307190 A	21-08-95
		SK 15795 A	13-09-95
		US 5461066 A	24-10-95
		ZA 9501059 A	13-10-95
