



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 10 448 T2 2005.04.07**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 163 237 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 10 448.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/00912**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 909 498.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/55153**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.03.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **21.09.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.12.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **06.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.04.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/12**

**C07D 239/96, C07D 239/91, C07D 403/12,  
C07D 405/12, C07D 409/12, C07D 409/14,  
C07D 405/14, A61K 31/505, A61P 43/00**

(30) Unionspriorität:

**9906279 17.03.1999 GB**  
**9926667 11.11.1999 GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(72) Erfinder:

**BROWN, Dearg Sutherland, Macclesfield,  
Cheshire SK10 4TG, GB**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(54) Bezeichnung: **AMID-DERIVATE**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte Amidderivate, die sich als Hemmstoffe von durch Cytokin vermittelten Krankheiten eignen. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Amidderivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten, sowie ihre Verwendung bei therapeutischen Methoden, zum Beispiel aufgrund der Hemmung von durch Cytokin vermittelten Krankheiten.

**[0002]** Bei den in der vorliegenden Erfindung offenbarten Amidderivaten handelt es sich um Hemmstoffe der Produktion von Cytokinen wie dem Tumornekrosefaktor (im folgenden TNF genannt), z.B. TNF $\alpha$ , sowie verschiedenen Mitgliedern der Familie der Interleukine (im folgenden IL genannt), zum Beispiel IL-1, IL-6 und IL-8. Demgemäß eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden, bei denen es zu einer übermäßigen Cytokinproduktion, zum Beispiel einer übermäßigen Produktion von TNF $\alpha$  oder IL-1, kommt. Es ist bekannt, daß Cytokine von verschiedensten Zellen wie Monozyten und Makrophagen produziert werden und daß sie verschiedene physiologische Wirkungen haben, von denen man annimmt, daß sie bei Krankheiten oder Leiden wie Entzündungen und bei der Immunregulation eine wichtige Rolle spielen. So wurde zum Beispiel behauptet, daß TNF $\alpha$  und IL-1 auf die Zellsignalkette wirken, von der angenommen wird, daß sie zur Pathologie von Krankheitszuständen wie Entzündungskrankheiten und allergischen Krankheiten sowie zu einer cytokinininduzierten Toxizität beiträgt. Weiterhin ist bekannt, daß die TNF $\alpha$ -Produktion in bestimmten Zellsystemen der Produktion von anderen Cytokinen, wie IL-1, vorangeht und diese vermittelt.

**[0003]** Es wurde weiterhin behauptet, daß abnormale Cytokinspiegel eine Auswirkung z.B. auf die Produktion physiologisch aktiver Eicosanoide wie Prostaglandinen und Leukotrienen, die Stimulation der Freisetzung proteolytischer Enzyme wie Kollagenase, die Aktivierung des Immunsystems, zum Beispiel durch Stimulation der T-Helfer-Zellen, die Aktivierung der Osteoklastenaktivität, die zur Absorption von Calcium führt, die Stimulation der Freisetzung von Proteoglycanen, z.B. aus Knorpel, die Stimulation der Zellproliferation und die Gefäßneubildung haben.

**[0004]** Zudem nimmt man an, daß die Cytokine an der Entstehung und Entwicklung von Krankheitszuständen wie Entzündungskrankheiten und allergischen Krankheiten, zum Beispiel Gelenkentzündungen (insbesondere rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Gicht), Entzündung des Magen-Darm-Trakts (insbesondere Reizdarm, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn sowie Gastritis), Hautkrankheiten (insbesondere Schuppenflechte, Ekzem und Dermatitis) sowie Atemwegserkrankungen (insbesondere Asthma, Bronchitis, allergischer Rhinitis, Schocklunge und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung) sowie der Entstehung und Entwicklung unterschiedlicher Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie von zerebrovaskulären Erkrankungen wie dekompensierte Herzinsuffizienz, Myokard-Infarkt, der Bildung von Arteriosklerose-Plaques, Bluthochdruck, Thrombozytenaggregation, Angina, Gehirnschlag, Alzheimer-Krankheit, Reperfusionsschädigung, Gefäßschädigung, darunter auch Restenose und Krankheiten des peripheren Kreislaufsystems, sowie zum Beispiel verschiedenen Leiden des Knochenmetabolismus wie Osteoporose (darunter senile Osteoporose und postmenopausale Osteoporose), Morbus Paget, Knochenmetastasen, Hyperkalzämie, Nebenschilddrüsenüberfunktion, Osteosklerose, Osteoporose und Periodontitis, sowie den abnormen Veränderungen des Knochenmetabolismus, die als Begleiterscheinung der rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthritis auftreten können, beteiligt sind. Es wurde auch behauptet, daß eine übermäßig hohe Cytokinproduktion eine Auswirkung auf die Herbeiführung bestimmter Komplikationen bei bakteriellen, pilzlichen und/oder viralen Infektionen wie Endotoxin-Schocksyndrom, septischem Schocksyndrom und toxischem Schocksyndrom und bei der Herbeiführung gewisser Komplikationen bei ZNS-Chirurgie oder -Schädigung wie Nervenverletzungen und ischämischem Schlag hat. Es wurde auch behauptet, daß eine übermäßig hohe Cytokinproduktion auf die Herbeiführung von Krankheiten, an denen Knorpel- oder Muskelresorption beteiligt ist, Lungenfibrose, Zirrhose, Nierenfibrose, der bei bestimmten chronischen Krankheiten wie maligner Krankheit und dem erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) auftretenden Kachexie, der Tumorinvasivität, der Metastasierung von Tumoren und multipler Sklerose, bzw. auf die fortschreitende Entwicklung dieser Krankheiten eine Auswirkung hat.

**[0005]** Die Wirksamkeit von TNF $\alpha$ -Antikörpern in klinischen Studien bestätigt, daß TNF $\alpha$  bei der Zellsignalkette, die zu rheumatoider Arthritis führt, eine wesentliche Rolle spielt (The Lancet, 1994, 344, 1125 und British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334).

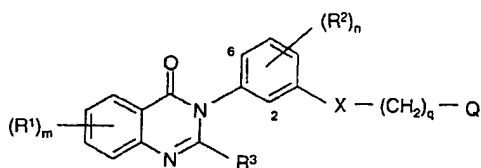
**[0006]** Man nimmt daher an, daß Cytokine wie TNF $\alpha$  und IL-1 wichtige Mediatoren bei einer Reihe von Krankheiten und Leiden sind. Es ist daher zu erwarten, daß die Hemmung der Produktion und/oder der Wirkungen dieser Cytokine eine nützliche Rolle bei der Prophylaxe, Kontrolle oder Behandlung solcher Krankheiten und Leiden spielen wird.

**[0007]** Obwohl nicht impliziert werden soll, daß die in der vorliegenden Erfindung offenbarten Verbindungen nur aufgrund einer Auswirkung auf einen einzelnen biologischen Vorgang eine pharmakologische Wirksamkeit aufweisen, wird angenommen, daß die Verbindungen die Auswirkungen der Cytokine aufgrund der Hemmung des Enzyms p38-Kinase hemmen. Die p38-Kinase, die auch unter der Bezeichnung cytokinsupprimierendes Bindungsprotein (cytokine suppressive binding protein; im folgenden CSBP genannt) und reaktivierende Kinase (im folgenden RK genannt) bekannt ist, gehört zu der Enzymfamilie der mitogenaktivierten Protein (im folgenden MAP genannt)-Kinasen, von der bekannt ist, daß sie durch physiologischen Streß wie dem durch ionisierende Strahlung, zytotoxische Agentien und Toxine, zum Beispiel Endotoxine wie bakterielle Lipopolysaccharide, und verschiedene Agentien wie die Cytokine, zum Beispiel TNF $\alpha$  und IL-1, verursachten Streß aktiviert werden. Es ist bekannt, daß die p38-Kinase gewisse intrazelluläre Proteine, die an der Kette der Enzymschritte, die zur Biosynthese und Exkretion von Cytokinen wie TNF $\alpha$  und IL-1 führt, beteiligt sind, phosphoryliert. Bekannte Hemmstoffe der p38-Kinase wurden in einem Übersichtsartikel von G. J. Hanson in Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729–733 behandelt. Es ist bekannt, daß die p38-Kinase in mit den Bezeichnungen p38 $\alpha$  und p38 $\beta$  versehenen Isoformen vorliegt.

**[0008]** Bei den aus der vorliegenden Erfindung bekannten Verbindungen handelt es sich um Inhibitoren der Produktion von Cytokinen wie TNF, insbesondere TNF $\alpha$ , und verschiedenen Interleukinen, insbesondere IL-1.

**[0009]** Bestimmte 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-enderivate wurden in Chemical Abstracts, Band 77, Abstrakt 19599 offenbart. Zu den beschriebenen Verbindungen zählen: 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on.

**[0010]** Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel Ia



Ia

wobei X für -NHCO- oder -CONH- steht;  
m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkynyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfanyl, (1-6C)-alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]-amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkansulfonyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyl-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N-(1-6C)-alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino steht,

oder R<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkyloxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl oder N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)alkyl oder (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> für eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe steht, und wobei die oben definierten R<sup>1</sup>-Substituenten, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen gegebenenfalls einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können,

und wobei die Aryl-, Heteroaryl- bzw. Heterocyclylgruppen in einem R'-Substituenten jeweils gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können, und wobei die Heterocyclylgruppen in einem R'-Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten tragen können;

n für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>2</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, (1-6C)-Alkyl oder (1-6C)-Alkoxy steht;

q für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht; und

Q für Aryl, Aryloxy, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylcarbamoyle, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, (3-7C)-Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylcarbamoyle, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylcarbamoyle, N-Heterocyclylsulfamoyl oder Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino steht und Q gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyle, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfanyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkanoylsulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyle-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyle-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkyl-N-(1-6C)-alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-Alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino,

Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino, Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl und N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl substituiert ist,

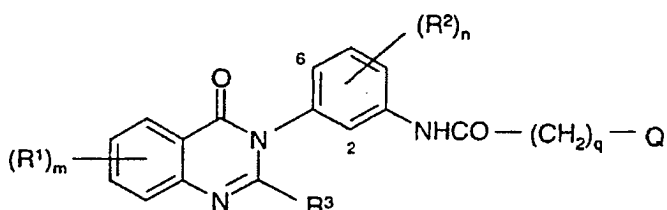
oder Q durch eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe substituiert ist,

und wobei die der oben definierten Substituenten an Q, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können und wobei alle Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können, und wobei Q, wenn es sich dabei um eine Heterocyclylgruppe handelt oder es eine Heterocyclylgruppe enthält, oder eine Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an Q gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten tragen kann;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze und in-vivo spaltbare Ester;

wobei allerdings 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on ausgenommen sind, bereitgestellt.

**[0011]** Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel Ib



wobei m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfinyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkansulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyl-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino,

N-(1-6C)-Alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N-(1-6C)-alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylidi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbamoyle-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle-(2-6C)-Alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino steht, oder R<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyle, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyle, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyle, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl oder N-(1-6C)-alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl steht, oder (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> für eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe steht, und wobei die oben definierten R<sup>1</sup>-Substituenten, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen gegebenenfalls einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können, und wobei die Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppen in einem R<sup>1</sup>-Substituenten jeweils gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxycarbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können, n für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>2</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkoxycarbonyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, (1-6C)-Alkyl oder (1-6C)-Alkoxy steht;

q für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht; und

Q für Aryl, Aryloxy, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylcarbamoyle, N-Arylsulfamoyle, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, (3-7C)-Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylcarbamoyle, N-Heteroarylsulfamoyle, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylcarbamoyle, N-Heterocyclylsulfamoyle oder Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino steht, und Q gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyle, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxycarbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyle, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyle, (1-6C)-Alkansulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyle-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyle-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyle-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyle-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl] carbamoyle-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy,

Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N-(1-6C)-alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino, Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-amino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroaryl-amino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-amino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroaryl-carbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclyl-amino, N-(1-6C)-alkylheterocyclyl-amino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclyl-carbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl und N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl substituiert ist, oder Q durch eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe substituiert ist, und wobei die oben definierten Substituenten an Q, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an 2 Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen gegebenenfalls einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können, und wobei die Aryl-, Heteroaryl oder Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können; und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze und in vivo spaltbaren Ester; wobei allerdings 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(9-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on ausgenommen sind, bereitgestellt.

**[0012]** In dieser Beschreibung umfaßt der Ausdruck „(1-6C)-Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen wie Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl, und (3-6C)-Cycloalkylgruppen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Verweise auf individuelle Alkylgruppen wie „Propyl“ sind jedoch spezifisch für die geradkettige Version, Verweise auf individuelle verzweigte Alkylgruppen wie „Isopropyl“ sind spezifisch für die verzweigte Version und Verweise auf individuelle Cycloalkylgruppen wie „Cyclopentyl“ sind spezifisch für den fünfgliedrigen Ring. Eine ähnliche Übereinkunft trifft auch auf andere allgemeine Ausdrücke zu; so schließt beispielsweise „(1-6C)-Alkoxy“ Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyloxy und Cyclopentyloxy ein, „(1-6C)-Alkylamino“ schließt Methylamino, Ethylamino, Cyclobutylamino und Cyclohexylamino ein, und „Di-[(1-6C)-Alkyl]amino“ schließt Dimethylamino, Diethylamino, N-Cyclobutyl-N-methylamino und N-Cyclohexyl-N-ethylamino ein.

**[0013]** Wenn bestimmte oben definierte Verbindungen der Formel I aufgrund eines oder mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome in optisch aktiver oder racemischer Form vorliegen können, so ist die Erfindung dahingehend zu verstehen, daß ihre Definition alle diese optisch aktiven oder racemischen Formen, die die Eigenschaft, Cytokine, insbesondere TNF, zu hemmen, aufweisen, beinhaltet. Optisch aktive Formen lassen sich nach gut bekannten Standardverfahren der organischen Chemie herstellen, z.B. durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien oder durch Auftrennung einer racemischen Form. Auf ähnliche Weise lassen sich TNF-hemmende Eigenschaften mit den im folgenden genannten Standard-Laboratoriumstechniken auswerten.

**[0014]** Zu geeigneten Bedeutungen für die obengenannten Oberbegriffe von Resten zählen die im folgenden angeführten Bedeutungen. Eine geeignete Bedeutung für R<sup>1</sup> oder Q, wenn es sich dabei um Aryl handelt, für einen Substituenten an Q, wenn es sich dabei um Aryl handelt, oder für die Arylgruppe innerhalb eines R<sup>1</sup>-Substituenten oder einer Q-Gruppe oder innerhalb eines Substituenten an Q ist Phenyl, Indenyl, Indanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Fluorenyl, vorzugsweise Phenyl.

**[0015]** Eine geeignete Bedeutung für R<sup>1</sup> oder Q, wenn es sich dabei um Heteroaryl handelt, für eine Heteroarylgruppe in einem R<sup>1</sup>-Substituenten oder einer Q-Gruppe, für einen Substituenten an Q, wenn es sich dabei um Heteroaryl handelt, oder für die Heteroarylgruppe innerhalb eines Substituenten an Q ist ein aromatischer 5- oder 6gliedriger monocyclischer Ring, ein 9- oder 10gliedriger bicyclischer Ring oder ein 13- oder 14gliedriger tricyclischer Ring, jeweils mit bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, zum Beispiel Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-Triazenyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Cinnolinyll, Naphthyridinyll, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, S,S-Dioxodibenzothiophenyl, Xanthenyl, Dibenzo-1,4-dioxinyll, Phenoxathiinyll, Phenoxyazinyl, Dibenzothiinyll, Phenothiazinyl, Thianthrenyl, Benzofuropyridyl, Pyridoindolyl, Acridinyl oder Phenanthridinyl, vorzugsweise Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl oder Xanthenyl, besonders bevorzugt Furyl, Thienyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Benzothienyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Carbazolyl, Dibenzofuranyl oder Dibenzothiophenyl.

**[0016]** Eine geeignete Bedeutung für R<sup>1</sup> oder Q, wenn es sich dabei um Heterocyclyl handelt, für einen Substituenten an Q, wenn es sich dabei um Heterocyclyl handelt, oder für die Heterocyclylgruppe innerhalb eines R<sup>1</sup>-Substituenten oder einer Q-Gruppe oder innerhalb eines Substituenten an Q ist ein nichtaromatischer gesättigter oder teilweise gesättigter 3- bis 10gliedriger monocyclischer oder bicyclischer Ring mit bis zu fünf Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, zum Beispiel Oxiranyl, Oxetanyl, Azetidinyll, Tetrahydrofuranlyll, Tetrahydropyranlyll, Pyrrolinyll, Pyrrolidinyl, Imidazolinyll, Imidazolidinyll, Pyrazolinyll, Pyrazolidinyll, 1,1-Dioxidoisothiazolidinyll, Morpholinyll, Tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-Dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Dihydropyridinyll, Tetrahydropyridinyll, Dihydropyrimidinyl oder Tetrahydropyrimidinyl oder Benzoderivate davon wie 2,3-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Dihydrobenzothienyl, Indolinyll, Isoindolinyll, Chromanyl und Isochromanyl, vorzugsweise Azetidin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, 1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl, Morpholino, 1,1-Dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Homopiperidin-1-yl, Piperidino, Piperazin-1-yl oder Homopiperazin-1-yl. Ein geeigneter Wert für eine solche Gruppe, die 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten trägt, ist zum Beispiel 2-Oxopyrrolidinyl, 2-Thioxopyrrolidinyl, 2-Oxoimidazolidinyll, 2-Thioxoimidazolidinyll, 2-Oxopiperidinyl, 2,5-Dioxopyrrolidinyl, 2,5-Dioxoimidazolidinyll oder 2,6-Dioxopiperidinyl.

**[0017]** Eine geeignete Bedeutung für Q, wenn es sich dabei um (3-7C)-Cycloalkyl handelt, ist beispielsweise ein nichtaromatischer mono- oder bicyclischer 3- bis 7gliedriger Ring wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Bicyclo[2.2.1]heptyl, vorzugsweise Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, besonders bevorzugt Cyclohexyl.

**[0018]** Geeignete Bedeutungen für verschiedene Gruppen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> oder für verschiedene Substituenten an Q oder an einer Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe in R' oder an einer Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe an einem Substituenten an Q sind beispielsweise:



für Halogen:	Fluor, Chlor, Brom und Iod;
für (1-6C)-Alkyl:	Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl;
für (2-6C)-Alkenyl:	Vinyl und Allyl;
für (2-6C)-Alkinyl:	Ethynyl und 2-Propinyl;
für (1-6C)-Alkoxy:	Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopropyloxy, Butoxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy;
für (1-6C)-Alkyl-amino:	Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Cyclobutylamino und Cyclohexylamino;
für Di-[(1-6C)-alkyl]amino:	Dimethylamino, Diethylamino und <u>N</u> -Ethyl- <u>N</u> -methylamino;
für (1-6C)-Alkoxy-carbonyl:	Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylcarbamoyl:	<u>N</u> -Methylcarbamoyl, <u>N</u> -Ethylcarbamoyl und <u>N</u> -Propylcarbamoyl;
für <u>N,N</u> -Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl:	<u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl, <u>N</u> -Ethyl- <u>N</u> -methylcarbamoyl und <u>N,N</u> -Diethylcarbamoyl;
für (2-6C)-Alkanoyl:	Acetyl und Propionyl;
für Halogen-(1-6C)-alkyl:	Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Dibrommethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl und 2-Bromethyl;
für Hydroxy-(1-6C)-alkyl:	Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxyethyl und 3-Hydroxypropyl;
für (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl:	Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 1-Methoxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl und 3-Methoxypropyl;
für Cyano-(1-6C)-alkyl:	Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 1-Cyanoethyl und 3-Cyanopropyl;
für Amino-(1-6C)-alkyl:	Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 1-Aminoethyl und 3-Aminopropyl;

(Fortsetzung)

für (1-6C)-Alkyl- amino-(1-6C)-alkyl:	Methylaminomethyl, Ethyl- aminomethyl, 1-Methylaminoethyl, 2-Methylaminoethyl, 2- Ethylaminoethyl und 3- Methylaminopropyl;
für Di-[(1-6C)- alkyl]amino-(1-6C)- alkyl:	Dimethylaminomethyl, Diethyl- aminomethyl, 1-Dimethylamino- ethyl, 2-Dimethylaminoethyl und 3-Dimethylaminopropyl.

**[0019]** Geeignete Bedeutungen für R<sup>1</sup> oder Q und geeignete Bedeutungen für einen Substituenten an R<sup>1</sup> oder Q sind beispielsweise:

für Aryl-(1-6C)- alkyl:	Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-Phenyl- propyl und 3-Phenylpropyl;
für Aryl-(1-6C)- alkoxy:	Benzyloxy und 2-Phenylethoxy;
für Aryloxy:	Phenoxy und 2-Naphthyloxy;
für Arylamino:	Anilino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl- arylamino:	<u>N</u> -Methylanilino und <u>N</u> -Ethyl- anilino;
für Aryl-(1-6C)- alkylamino:	Benzylamino, 2-Phenethylamino, 2- Phenylpropylamino und 3-Phenyl- propylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl- aryl-(1-6C)- alkylamino:	<u>N</u> -Benzyl- <u>N</u> -methylamino;
für Aroylamino:	Benzamido und 2-Naphthoylamino;
Arylsulfonylamino:	Benzolsulfonylamido;
für <u>N</u> -Arylcarbamoyl:	<u>N</u> -Phenylcarbamoyl;
für <u>N</u> -Arylsulfamoyl:	<u>N</u> -Phenylsulfamoyl;
für Aryl-(2-6C)- alkanoylamino:	Phenylacetamido und 3- Phenylpropionamido;

(Fortsetzung)

für Heteroaryl-(1-6C)-alkyl:	Heteroarylmethyl, 2-Heteroarylethyl, 2-Heteroarylpropyl und 3-Heteroarylpropyl;
für Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy:	Heteroarylmethoxy und 2-Heteroarylethoxy;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylheteroarylamino:	<u>N</u> -Methylheteroarylamino;
für Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino:	Heteroarylmethylamino, 2-Heteroarylethylamino und 3-Heteroarylpropylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -Methylheteroarylmethylamino und <u>N</u> -Methyl-2-heteroarylethylamino;
für Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino:	Heteroarylacetamido und 3-Heteroarylpropionamido;
für Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl:	Heteroarylmethoxymethyl, 2-Heteroarylethoxymethyl und 3-Heteroarylpropoxymethyl;
für Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl:	Heteroarylmethylaminomethyl, 2-Heteroarylethylaminomethyl und 3-Heteroarylpropylaminomethyl;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl:	<u>N</u> -Heteroarylmethyl- <u>N</u> -methylaminomethyl, <u>N</u> -(2-Heteroarylethyl)- <u>N</u> -methylaminomethyl und <u>N</u> -(3-Heteroarylpropyl)- <u>N</u> -methylaminomethyl;
für Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl:	Heterocyclylmethyl, 2-Heterocyclylethyl, 2-Heterocyclylpropyl und 3-Heterocyclylpropyl;
für Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy:	Heterocyclylmethoxy und 2-Heterocyclylethoxy;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylheterocyclylamino:	<u>N</u> -Methylheterocyclylamino;
für Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino:	Heterocyclylmethylamino, 2-Heterocyclylethylamino und 3-Heterocyclylpropylamino;

(Fortsetzung)

für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -Methylheterocyclylmethylamino und <u>N</u> -Methyl-2-heterocyclylethylamino;
für Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino:	Heterocyclylacetamido und 3-Heterocyclylpropionamido;
für Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl:	Heterocyclylmethoxymethyl, 2-Heterocyclylethoxymethyl und 3-Heterocyclylpropoxymethyl;
für Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl:	Heterocyclylmethylaminomethyl, 2-Heterocyclylethylaminomethyl und 3-Heterocyclylethylaminomethyl;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl:	<u>N</u> -Heterocyclylmethyl- <u>N</u> -methylaminomethyl, <u>N</u> -(2-Heterocyclylethyl)- <u>N</u> -methylaminomethyl und <u>N</u> -(3-Heterocyclylpropyl)- <u>N</u> -methylaminomethyl;
für (1-3C)-Alkylendioxy:	Methylendioxy, Ethylendioxy und Trimethylendioxy;
für (1-6C)-Alkylthio:	Methylthio, Ethylthio und Propylthio;
für (1-6C)-Alkylsulfinyl:	Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl und Propylsulfinyl;
für (1-6C)-Alkylsulfonyl:	Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und Propylsulfonyl;
für (2-6C)-Alkanoyloxy:	Acetoxy und Propionyloxy;
für (1-6C)-Alkanoylamino:	Formamido, Acetamido und Propionamido;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkanoylamino:	<u>N</u> -Methylacetamido und <u>N</u> -Methylpropionamido;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylsulfamoyl:	<u>N</u> -Methylsulfamoyl und <u>N</u> -Ethylsulfamoyl;
für <u>N,N</u> -Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl:	<u>N,N</u> -Dimethylsulfamoyl;
für (1-6C)-Alkansulfonylamino	Methansulfonylamino und Ethansulfonylamino;

(Fortsetzung)

für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino:	<u>N</u> -Methylmethansulfonylamino und <u>N</u> -Methylethansulfonylamino;
für Carboxy-(1-6C)-alkyl:	Carboxymethyl, 1-Carboxyethyl, 2-Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl und 4-Carboxybutyl;
für (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl:	Methoxycarbonylmethyl, Ethoxy-carbonylmethyl, tert.-Butoxy-carbonylmethyl, 1-Methoxy-carbonylethyl, 1-Ethoxycarbonyl-ethyl, 2-Methoxycarbonylethyl, 2-Ethoxycarbonylethyl, 3-Methoxy-carbonylpropyl und 3-Ethoxy-carbonylpropyl;
für Carbamoyl-(1-6C)-alkyl:	Carbamoylmethyl, 1-Carbamoyl-ethyl, 2-Carbamoylethyl und 3-Carbamoylpropyl;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-carbamoyl-(1-6C)-alkyl:	<u>N</u> -Methylcarbamoylmethyl, <u>N</u> -Ethylcarbamoylmethyl, <u>N</u> -Propylcarbamoylmethyl, 1-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)ethyl, 1-( <u>N</u> -Ethylcarbamoyl)ethyl, 2-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)ethyl, 2-( <u>N</u> -Ethylcarbamoyl)ethyl und 3-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)propyl;
für <u>N,N</u> -Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl:	<u>N,N</u> -Dimethylcarbamoylmethyl, <u>N</u> -Ethyl- <u>N</u> -methylcarbamoylmethyl, <u>N,N</u> -Diethylcarbamoylmethyl, 1-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)ethyl, 1-( <u>N,N</u> -Diethylcarbamoyl)ethyl, 2-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)ethyl, 2-( <u>N,N</u> -Diethylcarbamoyl)ethyl, 3-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)propyl und 4-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)butyl;

(Fortsetzung)

für Halogen-(2-6C)-alkoxy:	2-Chlorethoxy, 2-Bromethoxy, 3-Chlorpropoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy und 2,2,2-Trifluorethoxy;
für Hydroxy-(2-6C)-alkoxy:	2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Hydroxy-1-methylethoxy, 2-Hydroxy-2-propoxy und 4-Hydroxybutoxy;
für (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy:	2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 2-Methoxy-1-methylethoxy und 4-Ethoxybutoxy;
für Cyano-(1-6C)-alkoxy:	Cyanomethoxy, 2-Cyanoethoxy und 3-Cyanopropoxy;
für Carboxy-(1-6C)-alkoxy:	Carboxymethoxy, 1-Carboxyethoxy, 2-Carboxyethoxy und 3-Carboxypropoxy;
für (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy:	Methoxycarbonylmethoxy, Ethoxycarbonylmethoxy, tert.-Butoxycarbonylmethoxy, 2-Methoxycarbonylethoxy und 3-Ethoxycarbonylpropoxy;
für Carbamoyl-(1-6C)-alkoxy:	Carbamoylmethoxy und 2-Carbamoylethoxy;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkoxy:	<u>N</u> -Methylcarbamoylmethoxy, 2-( <u>N</u> -Ethylcarbamoyl)ethoxy und 3-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)propoxy;
für <u>N,N</u> -Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkoxy:	<u>N,N</u> -Dimethylcarbamoylmethoxy, 2-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)ethoxy und 3-( <u>N,N</u> -Diethylcarbamoyl)propoxy;
für Amino-(2-6C)-alkoxy:	2-Aminoethoxy, 2-Amino-1-methylethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Amino-2-methylpropoxy und 4-Aminobutoxy;
für (1-6C)-Alkyl-amino-(2-6C)-alkoxy:	2-Methylaminoethoxy, 2-Methylamino-1-methylethoxy und 3-Ethylaminopropoxy;

(Fortsetzung)

für Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy:	2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 2-Dimethylamino-propoxy, 2-Dimethylamino-2-methylethoxy, 3-Dimethylamino-propoxy und 4-Dimethylamino-butoxy;
für Halogen-(2-6C)-alkylamino:	2-Fluorethylamino, 2-Chlor-ethylamino, 2-Bromethylamino, 3-Fluorpropylamino und 3-Chlor-propylamino;
für Hydroxy-(2-6C)-alkylamino:	2-Hydroxyethylamino, 3-Hydroxy-propylamino, 2-Hydroxy-2-methyl-propylamino und 4-Hydroxybutyl-amino;
für (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkylamino:	2-Methoxyethylamino, 2-Ethoxy-ethylamino, 3-Methoxypropylamino und 3-Ethoxypropylamino;
für Cyano-(1-6C)-alkylamino:	Cyanomethylamino, 2-Cyanoethyl-amino und 3-Cyanopropylamino;
für Carboxy-(1-6C)-alkylamino:	Carboxymethylamino, 1-Carboxy-ethylamino, 2-Carboxyethylamino und 3-Carboxypropylamino;
für (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino:	Methoxycarbonylmethylamino; 2-(Ethoxycarbonyl)ethylamino und 3-(tert.-Butoxycarbonyl)propyl-amino;
für Carbamoyl-(1-6C)-alkylamino:	Carbamoylmethylamino und 2-Carbamoylethylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -Methylcarbamoylmethylamino, <u>N</u> -Ethylcarbamoylmethylamino und 2-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)ethylamino;
für <u>N,N</u> -Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl-methylamino, <u>N,N</u> -Diethylcarba-moylmethylamino und 2-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)ethylamino;

(Fortsetzung)

für Amino-(2-6C)-alkylamino:	2-Aminoethylamino, 3-Amino-propylamino, 2-Amino-2-methyl-propylamino und 4-Aminobutyl-amino;
für (1-6C)-Alkyl-amino-(2-6C)-alkyl-amino:	2-Methylaminoethylamino, 2-Ethyl-aminoethylamino, 2-Propylamino-ethylamino, 3-Methylaminopropyl-amino, 3-Ethylaminopropylamino, 2-Methylamino-2-methylpropylamino und 4-Methylaminobutylamino;
für Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino:	2-Dimethylaminoethylamino, 2-( <u>N</u> -Ethyl- <u>N</u> -methylamino)ethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 2-Dipropylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 3-Diethylaminopropylamino, 2-Dimethylamino-2-methylpropylamino und 4-Dimethylaminobutylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-halogen-(2-6C)-alkyl-amino:	<u>N</u> -(2-Chlorethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(2-Bromethyl)- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -(2-Bromethyl)- <u>N</u> -ethylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-hydroxy-(2-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -(2-Hydroxyethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(3-Hydroxypropyl)- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -Ethyl- <u>N</u> -(2-hydroxyethyl)-amino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -Methyl- <u>N</u> -(2-methoxyethyl)amino, <u>N</u> -Methyl- <u>N</u> -(3-methoxypropyl)amino und <u>N</u> -Ethyl- <u>N</u> -(2-methoxyethyl)-amino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-cyano-(1-6C)-alkyl-amino:	<u>N</u> -(Cyanomethyl)- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-carboxy-(1-6C)-alkyl-amino:	<u>N</u> -Carboxymethyl- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -(2-Carboxyethyl)- <u>N</u> -methylamino;



(Fortsetzung)

für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -Methoxycarbonylmethyl- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(2-Ethoxycarbonylethyl)- <u>N</u> -ethylamino und <u>N</u> -(2-tert.-Butoxycarbonylethyl)- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -Carbamoylmethyl- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -(2-Carbamoylethyl)- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl- <u>N</u> -(1-6C)-alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -( <u>N</u> -Methylcarbamoylmethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -( <u>N</u> -Ethylcarbamoylmethyl)- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -[2-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)ethyl]- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl- <u>N,N</u> -di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoylmethyl)- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -[2-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)ethyl]- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -(2-Aminoethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(3-Aminopropyl)- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -(4-Aminobutyl)- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -(2-Methylaminoethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(2-Methylaminoethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(3-Methylaminopropyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(3-Ethylaminopropyl)- <u>N</u> -ethylamino und <u>N</u> -(4-Methylaminobutyl)- <u>N</u> -methylamino;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkyl-di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino:	<u>N</u> -(2-Dimethylaminoethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(2-Diethylaminoethyl)- <u>N</u> -methylamino, <u>N</u> -(3-Dimethylaminopropyl)- <u>N</u> -methylamino und <u>N</u> -(4-Dimethylaminobutyl)- <u>N</u> -methylamino;
für Halogen-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Chloracetamido und 3-Chlorpropionamido;

(Fortsetzung)

für Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Hydroxyacetamido und 3-Hydroxypropionamido;
für (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Methoxyacetamido und 3-Methoxypropionamido;
für Cyano-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Cyanoacetamido und 3-Cyano-propionamido;
für Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Carboxyacetamido und 3-Carboxypropionamido;
für (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Methoxycarbonylacetamido, 2-(tert.-Butoxycarbonyl)acetamido und 3-Methoxycarbonylpropionamido;
für Carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Carbamoylacetamido, 3-Carbamoylpropionamido und 4-Carbamoylbutyramido;
für <u>N</u> -(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino:	2-( <u>N</u> -Methylcarbamoyl)acetamido und 3-( <u>N</u> -Ethylcarbamoyl)propionamido;
für <u>N,N</u> -Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino:	2-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)acetamido, 2-( <u>N,N</u> -Diethylcarbamoyl)acetamido und 3-( <u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl)propionamido;
für Amino-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Aminoacetamido, 2-Amino-propionamido und 3-Aminopropionamido;
für (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Methylaminoacetamido, 2-Ethylaminoacetamido, 2-Methylaminopropionamido und 3-Methylaminopropionamido;
für Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino:	2-Dimethylaminoacetamido, 2-Diethylaminoacetamido, 2-Dimethylaminopropionamido und 3-Dimethylaminopropionamido.

**[0020]** Wenn wie oben definiert ein beliebiger Substituent an R<sup>1</sup> oder Q, der eine CH<sub>2</sub>-Gruppe aufweist, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe aufweist, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, gegebenenfalls an jeder dieser CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppen einen Substituenten aus der Gruppe Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[1-6C]-alkyl]amino und Heterocyclyl trägt, so zählen zu den so gebildeten Substituenten zum Beispiel substituierte Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxygruppen wie 2-Hydroxy-3-piperidinopropoxy und 2-Hydroxy-3-morpholinopropoxy, substituierte Amino-(2-6C)-alkoxygruppen, wie 3-Amino-2-hydroxypropoxy, substituierte (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxygruppen wie 2-Hydroxy-3-methylaminopropoxy, substituierte Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxygruppen wie 3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy, 3-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]propoxy und 3-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylami-

no]-2-hydroxypropoxy, substituierte Heterocyclyl-(1-6C)-alkylaminogruppen wie 2-Hydroxy-3-piperidinopropylamino und 2-Hydroxy-3-morpholinopropylamino, substituierte Amino-(2-6C)-alkylaminogruppen wie 3-Amino-2-Hydroxypropylamino, substituierte (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylaminogruppen wie 2-Hydroxy-3-methylaminopropylamino, substituierte Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylaminogruppen wie 3-Dimethylamino-2-hydroxypropylamino, 3-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]propylamino und 3-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-hydroxypropylamino und substituierte (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkylgruppen wie 2-Dimethylaminoethylaminomethyl, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-Morpholinoethylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl und 3-Morpholinopropylaminomethyl.

**[0021]** Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel Ia oder Ib ist zum Beispiel ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel Ia oder Ib, das eine ausreichende Basizität aufweist, zum Beispiel ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure, oder zum Beispiel ein Salz einer Verbindung der Formel Ia oder Ib mit ausreichender Azidität, zum Beispiel ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz wie ein Calcium- oder Magnesiumsalz, oder ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin.

**[0022]** In der Fachwelt sind verschiedene Formen von Prodrugs bekannt. Beispiele solcher Prodrug-Derivate finden sich zum Beispiel in den folgenden Literaturstellen:

- a) Design of Prodrugs [Prodrug-Design], herausgegeben von H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) und Methods in Enzymology, Band 42, S. 309–396, herausgegeben von K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development [Arzneistoff-Design und -Entwicklung: ein Handbuch], herausgegeben von Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard, Kapitel 5 „Design and Application of Prodrugs“, von H. Bundgaard, S. 113–191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1–38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); und
- e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

**[0023]** Beispiele solcher Prodrugs können zur Bildung von in-vivo-spaltbaren Estern einer Verbindung der Formel Ia oder Ib verwendet werden. Ein in-vivo-spaltbarer Ester einer Verbindung der Formel Ia oder Ib mit einer Carboxygruppe ist ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, der im menschlichen oder tierischen Körper unter Bildung der zugrundeliegenden Säure, gespalten wird. Zu diesen zählen die (1-6C)-Alkoxymethylester, zum Beispiel Methoxymethyl, die (1-6C)-Alkanoyloxymethylester, zum Beispiel Pivaloyloxymethyl, die Phthalidylester, die (3-8C)-Cycloalkoxycarbonyloxy-(1-6C)-alkylester, zum Beispiel 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl, die 1,3-Dioxolan-2-ylmethylester, zum Beispiel 5-Methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl, und die (1-6C)-Alkoxycarbonyloxyethylester, zum Beispiel 1-Methoxycarbonyloxyethyl, die bei einer beliebigen Carboxygruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden können.

**[0024]** Zu besonderen neuen erfindungsgemäßen Verbindungen zählen zum Beispiel die Amidderivate der Formel Ia bzw. Ib und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze, in denen

- (a) R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (1-6C)-Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl steht, R<sup>3</sup> vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (b) Q für Phenyl oder einen heteroaromatischen 5- oder 6gliedrigen monocyclischen Ring oder einen 9- oder 10gliedrigen bicyclischen Ring mit bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel mit einem basischen Substituenten ausgewählt aus den oben für Q definierten Substituenten steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (c) Q für Phenyl, Indenyl, Indanyl oder Fluorenyl, gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus den oben für Q definierten Substituenten, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (d) Q für Phenyl oder einen heteroaromatischen 5- oder 6gliedrigen monocyclischen Ring oder einen 9- oder 10gliedrigen bicyclischen Ring mit bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel mit einem basischen Substituenten ausgewählt aus Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-al-

kylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl und Heterocyclyl-(1-6C)alkoxy steht, wobei Heteroaryl- bzw. Heterocyclylgruppen in einem basischen Substituenten an Q gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Halogen, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino und Di-[(1-6C)-alkyl]amino tragen können, und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;

(e) Q für Phenyl oder einen heteroaromatischen 5- oder 6gliedrigen monocyclischen Ring oder einen 9- oder 10gliedrigen bicyclischen Ring mit bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (2-6C)-Alkanoyl, Halogen-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Pyridyl, Imidazolyl, Pyridyl-(1-6C)-alkyl, Imidazolyl-(1-6C)-alkyl, Pyridyl-(1-6C)-alkoxy, Imidazolyl-(1-6C)-alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-(1-6C)-Alkylpiperazinyl, 4-(2-6C)-Alkanoylpiperazinyl, Pyrrolidinyl-(1-6C)-alkyl, Piperidinyl-(1-6C)-alkyl, Morpholinyl-(1-6C)-alkyl, Piperazinyl-(1-6C)-alkyl, 4-(1-6C)-Alkylpiperazinyl-(1-6C)-alkyl, 4-(2-6C)-Alkanoylpiperazinyl-(1-6C)-alkyl, Pyrrolidinyl-oxo, Piperidinyl-oxo, 1-(1-6C)-Alkylpiperidinyl-oxo, Pyrrolidinyl-(2-6C)-alkoxy, Piperidinyl-(2-6C)-alkoxy, Morpholinyl-(2-6C)alkoxy, Piperazinyl-(2-6C)-alkoxy, 4-(1-6C)-Alkylpiperazinyl-(2-6C)-alkoxy und 4-(2-6C)-Alkanoylpiperazinyl-(2-6C)-alkoxy, steht oder Q einen (1-3C)-Alkylendioxy-substituenten trägt und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;

(f) Q für Phenyl, Indenyl, Indanyl, Fluorenyl oder einen heteroaromatischen 5- oder 6gliedrigen monocyclischen Ring mit bis zu drei Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (2-6C)-Alkanoyl, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkansulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Phenyl, Furyl, Thienyl, Azetidyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, 1,1-Dioxidoisothiazolidinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Homopiperazinyl, Pyrrolidinyl-(1-6C)-alkyl, Piperidinyl-(1-6C)-alkyl, Morpholinyl-(1-6C)-alkyl und Piperazinyl-(1-6C)-alkyl, steht, wobei Phenyl-, Furyl-, Thienyl- bzw. Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy und (2-6C)-Alkanoyl tragen können und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;

(g) Q für Phenyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazoliny, Chinoxaliny oder Naphthyridinyl, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus den oben in Absatz (b), (d) oder (e) definierten Substituenten, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;

(h) Q für Phenyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3- oder 4-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-, 3-, 5- oder 6-Benzofuranyl, 2-, 3-, 5- oder 6-Indolyl, 2-, 3-, 5- oder 6-Benzothienyl, 2-, 5- oder 6-Benzoxazolyl, 2-, 5- oder 6-Benzimidazolyl, 2-, 5- oder 6-Benzothiazolyl, 3-, 5- oder 6-Indazolyl, 5-Benzofurazanyl, 2-, 3-, 6- oder 7-Chinolyl, 3-, 6- oder 7-Isochinolyl, 2-, 6- oder 7-Chinazoliny, 2-, 6- oder 7-Chinoxaliny, 1,8-Naphthyridin-2-yl oder 1,8-Naphthyridin-3-yl, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus den oben in Absatz (b), (d) oder (e) definierten Substituenten, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;

(i) Q für einen heteroaromatischen 5- oder 6gliedrigen monocyclischen Ring, einen 9- oder 10gliedrigen bicyclischen Ring oder einen 13- oder 14gliedrigen tricyclischen Ring jeweils mit bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-3C)-Alkylendioxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;

- (j) Q für einen heteroaromatischen 13- oder 14gliedrigen tricyclischen Ring jeweils mit bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-3C)-Alkylendioxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (k) Q für Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl oder Xanthenyl, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus den oben in Absatz (i) definierten Substituenten, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (l) Q für 1-, 2- oder 3-Carbazolyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Dibenzofuranyl oder 1-, 2-, 3- oder 4-Dibenzothiophenyl, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus den oben in Absatz (i) definierten Substituenten, steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (m) n für 0 steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, Q, m und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (n) n für 1 steht und R<sup>2</sup> für Halogen oder (1-6C)-Alkyl steht und x, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, Q, m und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (o) q für 0 steht und X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, m und n eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (p) m für 1 steht und R<sup>1</sup> für Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-alkoxy oder Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy steht, wobei die Heteroaryl- bzw. Heterocyclylgruppen in einem R<sup>1</sup>-Substituenten gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino und Di-[(1-6C)-alkyl]amino tragen können und X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (q) m für 1 steht und R<sup>1</sup> für Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkyl-amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Pyridyl, Imidazolyl, Pyridyl-(1-6C)-alkyl, Imidazolyl-(1-6C)-alkyl, Pyridyl-(1-6C)-alkoxy, Imidazolyl-(1-6C)-alkoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-(1-6C)-Alkylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-(1-6C)-Alkylhomo-piperazinyl, 4-(2-6C)-Alkanoylpiperazinyl, Pyrrolidinyl-(1-6C)-alkyl, Piperidinyl-(1-6C)-alkyl, Morpholinyl-(1-6C)-alkyl, Piperazinyl-(1-6C)-alkyl, 4-(1-6C)-Alkylpiperazinyl-(1-6C)-alkyl, 4-(2-6C)-Alkanoylpiperazinyl-(1-6C)-alkyl, Pyrrolidinyl-alkoxy, Piperidinyl-alkoxy, 1-(1-6C)-Alkylpiperidinyl-alkoxy, Pyrrolidinyl-(2-6C)-alkoxy, Piperidinyl-(2-6C)-alkoxy, Morpholinyl-(2-6C)-alkoxy, Piperazinyl-(2-6C)-alkoxy, 4-(1-6C)-Alkylpiperazinyl-(2-6C)-alkoxy oder 4-(2-6C)-Alkanoylpiperazinyl-(2-6C)-alkoxy steht und X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (r) m für 1 steht und R<sup>1</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (1-6C)-Alkyl oder (1-6C)-Alkoxy steht und X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen;
- (s) m für 2 steht und der erste R<sup>1</sup>-Substituent aus den oben in Absatz (q) angegebenen Substituenten ausgewählt ist und der zweite R<sup>1</sup>-Substituent aus den oben in Absatz (r) angegebenen Substituenten ausgewählt ist und X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen; und
- (t) X für -NHCO- steht und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, m, n und q eine der oben oder in diesem Abschnitt in bezug auf bestimmte neue erfindungsgemäße Verbindungen definierten Bedeutungen aufweisen.

**[0025]** Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Aminoethylamino, 3-Aminopropylamino, 2-Methylaminoethylamino, 2-Ethylaminoethylamino, 3-Methylaminopropylamino, 3-Ethylaminopropylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 3-Diethylaminopropylamino, N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Aminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Methylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Ethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Ethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Diethylaminopropyl)-N-methylamino, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylmethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-Methylhomopiperazinyl, 4-Acetylpiperazinyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylmethyl, Morpholinylmethyl, Piperazinylmethyl, 4-Methylpiperazinylmethyl, 4-Acetylpiperazinylmethyl, Pyrrolidinylloxy, 1-Methylpyrrolidinylloxy, Piperidinylloxy, 1-Methylpiperidinylloxy, 2-(Pyrrolidinyl)ethoxy, 3-(Pyrrolidinyl)propoxy, 2-(Piperidinyl)ethoxy, 3-(Piperidinyl)propoxy, 2-(Morpholinyl)ethoxy, 3-(Morpholinyl)propoxy, 2-(Piperazinyl)ethoxy, 3-(Piperazinyl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazinyl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazinyl)ethoxy oder 3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Ethyl steht;

q für 0 steht und

Q für Phenyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazoliny, Chinoxaliny oder Naphthyridiny steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 3-Ethoxypropoxy, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylmethoxy, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-Methylhomopiperazinyl, 4-Acetylpiperazinyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylmethyl, Morpholinylmethyl, Piperazinylmethyl, 4-Methylpiperazinylmethyl, 4-Acetylpiperazinylmethyl, Pyrrolidinylloxy, 1-Methylpyrrolidinylloxy, Piperidinylloxy, 1-Methylpiperidinylloxy, 2-(Pyrrolidinyl)ethoxy, 3-(Pyrrolidinyl)propoxy, 2-(Piperidinyl)ethoxy, 3-(Piperidinyl)propoxy, 2-(Morpholinyl)ethoxy, 3-(Morpholinyl)propoxy, 2-(Piperazinyl)ethoxy, 3-(Piperazinyl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazinyl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazinyl)ethoxy und 3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy trägt; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0026]** Weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ia, in denen X für -NHCO- oder -CONH- steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Aminoethylamino, 3-Aminopropylamino, 2-Methylaminoethylamino, 2-Ethylaminoethylamino, 3-Methylaminopropylamino, 3-Ethylaminopropylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 3-Diethylaminopropylamino, N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Aminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Methylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Ethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Ethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Diethylaminopropyl)-N-methylamino, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylmethoxy, 3-Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, 4-Ethylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-Methylhomopiperazinyl, 4-Acetylpiperazinyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylmethyl, Morpholinylmethyl, Piperazinylmethyl, 4-Methylpiperazinylmethyl, Homopiperazinylmethyl, 4-Methylhomopiperazinylmethyl,

4-Acetylpiperazinylmethyl, Pyrrolidinyloxy, 1-Methylpyrrolidinyloxy, Piperidinyloxy, 1-Methylpiperidinyloxy, Homopiperidinyloxy, 1-Methylhomopiperidinyloxy, 2-(Pyrrolidinyl)ethoxy, 3-(Pyrrolidinyl)propoxy, 2-(Piperidinyl)ethoxy, 3-(Piperidinyl)propoxy, 2-(Morpholinyl)ethoxy, 3-(Morpholinyl)propoxy, 2-(Piperazinyl)ethoxy, 3-(Piperazinyl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazinyl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methylpyrrolidinyloxy)aminomethyl, 3-Pyrrolidinylpropylaminomethyl, 2-Morpholinylethylaminomethyl, 3-Morpholinylpropylaminomethyl, 2-Piperazinylethylaminomethyl, 3-(4-Methylpiperazinylpropyl)aminomethyl, Pyridylmethoxy, Imidazolylmethoxy, Thiazolylmethoxy und 2-Methylthiazolylmethoxy steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Ethyl steht;

q für 0 steht; und

Q für Phenyl, Indenyl, Indanyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl oder Xanthenyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopentyloxy, Methylendioxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, N-Methylacetamido, Methansulfonamido, N-Methylmethansulfonamido, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 3-Ethoxypropoxy, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylmethoxy, Azetidyl, 3-Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-Methylhomopiperazinyl, 4-Acetylpiperazinyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylmethyl, Morpholinylmethyl, Piperazinylmethyl, 4-Methylpiperazinylmethyl, 4-Acetylpiperazinylmethyl, Pyrrolidinyloxy, 1-Methylpyrrolidinyloxy, Piperidinyloxy, 1-Methylpiperidinyloxy, 2-(Pyrrolidinyl)ethoxy, 3-(Pyrrolidinyl)propoxy, 2-(Piperidinyl)ethoxy, 3-(Piperidinyl)propoxy, 2-(Morpholinyl)ethoxy, 3-(Morpholinyl)propoxy, 2-(Piperazinyl)ethoxy, 3-(Piperazinyl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazinyl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazinyl)ethoxy und 3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy trägt, und wobei die Phenyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy tragen können; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0027]** Weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Aminoethylamino, 3-Aminopropylamino, 2-Methylaminoethylamino, 2-Ethylaminoethylamino, 3-Methylaminopropylamino, 3-Ethylaminopropylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 3-Diethylaminopropylamino, N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Aminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Methylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Ethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Ethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Diethylaminopropyl)-N-methylamino, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 4-Pyridylmethoxy, Pyrrolidin-1-yl, Piperidino, Morpholino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, 4-Acetylpiperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidinomethyl, Morpholinomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, 1-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, 1-Methylpiperidin-4-yloxy, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(Pyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy oder 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Fluor, Chlor oder Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für Phenyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Oxazolyl, 5-Isloxazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Benzofuranyl, 2-Indolyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl, 2-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 4-Benzofurazanyl, 2-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 6-Chinazolyl, 7-Chinazolyl, 6-Chinoxalyl oder 7-Chinoxalyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 3-Ethoxypropoxy, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 4-Pyridylmethoxy, Pyrrolidin-1-yl, Piperidino, Morpholino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, 4-Acetylpiperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidinomethyl, Morpholinomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, 1-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Piperazin-4-yloxy, 1-Methylpiperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy und 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy trägt;  
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0028]** Weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Aminoethylamino, 3-Aminopropylamino, 2-Methylaminoethylamino, 2-Ethylaminoethylamino, 3-Methylaminopropylamino, 3-Ethylaminopropylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 3-Diethylaminopropylamino, N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Aminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Methylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Ethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Ethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Diethylaminopropyl)-N-methylamino, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 4-Pyridylmethoxy, Pyrrolidin-1-yl, Piperidino, Morpholino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, 4-Acetylpiperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidinomethyl, Morpholinomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, 1-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, 1-Methylpiperidin-4-yloxy, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(Pyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy oder 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Fluor, Chlor oder Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für Phenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 3-Ethoxypropoxy, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridylmethyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Pyridylmethyl, 2-Pyridylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 4-Pyridylmethoxy, Pyrrolidin-1-yl, Piperidino, Morpholino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, 4-Acetylpiperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidinomethyl, Morpholinomethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, 1-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, 1-Methylpiperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethoxy und 3-(4-Acetyl-



piperazin-1-yl)propoxy trägt;  
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0029]** Weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 3-Dimethylamino-2-hydroxypropoxy, 3-Diethylamino-2-hydroxypropoxy, 2-Aminoethylamino, 3-Aminopropylamino, 4-Aminobutylamino, 3-Methylaminopropylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 4-Dimethylaminobutylamino, 3-Amino-2-hydroxypropylamino, 3-Dimethylamino-2-hydroxypropylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Ethylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, Homopiperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Morpholinomethyl, 3-Aminopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, 1-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, 1-Methylpiperidin-4-yloxy, 1-Benzylpiperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Piperidinoethoxy, 3-Piperidinopropoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropoxy, 2-Piperazin-1-ylethoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-Hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-Hydroxy-3-piperidinopropoxy, 2-Hydroxy-3-morpholinopropoxy, Piperidin-4-ylamino, 1-Methylpiperidin-4-ylamino, 1-Benzylpiperidin-4-ylamino, 2-Pyrrolidin-1-ylethylamino, 3-Pyrrolidin-1-ylpropylamino, 2-Morpholinoethylamino, 3-Morpholinopropylamino, 2-Piperidinoethylamino, 3-Piperidinopropylamino, 2-Piperazin-1-ylethylamino, 3-Piperazin-1-ylpropylamino, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethylamino, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propylamino, 2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)ethylamino, 3-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)propylamino, 2-Dimethylaminoethylaminomethyl, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylethyl)aminomethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropylaminomethyl, 2-Morpholinoethylaminomethyl, 3-Morpholinopropylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl, 3-(4-Methylpiperazin-1-ylpropyl)aminomethyl oder 2-Pyridylmethoxy steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Chlor oder Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht, das einen Substituenten ausgewählt aus Pyrrolidin-1-yl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-yl, 2-Hydroxymethylpyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, 4-Hydroxypiperidin-1-yl, Piperazin-1-yl und 4-Methylpiperazin-1-yl trägt;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0030]** Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Diethylaminomethyl, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Ethylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Morpholinomethyl, 3-Aminopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-Piperidinoethoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylethyl)aminomethyl, 3-Pyrrolidin-1-ylpropylaminomethyl, 2-Morpholinoethylaminomethyl, 3-Morpholinopropylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl, 3-(4-Methylpiperazin-1-ylpropyl)aminomethyl und 2-Pyridylmethoxy;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht, das einen Substituenten ausgewählt aus Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl und 4-Methylpiperazin-1-yl trägt;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0031]** Weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Diethylaminomethyl, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, 3-Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Homopiperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Ethylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, Homopiperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Morpholinomethyl, 3-Aminopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy,

Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Homopiperidin-4-yloxy, N-Methylhomopiperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-Piperidinoethoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylethyl)-aminomethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropylaminomethyl, 2-Morpholinoethylaminomethyl, 3-Morpholinopropylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl, 3-(4-Methylpiperazin-1-ylpropyl)aminomethyl, 2-Pyridylmethoxy, 4-Thiazolylmethoxy und 2-Methylthiazol-4-ylmethoxy;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für Phenyl steht, das 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy, Cyclopentyl, Acetamido, N-Methylmethansulfonamido, 2-Furyl, Azetidin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Homopiperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl und 4-Methylhomopiperazin-1-yl trägt, oder Q für 1-Fluorenyl oder 4-Dibenzofuranyl steht, oder Q für 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht, das einen Substituenten ausgewählt aus Azetidin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Homopiperidino, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl und 4-Methylhomopiperazin-1-yl trägt;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0032]** Weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> für 4-Methylpiperazin-1-yl oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für 6-Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für 2-Morpholinopyrid-4-yl steht;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0033]** Weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> für 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für 6-Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für 2-Pyrrolidin-1-ylpyrid-4-yl, 2-(3-Pyrrolin-1-yl)pyrid-4-yl, 2-Piperidinopyrid-4-yl, 2-Morpholinopyrid-4-yl, 1-Fluorenyl, Dibenzofuran-4-yl, 3-Acetamidophenyl oder 3-(2-Furyl)phenyl steht;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0034]** Weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Amidderivate der Formel Ib, in denen R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht;

m für 1 und R<sup>1</sup> für Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für 6-Methyl oder 6-Fluor steht;

q für 0 steht; und

Q für 2-Azetidin-1-ylpyrid-4-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylpyrid-4-yl, 2-(3-Pyrrolin-1-yl)pyrid-4-yl, 2-Piperidinopyrid-4-yl, 2-Morpholinopyrid-4-yl, 1-Fluorenyl, Dibenzofuran-4-yl, 5-(4-Chlorphenyl)furan-2-yl, 4-(4-Chlorphenyl)thien-2-yl, 2-Methoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 3-Acetamidophenyl, 3-(4-Fluorphenyl)phenyl, 3-(2-Furyl)phenyl, 3-Fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl, 3-Fluor-5-piperidinophenyl, 3-Fluor-5-morpholinophenyl oder 3-Morpholino-5-trifluormethylphenyl steht;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0035]** Insbesondere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:

6-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

6-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-methyl-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

6-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazo-

lin-4-on oder,

8-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on;

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0036]** Weitere insbesondere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:

3-[2-Methyl-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[2-Methyl-5-(2-piperidinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[2-Methyl-5-[2-(3-pyrrolin-1-yl)pyrid-4-ylcarbonylamino]phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[5-Dibenzofuran-4-ylcarbonylamino-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

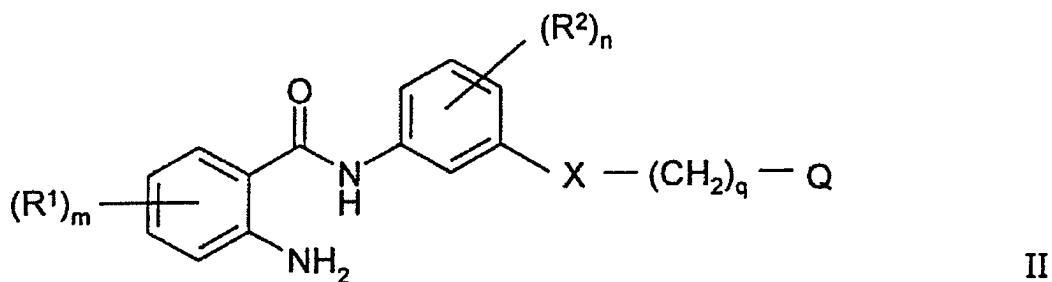
3-[5-[3-(2-Furyl)benzamido]-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on und

3-[5-(3-Acetamidobenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

**[0037]** Amidderivate der Formel Ia oder Ib bzw. deren pharmazeutisch annehmbare Salze oder in vivo spaltbare Ester können durch ein beliebiges Verfahren, von dem bekannt ist, daß es auf die Herstellung von chemisch verwandten Verbindungen anwendbar ist, dargestellt werden. Solche Verfahren werden, wenn sie zur Darstellung neuer Amidderivate der Formel Ia oder Ib angewendet werden, als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt und werden durch die folgenden repräsentativen Verfahrensvarianten veranschaulicht, bei denen, wenn nicht anders angegeben, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n, q und Q eine der oben definierten Bedeutungen haben. Die erforderlichen Ausgangsmaterialien lassen sich durch Standardvorschriften der organischen Chemie erhalten. Die Darstellung solcher Ausgangsmaterialien wird in Zusammenhang mit den folgenden repräsentativen Verfahrensvarianten und in den angefügten Beispielen beschrieben. Alternativ dazu lassen sich die erforderlichen Ausgangsmaterialien nach dem Durchschnittsfachmann in der organischen Chemie geläufigen Vorschriften analog zu den erläuterten erhalten.

**[0038]** (a) Verbindungen der Formel Ia bzw. deren pharmazeutisch annehmbare Salze oder in vivo spaltbare Ester lassen sich darstellen, indem man ein N-Phenyl-2-aminobenzamid der Formel II



mit einer Carbonsäure der Formel III oder einem reaktiven Derivat davon



wobei die variablen Gruppen wie oben definiert sind und funktionelle Gruppen, falls erforderlich, geschützt sind, umgesetzt, und:

- (i) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt; und
- (ii) gegebenenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo spaltbaren Ester bildet.

**[0039]** Ein geeignetes aktiviertes Derivat einer Carbonsäure der Formel III ist beispielsweise ein Acylhalogenid, zum Beispiel ein durch die Umsetzung der Säure mit einem anorganischen Säurechlorid, beispielsweise Thionylchlorid, gebildetes Acylchlorid; ein gemischtes Anhydrid, beispielsweise ein durch die Umsetzung der Säure mit einem Chlorameisensäureester wie Chlorameisensäureisobutylester gebildetes Anhydrid; ein aktivierter Ester, beispielsweise ein durch die Umsetzung der Säure mit einem Phenol wie Pentafluorphenol, mit einem Ester wie Trifluoressigsäurepentafluorphenylester oder mit einem Alkohol wie N-Hydroxybenzotriazol

gebildeter Ester; ein Acylazid, beispielsweise ein durch die Umsetzung der Säure mit einem Azid wie Diphenylphosphorylazid gebildetes Azid; ein Acylcyanid, beispielsweise ein durch die Umsetzung einer Säure mit einem Cyanid wie Diethylphosphorylcyanid gebildetes Cyanid; oder das Produkt der Umsetzung der Säure mit einem Carbodiimid wie Dicyclohexylcarbodiimid. Ein bevorzugtes reaktives Derivat einer Carbonsäure der Formel III ist beispielsweise ein Ester der entsprechenden Orthosäure der Carbonsäure der Formel III, beispielsweise ein Trialkylester wie ein Trimethyl- oder Triethylester. Ein für eine Carbonsäure der Formel III, in der R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht, geeigneter Orthosäureester ist Orthoameisensäuretriethylester, und ein für eine Carbonsäure der Formel III, in der R<sup>3</sup> für Methyl steht, geeigneter Orthosäureester ist Orthoessigsäuretriethylester

**[0040]** Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise einem Alkali- oder Erdalkalicarbonat, -alkoholat, -hydroxid oder -hydrid, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriummethanolat, Kaliumbutanolat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder einer organometallischen Base wie einer Alkylolithiumverbindung, beispielsweise n-Butyllithium, oder einer Dialkylaminolithiumverbindung, beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, oder beispielsweise einer organischen Aminbase wie beispielsweise Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Morpholin oder Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

**[0041]** Die Umsetzung kann weiterhin zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Säure, beispielsweise einer anorganischen oder organischen Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure durchgeführt werden.

**[0042]** Die Umsetzung wird weiterhin vorzugsweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, 1,2-Dimethoxyethan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on, Dimethylsulfoxid oder Aceton, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 150°C, zweckmäßigerweise bei oder um 75°C, durchgeführt.

**[0043]** Die Schutzgruppen können im allgemeinen unter allen Gruppen ausgewählt werden, die in der Literatur beschrieben sind bzw. von denen dem Chemiker bekannt ist, daß sie sich zum Schutz der jeweiligen Gruppe eignen und sie können nach traditionellen Verfahren eingeführt werden. Schutzgruppen können nach einem beliebigen zweckmäßigen Verfahren entfernt werden, das in der Literatur beschrieben ist, bzw. von dem dem Chemiker bekannt ist, daß es sich zur Entfernung der jeweiligen Schutzgruppe eignet, wobei diese Verfahren so ausgewählt werden, daß die Schutzgruppe so entfernt wird, daß Gruppen, die woanders in dem Molekül vorhanden sind, sowenig wie möglich gestört werden.

**[0044]** Einzelne Beispiele von Schutzgruppen werden im folgenden aus Zweckmäßigkeitsgründen angegeben; „nieder“ wie zum Beispiel in Niederalkyl bedeutet, daß die Gruppe, auf die sich dieser Begriff bezieht, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome aufweist. Es ist klar, daß die beispielhafte Aufzählung nicht vollständig ist. Werden unten einzelne Beispiele von Verfahren zur Entfernung von Schutzgruppen angegeben, so ist diese Aufzählung ebenfalls nicht vollständig. Die Verwendung von Schutzgruppen sowie Entschützungsverfahren, die nicht individuell erwähnt sind, liegt innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung.

**[0045]** Eine Carboxyschutzgruppe kann der Rest eines esterbildenden aliphatischen oder arylaliphatischen Alkohols oder eines esterbildenden Silanols sein (wobei der Alkohol bzw. das Silanol vorzugsweise 1–20 Kohlenstoffatome enthält). Zu den Carboxyschutzgruppen zählen zum Beispiel geradkettige oder verzweigte (1–12C)-Alkylgruppen (zum Beispiel Isopropyl, tert.-Butyl); Niederalkoxy-niederalkylgruppen (zum Beispiel Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Isobutoxymethyl); aliphatische Niederacyloxy-niederalkylgruppen (zum Beispiel Acetoxymethyl, Propionyloxymethyl, Butyryloxymethyl, Pivaloyloxymethyl); Niederalkoxycarbonyloxy-niederalkylgruppen (zum Beispiel 1-Methoxycarbonyloxyethyl, 1-Ethoxycarbonyloxyethyl); Aryl-niederalkylgruppen (zum Beispiel Benzyl, p-Methoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, Benzhydryl und Phthalidyl); Tri(niederalkyl)silylgruppen (zum Beispiel Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl); Tri(niederalkyl)silyl-niederalkylgruppen (zum Beispiel Trimethylsilylethyl); sowie (2–6C)-Alkenylgruppen (zum Beispiel Allyl und Vinyloethyl). Zu den Methoden, die sich ganz besonders zur Entfernung von Carboxyschutzgruppen eignen, zählt zum Beispiel die säure-, basen-, metall- oder enzymkatalysierte Hydrolyse.

**[0046]** Zu den Hydroxyschutzgruppen zählen zum Beispiel Niederalkylgruppen (zum Beispiel tert.-Butyl), Niederalkenylgruppen (zum Beispiel Allyl); Niederalkanoylgruppen (zum Beispiel Acetyl); Niederalkoxycarbonylgruppen (zum Beispiel tert.-Butoxycarbonyl); Niederalkenylloxycarbonylgruppen (zum Beispiel Allyloxycarbonyl); Aryl-niederalkoxycarbonylgruppen (zum Beispiel Benzoyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, o-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl); Tri-niederalkylsilylgruppen (zum Beispiel Trimethylsilyl,

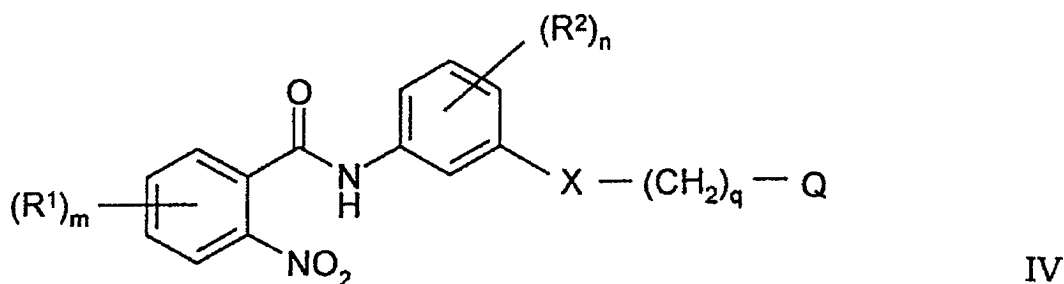
tert.-Butyldimethylsilyl) und Aryl-niederalkylgruppen (zum Beispiel Benzyl).

**[0047]** Zu den Aminoschutzgruppen zählen zum Beispiel Formyl, Aralkylgruppen (zum Beispiel Benzyl und substituiertes Benzyl, p-Methoxybenzyl, Nitrobenzyl und 2,4-Dimethoxybenzyl und Triphenylmethyl); Di-p-anisylmethyl- und Furylmethylgruppen; Niederalkoxycarbonylgruppen (zum Beispiel tert.-Butoxycarbonyl); Niederalkenyloxycarbonylgruppen (zum Beispiel Allyloxycarbonyl); Aryl-niederalkoxycarbonylgruppen (zum Beispiel Benzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, o-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl); Trialkylsilylgruppen (zum Beispiel Trimethylsilyl und tert.-Butyldimethylsilyl); Alkyldengruppen (zum Beispiel Methyliden); Benzylidengruppen sowie substituierte Benzylidengruppen.

**[0048]** Zu den Verfahren, die sich zur Entfernung von Hydroxy- und Aminoschutzgruppen eignen, zählen zum Beispiel die säure-, basen-, metall- oder enzymkatalysierte Hydrolyse für Gruppen wie p-Nitrobenzyloxycarbonyl, die Hydrierung für Gruppen wie Benzyl sowie die Photolyse für Gruppen wie o-Nitrobenzyloxycarbonyl.

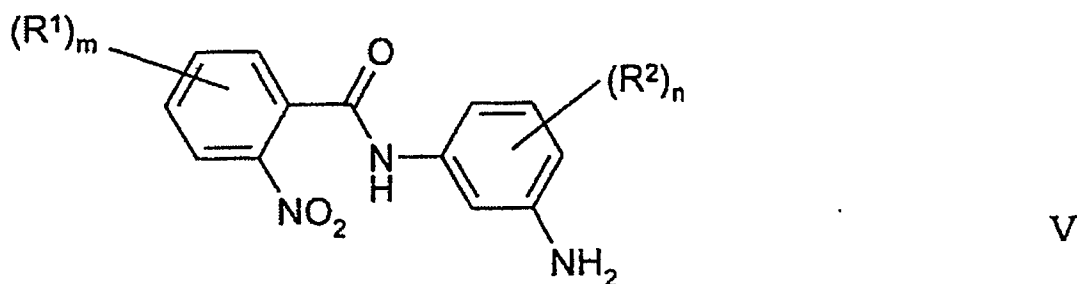
**[0049]** Allgemeine Anleitungen in bezug auf Reaktionsbedingungen und Reagentien findet der Leser in Advanced Organic Chemistry [Höhere organische Chemie], 4. Auflage, Jerry March, Verlag John Wiley & Sons, 1992. Allgemeine Hinweise bezüglich Schutzgruppen findet der Leser in Protective Groups in Organic Synthesis [Schutzgruppen in der organischen Synthese], 2. Auflage, Green et al., Verlag John Wiley & Sons.

**[0050]** Das N-Phenyl-2-aminobenzamid der Formel II lässt sich durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung der Formel IV darstellen.



**[0051]** Typische Reaktionsbedingungen sind beispielsweise die Verwendung von Ammoniumformiat oder Wasserstoffgas in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise eines metallischen Katalysators wie Palladium-auf-Aktivkohle. Alternativ dazu kann man eine Reduktion durch Auflösen von Metall durchführen, beispielsweise, indem man Eisen in Gegenwart einer Säure, zum Beispiel einer anorganischen oder organischen Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure, verwendet. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels (vorzugsweise eines polaren protischen Lösungsmittels) und vorzugsweise unter Erhitzen, beispielsweise auf etwa 60°C. Funktionelle Gruppen werden, falls erforderlich, geschützt und entschützt.

**[0052]** Das Nitrobenzol der Formel IV, wobei X für -NHCOsteht, lässt sich durch Umsetzen des Anilins der Formel V



mit einer Carbonsäure der Formel VI oder einem wie oben definierten reaktiven Derivat davon

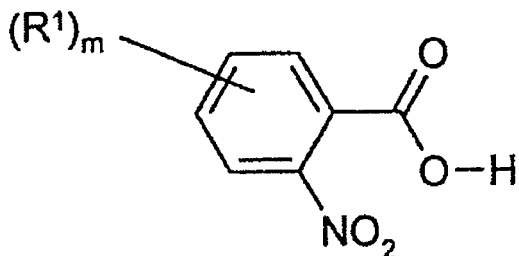


unter Standardbedingungen zur Ausbildung von Amidbindungen darstellen, wobei variable Gruppen wie oben definiert sind und wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen, falls erforderlich, geschützt werden.

**[0053]** Typische Bedingungen schließen die Aktivierung der Carboxygruppe der Verbindung der Formel VI,

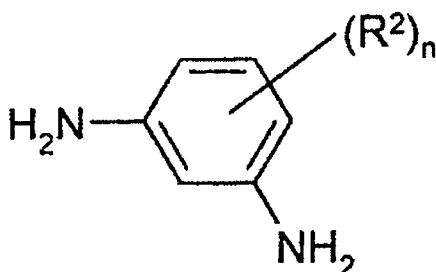
beispielsweise durch Behandeln mit einem Halogenreagens (zum Beispiel Oxalsäurechlorid) zur Bildung eines Acylhalogenids in einem organischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur und die anschließende Umsetzung der aktivierten Verbindung mit einem Anilin der Formel V ein. Gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen werden je nach Erfordernis geschützt und entschützt. Zweckmäßigerweise verwendet man ein Carbodiimid-Kupplungsreagens in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels (vorzugsweise eines wasserfreien polaren aprotischen organischen Lösungsmittels) bei nichtextremen Temperaturen, beispielsweise im Bereich von  $-10$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ , typischerweise bei einer Raumtemperatur von etwa  $20^{\circ}\text{C}$ .

**[0054]** Ein Anilin der Formel V läßt sich durch Umsetzung einer Benzoesäure der Formel VII bzw. eines wie oben definierten aktivierten Derivats davon



VII

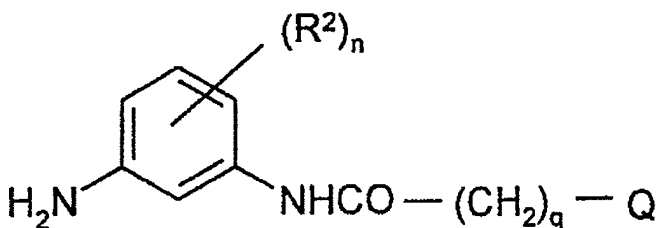
mit einem Anilin der Formel VIII



VIII

unter geeigneten, wie oben definierten Amidbindungsbedingungen darstellen.

**[0055]** Das Nitrobenzol der Formel IV, wobei X für  $-\text{NHCO}$  steht, läßt sich auch darstellen, indem man eine Benzoesäure der Formel VII oder ein wie oben definiertes aktiviertes Derivat davon mit einem Anilin der Formel IX

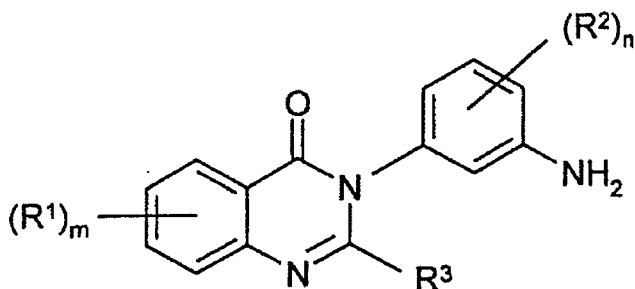


IX

unter geeigneten, wie oben definierten Amidbindungsbedingungen umsetzt.

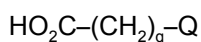
**[0056]** Entsprechende, in den Beispielen veranschaulichte Reaktionen werden zur Darstellung von Nitrobenzolen der Formel IV, in der X für  $-\text{CONH}-$  steht, angewendet.

**[0057]** (b) Verbindungen der Formel Ia, in denen X für  $-\text{NHCO}$  steht, bzw. deren pharmazeutisch annehmbare, Salze oder in vivo spaltbare Ester lassen sich darstellen, indem man ein Anilin der Formel X



X

unter wie oben definierten Standard-Amidbindungsbedingungen mit einer Carbonsäure der Formel VI oder einem wie oben definierten reaktiven Derivat davon



VI

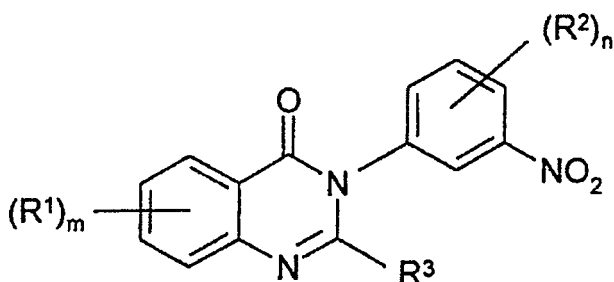
umsetzt, wobei die variablen Gruppen wie oben definiert sind und funktionelle Gruppen, falls erforderlich, geschützt sind, und:

- (i) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt; und
- (ii) gegebenenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo spaltbaren Ester bildet.

**[0058]** Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base. Die Umsetzung wird weiterhin vorzugsweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, 1,2-Dimethoxyethan, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on, Dimethylsulfoxid oder Aceton, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise  $-78^\circ\text{C}$  bis  $150^\circ\text{C}$ , zweckmäßigerweise bei oder um Raumtemperatur, durchgeführt.

**[0059]** Typischerweise verwendet man ein Carbodiimid-Kupplungsreagens in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels (vorzugsweise eines wasserfreien polaren aprotischen organischen Lösungsmittels) bei nicht-extremen Temperaturen, beispielsweise im Bereich von  $-10$  bis  $40^\circ\text{C}$ , typischerweise bei einer Raumtemperatur von etwa  $20^\circ\text{C}$ .

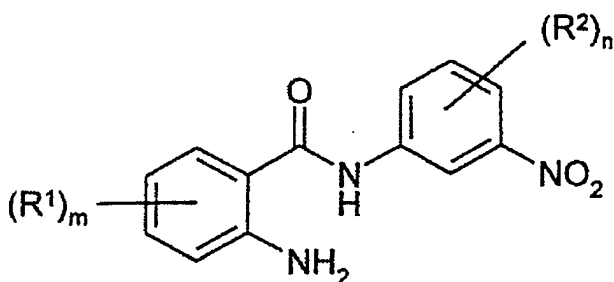
**[0060]** Ein Anilin der Formel X läßt sich durch Reduktion unter wie oben definierten Standardbedingungen aus der entsprechenden Nitroverbindung der Formel XI



XI

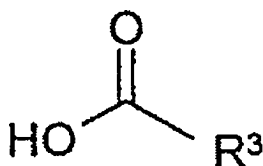
darstellen.

**[0061]** Die Nitroverbindung der Formel XI kann durch Umsetzung eines N-Phenyl-2-aminobenzamids der Formel XII



XII

mit einer Carbonsäure der Formel III oder einem reaktiven Derivat davon dargestellt werden,



III

wobei die variablen Gruppen wie oben definiert sind und funktionelle Gruppen, falls erforderlich, geschützt sind.

**[0062]** (c) Verbindungen der Formel Ia, in denen R' oder ein Substituent an Q für (1-6C)-Alkoxy oder substituiertes (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino oder substituiertes

(1-6C)-Alkylamino steht, lassen sich durch Alkylieren, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base, eines Amidderivats der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für Hydroxy, Mercapto bzw. Amino steht, darstellen.

**[0063]** Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels bzw. Verdünnungsmittels, beispielsweise eines halogenierten Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, eines Ethers wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, eines aromatischen Lösungsmittels wie Toluol, oder eines dipolaren aprotischen Lösungsmittels wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on oder Dimethylsulfoxid. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 150°C, vorzugsweise im Bereich von 20 bis 80°C, durchgeführt.

**[0064]** Geeignete Alkylierungsmittel sind beispielsweise alle im Stand der Technik als für die Alkylierung von Hydroxygruppen zu Alkoxy- oder substituierten Alkoxygruppen oder für die Alkylierung von Mercaptogruppen zu Alkylthiogruppen oder für die Alkylierung von Aminogruppen zu Alkylamino- oder substituierten Alkylamino-gruppen geeigneten Mittel, beispielsweise ein Alkyl- oder substituiertes Alkylhalogenid, zum Beispiel ein (1-6C)-Alkylchlorid, -bromid oder -iodid oder ein substituiertes (1-6C)-Alkylchlorid, -bromid oder -iodid, in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base, in einem geeigneten, wie oben definierten inerten Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 140°C, zweckmäßigerweise bei oder um Raumtemperatur.

**[0065]** (d) Verbindungen der Formel Ia, in denen ein Substituent an Q für Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, substituiertes (1-6C)-Alkylamino, substituiertes N-(1-6C)-Alkyl-(2-6C)-alkylamino oder eine über N verbundene heterocyclische Gruppe steht, lassen sich durch Umsetzung, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base, eines Amidderivats der Formel Ia, in dem ein Substituent an Q für eine geeignete Abgangsgruppe steht, mit einem geeigneten Amin darstellen.

**[0066]** Geeignete Abgangsgruppen sind beispielsweise Halogengruppen wie Fluor, Chlor oder Brom, (1-6C)-Alkansulfonyloxygruppen wie Methansulfonyloxy, oder Arylsulfonyloxygruppen wie 4-Toluolsulfonyloxy.

**[0067]** Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten, wie oben definierten inerten Verdünnungsmittels bzw. Trägers, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 20 bis 200°C, zweckmäßigerweise im Bereich von 75 bis 150°C.

**[0068]** (e) Verbindungen der Formel Ia, in denen R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für (1-6C)-Alkanoylamino oder substituiertes (2-6C)-Alkanoylamino steht, lassen sich durch Acylierung einer Verbindung der Formel Ia, in der R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für Amino steht, darstellen.

**[0069]** Geeignete Acylierungsmittel sind beispielsweise alle Mittel, die im Stand der Technik als für die Acylierung von Amino zu Acylamino geeignet bekannt sind, beispielsweise ein Acylhalogenid, zum Beispiel ein (1-6C)-Alkanoylchlorid oder -bromid, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base, ein Alkansäureanhydrid oder gemischtes Anhydrid, zum Beispiel ein (1-6C)-Alkansäureanhydrid wie Essigsäureanhydrid, oder das durch die Umsetzung einer Alkansäure mit einem (1-6C)-Alkoxy-carbonylhalogenid, beispielsweise einem (1-6C)-Alkoxy-carbonylchlorid, gebildete gemischte Anhydrid, in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base. Im allgemeinen wird die Acylierung in einem geeigneten, wie oben definierten inerten Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise -30 bis 120°C, zweckmäßigerweise bei oder um Raumtemperatur, durchgeführt.

**[0070]** (f) Verbindungen der Formel Ia, in denen R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für (1-6C)-Alkansulfonylamino steht, lassen sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel Ia, in der R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für Amino steht, mit einer (1-6C)-Alkansulfonsäure oder einem aktivierten Derivat davon darstellen.

**[0071]** Geeignete aktivierte Derivate von (1-6C)-Alkansulfonsäure sind beispielsweise Alkansulfonylhalogenide, beispielsweise ein durch Umsetzung der Sulfonsäure mit einem anorganischen Säurechlorid, beispielsweise Thionylchlorid, gebildetes Alkansulfonylchlorid. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base, insbesondere Pyridin, und in einem geeigneten, wie oben definierten Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel, insbesondere Methylenchlorid, durchgeführt.

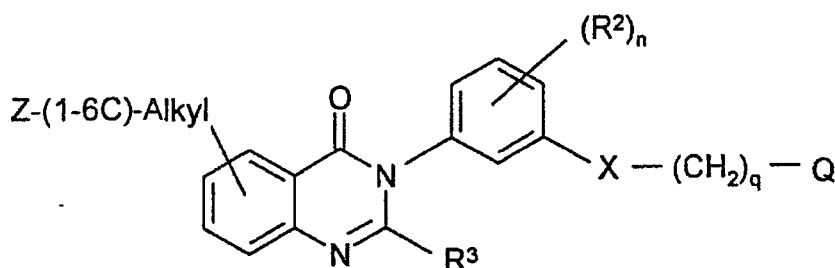
**[0072]** (g) Verbindungen der Formel Ia, in denen R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für Carboxy, Carboxy-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-carboxy-(1-6C)-alkylamino oder Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino steht, lassen sich durch Spaltung einer Verbindung der Formel Ia, in der R<sup>1</sup> bzw. ein



Substituent an Q für (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino bzw. (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino steht, darstellen.

**[0073]** Die Spaltungsreaktion läßt sich zweckmäßigerweise gemäß einer der vielen im Stand der Technik für eine solche Umwandlung bekannten Vorschriften durchführen. Die Umsetzung kann beispielsweise durch Hydrolyse unter sauren oder basischen Bedingungen erfolgen. Als Base eignen sich beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumcarbonat oder -hydroxid, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Ammoniumhydroxid. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart von Wasser und einem geeigneten Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel wie Methanol oder Ethanol durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 150°C, vorzugsweise bei oder um Raumtemperatur.

**[0074]** (h) Verbindungen der Formel Ia, in denen R' für Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl oder eine Heterocyclyl-(1-6C)-alkylgruppe steht, lassen sich durch Umsetzung, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten, wie oben definierten Base, einer Verbindung der Formel XIII



XIII

in der X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, q und Q eine der oben definierten Bedeutungen haben und Z für eine geeignete Abgangsgruppe steht, mit einem geeigneten Amin bzw. Heterocyclus darstellen.

**[0075]** Eine geeignete Abgangsgruppe Z ist beispielsweise eine Halogengruppe wie Fluor, Chlor oder Brom, eine (1-6C)-Alkansulfonyloxygruppe wie Methansulfonyloxy oder eine Arylsulfonyloxygruppe wie 4-Toluolsulfonyloxy.

**[0076]** Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten, wie oben definierten inerten Verdünnungsmittels bzw. Trägers und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 20 bis 200°C, zweckmäßigerweise im Bereich von 50 bis 150°C.

**[0077]** Die vorliegende Erfindung wird nun durch die folgenden biologischen Assays und Beispiele erläutert.

#### Biologische Assays

**[0078]** Zur Messung der p38-Kinase-Hemmwirkung, der TNF-Hemmwirkung und der Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Arthritis können die folgenden Assays herangezogen werden:

#### In-vitro-Enzymassay

**[0079]** Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, das Enzym p38-Kinase zu hemmen, wurde beurteilt. Es wurde die Wirksamkeit der Testverbindungen gegen die p38 $\alpha$ - und die p38 $\beta$ -Isoformen des Enzyms bestimmt.

**[0080]** Humanes rekombinantes MKK6 (GenBank Accesion Number G1209672) wurde aus dem Image-Clo-  
ne 45578 (Genomics, 1996, 33, 151) isoliert und zur Herstellung von Protein in Form eines GST-Fusionspro-  
teins in einem pGEX-Vektor analog den von J. Han et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271,  
2886–2891 veröffentlichten Vorgehensweisen verwendet. p38 $\alpha$  (GenBank Accesion Number G529039) und  
p38 $\beta$  (GenBank Accesion Number G1469305) wurden mittels PCR-Amplifizierung von humaner Lymphoblas-  
toid-cDNA (GenBank Accesion Number GM1416) bzw. humaner fötaler Hirn-cDNA [mit einem Gibco Super-  
script cDNA-Synthesekit aus mRNA (Clontech, Katalog-Nr. 6525–1) hergestellt] unter Verwendung von Oligo-  
nukleotiden, die für die 5'- und 3'-Enden der humanen p38 $\alpha$ - und p38 $\beta$ -Gene passend hergestellt wurden, iso-  
liert, und zwar analog den von J. Han et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224–227 und Y. Jiang  
et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 17920–17926 beschriebenen Vorgehensweisen.

**[0081]** Die beiden p38-Protein-Isoformen wurden in PET-Vektoren in *e coli* exprimiert. Die humanen rekombinanten p38 $\alpha$ - und p38 $\beta$ -Isoformen wurden in Form von Proteinen, die am 5'-Ende mit einem c-myc, 6His-Tag versehen waren, produziert. Sowohl MKK6 und die p38-Proteine wurden nach Standardvorschriften gereinigt: das GST-MKK6 wurde mit einer Glutathion-Sepharose-Säule und die p38-Proteine mit Nickel-Chelat-Säulen gereinigt.

**[0082]** Die p38-Enzyme wurden vor der Verwendung durch dreistündige Inkubation mit MKK6 bei 30°C aktiviert. Das nicht aktivierte in *coli* exprimierte MKK6 wies noch genug Aktivität auf, um beide p38-Isoformen vollständig zu aktivieren. Das Aktivierungsinkeubate enthielt p38 $\alpha$  (10  $\mu$ l von 10 mg/ml) bzw. p38 $\beta$  (10  $\mu$ l von 5 mg/ml) sowie MKK6 (10  $\mu$ l von 1 mg/ml), „Kinasepuffer“ [100  $\mu$ l; pH 7,4 Puffer mit Tris (50 mM), EGTA (0,1 mM), Natriumorthovanadat (0,1 mM) und  $\beta$ -Mercaptoethanol (0,1%)] sowie MgATP (30  $\mu$ l von 50 mM Mg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und 0,5 mM ATP). Dadurch erhielt man genug aktiviertes p38-Enzym für 3 Mikrotiterplatten.

**[0083]** Die Testverbindungen wurden in DMSO solubilisiert, und 10  $\mu$ l einer im Verhältnis 1:10 in „Kinasepuffer“ verdünnten Probe wurden in ein Nöpfchen in einer Mikrotiterplatte gegeben. Zur Prüfung von Einzeldosen wurden die Verbindungen in einer Konzentration von 10  $\mu$ M getestet. Anschließend versetzte man mit „Kinase-Assay-Mix“ [30  $\mu$ l; enthält basisches Myelinprotein (Gibco BRL Katalognr. 1322B-010; 1 ml einer wässrigen Lösung von 3,33 mg Substanz pro ml), aktiviertes p38-Enzym (50  $\mu$ l) und „Kinasepuffer“ (2ml)] und anschließend mit „Labelled ATP“ [10  $\mu$ l; enthält 50  $\mu$ M ATP, 0,1  $\mu$ Ci<sup>33</sup>P ATP (Amersham International Katalognr. BF1000) und 50 mM Mg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Die Platten wurden unter leichtem Bewegen bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platten, die p38 $\alpha$  enthielten, wurden 90 Minuten lang und die Platten, die p38 $\beta$  enthielten, 45 Minuten lang inkubiert. Die Inkubation wurde durch Zugabe von 50  $\mu$ l 20%iger Trichloressigsäure (TCA) gestoppt. Das gefällte Protein wurde mit der p38-Kinase phosphoryliert und die Testverbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, diese Phosphorylierung zu hemmen, geprüft. Die Platten wurden mit einem Canberra Packard Unifilter filtriert und mit 2% TCA gewaschen, über Nacht getrocknet und in einem Top Count Scintillationszählgerät ausgewertet.

**[0084]** Die Testverbindungen wurden anfänglich in Form einer Einzeldosis getestet, und wirksame Verbindungen wurden nochmals getestet, um so die IC<sub>50</sub>-Werte zu bestimmen.

#### In-vitro-Zellassays

##### (i) PBMC

**[0085]** Die Fähigkeit von erfindungsgemäßen Verbindungen, die TNF $\alpha$ -Produktion zu hemmen, wurde mit humanen peripheren mononukleären Blutzellen (peripheral blood mononuclear cells, PBMC), die bei Stimulation mit Lipopolysaccharid TNF $\alpha$  synthetisieren und sezernieren, bewertet.

**[0086]** Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) wurden mittels Dichtezentrifugation (Lymphoprep<sup>TM</sup>; Nycomed) aus heparinisierendem menschlichem Blut (10 Einheiten Heparin/ml) isoliert. Die mononukleären Zellen wurden in Kulturmedium [RPMI 1640-Medium (Gibco) mit einem Zusatz von 50 Einheiten/ml Penicillin, 50  $\mu$ g/ml Streptomycin, 2 mM Glutamin und 1% hitzeinaktiviertem Human-AB-Serum (Sigma H-1513)] resuspendiert. Die Verbindungen wurden in einer Konzentration von 50 mM in DMSO solubilisiert, im Verhältnis 1:100 in Kulturmedium verdünnt, und anschließend wurden Reihenverdünnungen mit Kulturmedium, das 1% DMSO enthielt, hergestellt. Die PBMC (2,4 $\times$ 10<sup>5</sup> Zellen in 160  $\mu$ l Kulturmedium) wurden mit 20  $\mu$ l Testverbindung in unterschiedlichen Konzentrationen (Dreifachbestimmung) oder mit 20  $\mu$ l Kulturmedium, das 1% DMSO enthielt (Kontrollnöpfchen), 30 Minuten lang bei 37°C in einem Feuchtinkubator (5% CO<sub>2</sub>/95% Luft) (Falcon 3072; 96-Well Flachbodengewebekulturplatten) inkubiert. Zu den entsprechenden Nöpfchen wurden 20  $\mu$ l Lipopolysaccharid [LPS E.Coli 0111:B4 (Sigma L-4130), Endkonzentration 10  $\mu$ g/ml], das mit Kulturmedium solubilisiert worden war, gegeben. Zu den „Nur-Medium“-Kontrollnöpfchen wurden 20  $\mu$ l Kulturmedium gegeben. Jede 96-Well-Platte beinhaltete sechs „Nur-LPS“- sowie vier „Nur-Medium“-Kontrollen. Jeder Test beinhaltete einen bekannten TNF $\alpha$ -Hemmer in unterschiedlichen Konzentrationen, d.h. einen Hemmstoff des PDE-Enzyms Typ IV (siehe zum Beispiel Semmler, J. Wachtel, H und Endres, S., Int. J. Immunopharmac. (1993), 15(3), 409–413) oder einen Hemmstoff der proTNF $\alpha$ -Konvertase (siehe zum Beispiel McGeehan, G. M. et al. Nature (1994) 370, 558–561). Die Platten wurden 7 Stunden lang bei 37°C inkubiert (in einem Feuchtinkubator), wonach von jedem Nöpfchen 100  $\mu$ l des Überstands entfernt und bei –70°C aufbewahrt wurden (96-Well-Rundbodenplatten; Corning 25850). In jeder Probe wurde der TNF $\alpha$ -Spiegel unter Verwendung eines Human-TNF $\alpha$ -ELISA-Tests bestimmt (siehe WO92/10190 und Current Protocols in Molecular Biology, Band 2 von Frederick M. Ausbel et al., John Wiley and Sons Inc.).

$$\% \text{Hemmung} = \frac{(\text{Nur-LPS} - \text{Nur-Medium}) - (\text{Testkonzentration} - \text{Nur-Medium})}{(\text{Nur-LPS} - \text{Nur-Medium})} \times 100$$

## (ii) Menschliches Vollblut

**[0087]** Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die TNF $\alpha$ -Produktion zu hemmen, wurde auch in einem Assay mit menschlichem Vollblut beurteilt. Menschliches Vollblut sezerniert bei Stimulation mit LPS TNF $\alpha$ . Diese Eigenschaft des Bluts bildet die Grundlage eines Assays, der als Sekundärtest für Verbindungen, die im PBMC-Test eine Aktivität zeigten, verwendet wird.

**[0088]** Das heparinisierte (10 Einheiten/ml) menschliche Blut stammte von Probanden. 160  $\mu$ l Vollblut wurden in 96-Well-Rundbodenplatten (Corning 25850) gegeben. Die Verbindungen wurden solubilisiert und es wurden mit RPMI 1640 Medium (Gibco) mit einem Zusatz von 50 Einheiten/ml Penicillin, 50  $\mu$ g/ml Streptomycin und 2 mM Glutamin wie oben beschrieben Reihenverdünnungen durchgeführt. 20  $\mu$ l jeder Testkonzentration wurden in die entsprechenden Näpfchen gegeben (Dreifachbestimmung). In die Kontrollnäpfchen wurden 20  $\mu$ l RPMI 1640 Medium mit einem Zusatz von Antibiotika und Glutamin gegeben. Die Platten wurden 30 Minuten lang bei 37°C (Feuchtinkubator) inkubiert, wonach 20  $\mu$ l LPS (Endkonzentration 10  $\mu$ g/ml) zugegeben wurden. Zu den Kontrollnäpfchen wurde RPMI 1640 Medium gegeben. Jede Platte beinhaltete sechs „Nur-LPS“-Kontrollen und vier „Nur-Medium“-Kontrollen. Jeder Test beinhaltete einen bekannten Hemmstoff der TNF $\alpha$ -Synthese/Sekretion. Die Platten wurden 6 Stunden lang bei 37°C inkubiert (Feuchtinkubator). Die Platten wurden zentrifugiert (10 Minuten bei 2000 U/min), und 100  $\mu$ l Plasma wurde entfernt und bei -70°C aufbewahrt (Platten: Corning 25850). Der TNF $\alpha$ -Spiegel wurde mittels ELISA bestimmt (siehe WO92/10190 und Current Protocols in Molecular Biology, Band 2 von Frederick M. Ausbel et al., John Wiley and Sons Inc.). Die bei dem ELISA verwendeten Antikörperpaare stammten von R&D Systems (Katalog-Nr. MAB610 Anti-Human-TNF $\alpha$ -Beschichtungsantikörper, BAF210 biotinmarkierter Anti-Human-TNF $\alpha$ -Nachweisantikörper).

## Ex-vivo/In vivo-Beurteilung

**[0089]** Die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, als ex-vivo-TNF $\alpha$ -Hemmer zu wirken, wurde an der Ratte bzw. Maus beurteilt. Kurz gesagt erhielten Gruppen männlicher Ratten des Stamms Wistar Alderley Park (AP; 180–210 g) auf dem geeigneten Verabreichungsweg, zum Beispiel peroral (p.o.), intraperitoneal (i.p.) oder subkutan (s.c.) die Verbindung (6 Ratten) bzw. das Arzneistoffkonstituens (10 Ratten). 90 Minuten später wurden die Ratten mit einer ansteigenden CO<sub>2</sub>-Konzentration getötet und aus der hinteren Kava-Vene in 5 Einheiten Natriumheparin/ml Blut ausbluten gelassen. Die Blutproben wurden sofort auf Eis gegeben und 10 Minuten bei 4°C und 2000 U/min zentrifugiert, und das geerntete Plasma wurde bei -20°C gefroren, um später die Wirkung auf die TNF $\alpha$ -Produktion von mit LPS stimuliertem menschlichem Blut im Assay zu prüfen. Die Rattenplasmaproben wurden aufgetaut, und 175  $\mu$ l jeder Probe wurden in einer bestimmten Versuchsanordnung in eine 96-Well-Rundbodenplatte (Corning 25850) gegeben. Dann wurde jedes Näpfchen mit 50  $\mu$ l heparinisiertem Humanblut versetzt, es wurde gemischt, und die Platte wurde 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert (Feuchtinkubator). Die Näpfchen wurden mit LPS (25  $\mu$ l; Endkonzentration 10  $\mu$ g/ml) versetzt und es wurde noch 5,5 Stunden weiter inkubiert. Die Kontrollnäpfchen wurden nur mit 25  $\mu$ l Medium inkubiert. Die Platten wurden dann 10 Minuten lang bei 2000 U/min zentrifugiert, 200  $\mu$ l der Überstände wurden in eine 96-Well-Platte überführt, und die Platten wurden bei -20°C tiefgefroren, um später für die ELISA-Bestimmung der TNF-Konzentration verwendet zu werden.

**[0090]** Die Meßwerte werden durch Berechnungen jeder Verbindung/Dosis mit einer einschlägigen Software ausgewertet:

$$\% \text{ Hemmung von TNF}\alpha = \frac{\text{TNF}\alpha\text{—Mittelwert (Kontrollen)} - \text{TNF}\alpha\text{—Mittelwert (behandelt)}}{\text{TNF}\alpha\text{—Mittelwert (Kontrollen)}} \times 100$$

**[0091]** Bei der genannten Vorgehensweise könnten statt Ratten auch Mäuse verwendet werden.

## Test auf Wirkung gegen Arthritis

**[0092]** Die Wirksamkeit einer Verbindung als Antiarthritikum wurde folgendermaßen getestet. Trentham et al. [1] zeigte, daß säurelösliches natives Typ-II-Collagen bei der Ratte zu Arthritis führt; bei Verabreichung in Freund's unvollständigem Adjuvans verursachte es Polyarthritis. Dies ist nun unter der Bezeichnung collagen-induzierte Arthritis (CIA) bekannt, und ähnliche Zustände lassen sich bei der Maus und bei Primaten herbei-

führen. Aus jüngeren Studien ging hervor, daß monoklonale Antikörper gegen TNF [2] sowie TNF-Rezeptor-IgG-Fusionsproteine [3] die etablierte CIA lindern, was anzeigt, daß dem TNF eine Schlüsselrolle bei der Pathophysiologie von CIA zukommt. Außerdem zeigt die bemerkenswerte Wirksamkeit, die in jüngeren klinischen Versuchen zur rheumatoiden Arthritis bei monoklonalen Antikörpern gegen TNF gefunden wurde, daß dem TNF eine Hauptrolle bei dieser chronischen Entzündungskrankheit zukommt. Die wie in den Literaturstellen 2 und 3 beschriebene CIA bei der DBA/1-Maus ist daher ein Tertiärmodell, das sich zum Nachweis der Wirksamkeit einer Verbindung gegen Arthritis verwenden läßt. Siehe auch Literaturstelle 4.

1. Trentham, D.E. et al., (1977) J. Exp. Med., 146, 857.
2. Williams, R.O. et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 9784.
3. Williams, R.O. et al., (1995) Immunology, 84, 433.
4. Badger, M.B. et al., (1996) The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279, 1453–1461.

**[0093]** Obwohl die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel Ia erwartungsgemäß je nach Struktur unterschiedlich sind, führt eine Verbindung der Formel Ia im allgemeinen in Konzentrationen von bis zu 10 µM zu einer über 30%igen Hemmung von p38α und/oder p38β. Bei der wirksamen Dosis wurde für die erfindungsgemäßen Prüfverbindungen keine physiologisch bedenkliche Toxizität beobachtet.

**[0094]** Beispielsweise hat:

- (i) 6-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on einen IC<sub>50</sub> von ungefähr 0,2 µM gegen p38α und einen IC<sub>50</sub> von ungefähr 2 µM im Test mit humanem Vollblut;
- (ii) 6-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on einen IC<sub>50</sub> von ungefähr 0,05 µM gegen p38α und einen IC<sub>50</sub> von ungefähr 5 µM im Test mit humanem Vollblut; und
- (iii) 8-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on einen IC<sub>50</sub> von ungefähr 0,1 µM gegen p38α und einen IC<sub>50</sub> von ungefähr 7 µM im Test mit humanem Vollblut.

**[0095]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Amidderivat der Formel Ia oder Ib oder einen pharmazeutisch annehmbaren oder einen in vivo spaltbaren Ester davon, wie oben definiert, oder ein Amidderivat ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[(5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[(5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

**[0096]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in einer Form vorliegen, die sich zur oralen Verabreichung (zum Beispiel in der Form von Tabletten, Pastillen, Hartgelatine kapseln, Weichgelatine kapseln, wäßrigen oder öligen Suspensionen, Emulsionen, dispergierbaren Pulvern oder Granulaten, Sirupen oder Elixiern), für die topische Verabreichung (zum Beispiel in Form von Cremes, Salben, Gelen oder wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen), für die Verabreichung auf dem Inhalationsweg (zum Beispiel in der Form eines feinteiligen Pulvers oder eines flüssigen Aerosols), für die Verabreichung mittels Insufflation (zum Beispiel in Form eines feinteiligen Pulvers) oder für die parenterale Verabreichung (zum Beispiel in der Form einer sterilen wäßrigen oder öligen Lösung zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Verabreichung oder als Suppositorium zur rektalen Verabreichung) eignet.

**[0097]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lassen sich nach üblichen, in der Fachwelt gut bekannten Vorgehensweisen unter Verwendung üblicher pharmazeutischer Grundstoffe herstellen. So können zur oralen Verwendung bestimmte Zusammensetzungen zum Beispiel einen oder mehrere Farbstoffe, Süßstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsmittel enthalten.

**[0098]** Die Wirkstoffmenge, die mit einem oder mehreren Grundstoffen zur Herstellung einer Einzeldosisform kombiniert wird, hängt natürlich von dem behandelten Patienten und dem jeweiligen Verabreichungsweg ab. So enthält zum Beispiel eine zur oralen Verabreichung am Menschen bestimmte Formulierung im allgemeinen beispielsweise 0,5 mg bis 0,5 g Wirkstoff in Kombination mit einer geeigneten und zweckmäßigen Menge an Grundstoffen, wobei diese Menge ungefähr 5 bis ungefähr 98 Gewichtsprozent der Gesamtzusammensetzung ausmachen kann.

**[0099]** Die Dosismenge einer Verbindung der Formel Ia für therapeutische oder prophylaktische Zwecke

hängt natürlich entsprechend gut bekannten medizinischen Prinzipien von der Art und Schwere des Leidens, dem Alter und Geschlecht des tierischen oder menschlichen Patienten sowie dem Verabreichungsweg ab.

**[0100]** Wird eine Verbindung der Formel Ia für therapeutische oder prophylaktische Zwecke verwendet, so wird sie im allgemeinen so verabreicht, daß eine Tagesdosis im Bereich von z.B. 0,5 mg bis 75 mg pro kg Körpergewicht, gegebenenfalls in mehreren Dosen, verabreicht wird. Im allgemeinen werden für den parenteralen Verabreichungsweg niedrigere Dosen verabreicht. So wird z.B. für intravenöse Verabreichung im allgemeinen eine Dosis im Bereich von z.B. 0,5 mg bis 30 mg pro kg Körpergewicht verwendet. Ähnlich wird zur Verabreichung durch Inhalation eine Dosis im Bereich von z.B. 0,5 mg bis 25 mg pro kg Körpergewicht verwendet. Die orale Verabreichung, insbesondere in Tablettenform, ist jedoch bevorzugt. Einzeldosisformen enthalten typischerweise ungefähr 1 mg bis 500 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung.

**[0101]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Amidderivat der Formel Ia oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder in vivo spaltbarer Ester davon, wie oben definiert, zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers auf dem Therapieweg bereitgestellt.

**[0102]** Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder Ib oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von cytokinbedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt.

**[0103]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von cytokinbedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder Ib oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an einen Warmblüter verabreicht.

**[0104]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von TNF-, IL-1-, IL-6- oder IL-8-bedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt.

**[0105]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von TNF-, IL-1-, IL-6- oder IL-8-bedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder Ib oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an einen Warmblüter verabreicht.

**[0106]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von TNF-bedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt.

**[0107]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von TNF-bedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an

einen Warmblüter verabreicht.

**[0108]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung von TNF, IL-1, IL-6 oder IL-8 bereitgestellt.

**[0109]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Hemmung von TNF, IL-1, IL-6 oder IL-8 bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an einen Warmblüter verabreicht.

**[0110]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung von TNF bereitgestellt.

**[0111]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Hemmung von TNF bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an einen Warmblüter verabreicht.

**[0112]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on für die Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von p38-Kinase-bedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt.

**[0113]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von p38-Kinase-bedingten Krankheiten oder Leiden bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an einen Warmblüter verabreicht.

**[0114]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zur Herstellung eines Arzneimittels, mit dem eine p38-Kinase-hemmende Wirkung erzielt wird, bereitgestellt.

**[0115]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Erzielung einer p38-Kinase-hemmenden Wirkung bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an ei-

nen Warmblüter verabreicht.

**[0116]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on für die Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Asthma, Reizdarm, multipler Sklerose, AIDS, septischem Schock, ischämischer Herzkrankheit oder Schuppenflechte bereitgestellt.

**[0117]** In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Asthma, Reizdarm, multipler Sklerose, AIDS, septischem Schock, ischämischer Herzkrankheit oder Schuppenflechte bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine wirksame Menge eines Amidderivats der Formel Ia oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder eines in vivo spaltbaren Esters davon, wie oben definiert, oder eines Amidderivats ausgewählt aus 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on an einen Warmblüter verabreicht.

**[0118]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination mit anderen Arzneistoffen und Therapien verwendet werden, die bei der Behandlung von Krankheitszuständen, bei denen die Hemmung von Cytokinen, insbesondere TNF und IL-1, günstig wäre, verwendet werden. So könnten zum Beispiel die Verbindungen der Formel Ia in Kombination mit Arzneistoffen und Therapien verwendet werden, die bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Asthma, Reizdarm, multipler Sklerose, AIDS, septischem Schock, ischämischer Herzkrankheit, Schuppenflechte und den anderen, oben in der vorliegenden Beschreibung genannten Krankheitszuständen verwendet werden.

**[0119]** So sind die Verbindungen der Formel Ia beispielsweise aufgrund ihrer Fähigkeit, Cytokine zu hemmen, für die Behandlung gewisser Entzündungskrankheiten und nichtentzündlichen Krankheiten, die zur Zeit mit einem cyclooxygenasehemmenden nichtsteroidartigen entzündungshemmenden Arzneistoff (NSAID) wie Indomethacin, Ketorolac, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Sulindac, Tolmetin und Piroxicam behandelt werden, nützlich. Die gemeinsame Verabreichung einer Verbindung der Formel Ia mit einem NSAID kann dazu führen, daß man zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung geringere Mengen an NSAID benötigt. Auf diese Weise wird die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen des NSAID, wie Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, verringert. In einem weiteren Merkmal der Erfindung wird daher eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Amidderivat der Formel Ia oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo spaltbaren Ester davon gemeinsam oder in Abmischung mit einem cyclooxygenasehemmenden nichtsteroidartigen entzündungshemmenden Mittel sowie ein pharmazeutisch annehmbares Streckmittel bzw. einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

**[0120]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit entzündungshemmenden Mitteln wie einem Hemmstoff des Enzyms 5-Lipoxygenase verwendet werden.

**[0121]** Die Verbindungen der Formel Ia können auch in Kombination mit Antiarthritika wie Gold, Methotrexat, Steroiden und Penicillinamin zur Behandlung von Leiden wie rheumatoider Arthritis sowie in Kombination mit Steroiden bei Leiden wie Osteoarthritis verwendet werden.

**[0122]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit Chondroprotektiva, Antidegradativa und/oder Reparativa wie Diacerhein, Hyaluronsäureformulierungen wie Hyalan, Rumalon, Arteparon und Glucosaminsalzen wie Anril bei Abbaukrankheiten, zum Beispiel Osteoarthritis, verabreicht werden.

**[0123]** Die Verbindungen der Formel Ia können in Kombination mit Antiasthmatika wie Bronchodilatoren und Leukotrien-Antagonisten bei der Behandlung von Asthma verwendet werden.

**[0124]** Werden solche Kombinationsprodukte in Form einer festgelegten Dosis formuliert, so liegen die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem hier beschriebenen Dosisbereich und der andere pharmazeutisch aktive Wirkstoff innerhalb seines zugelassenen Dosisbereichs vor. Ist eine kombinierte Formulierung ungeeignet, so ist eine aufeinanderfolgende Verabreichung in Betracht zu ziehen.

**[0125]** Obwohl die Verbindungen der Formel Ia insbesondere bei Warmblütern (darunter auch dem Men-

schen) als therapeutische Mittel von Interesse sind, sind sie auch immer dann geeignet, wenn die Wirkungen von Cytokinen gehemmt werden sollen. Sie eignen sich daher als pharmakologische Standards bei der Entwicklung neuer biologischer Tests sowie bei der Suche nach neuen pharmakologischen Wirkstoffen.

**[0126]** Die Erfindung wird nun anhand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele erläutert, in denen, falls nicht anders vermerkt,

- (i) die Arbeiten bei Raumtemperatur, d.h. im Bereich von 17 bis 25°C, und unter Inertgasatmosphäre, wie unter Argon, durchgeführt wurden, falls nichts anderes erwähnt wurde;
- (ii) Eindampfungen am Rotationsverdampfer im Vakuum durchgeführt wurden und nach dem Abfiltrieren von restlichen Feststoffen aufgearbeitet wurde;
- (iii) Säulenchromatographie (nach der Flash Methode) und Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie (MPLC) an Merck Kieselgel (Art. 9385) oder Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) Umkehrphasen-Kieselgel von E. Merck, Darmstadt, Deutschland, bzw. Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) an C18-Umkehrphasen-Kieselgel, zum Beispiel an einer präparativen Umkehrphasensäule Typ Dynamax C-18 60Å, vorgenommen wurden;
- (iv) die Ausbeuten nur zur Erläuterung angegeben sind und nicht unbedingt das erzielbare Maximum darstellen;
- (v) die Endprodukte der Formel Ia im allgemeinen zufriedenstellende Mikroanalysen ergaben und ihre Strukturen mittels kernmagnetischer Resonanz (NMR) und/oder Massenspektroskopie bestätigt wurden; die Ergebnisse der „fast-atom bombardment“ (FAB)-Massenspektroskopie mit einem Plattform-Spektralphotometer erhalten wurden, und gegebenenfalls Werte von positiven oder von negativen Ionen erhalten wurden; die chemischen Verschiebungen der NMR auf der Delta-Skala gemessen wurden, [die protonenmagnetischen Resonanzspektren wurden mit einem Varian-Spektralphotometer Typ Gemini 2000 bei einer Feldstärke von 300 MHz oder einem Bruker-Spektralphotometer Typ AM250 bei einer Feldstärke von 250 MHz bestimmt]; wobei die folgenden Abkürzungen verwendet wurden: s = Singlett, d = Doublett, t = Triplet, m = Multiplett, br = breit;
- (vi) die Zwischenprodukte nicht generell vollständig charakterisiert wurden und die Reinheit durch Dünnschichtchromatographie, HPLC, Infrarot (IR)- und/oder NMR-Analyse geschätzt wurde;
- (vii) die Schmelzpunkte unkorrigiert sind und auf einem automatischen Mettler-Schmelzpunktbestimmungsgerät Typ SP62 oder einem Ölbadapparat bestimmt wurden; die Schmelzpunkte der Endprodukte der Formel Ia wurden nach Umkristallisieren aus einem üblichen organischen Lösungsmittel wie Ethanol, Methanol, Aceton, Ether oder Hexan, alleine oder als Mischung, bestimmt; und
- (viii) die folgenden Abkürzungen verwendet wurden:

DMF	<u>N,N</u> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

#### Beispiel 1

#### 3-(5-Benzamido-2-chlorphenyl)-7-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0127]** Eine gerührte Mischung von N-(5-Benzamido-2-chlorphenyl)-2-amino-4-methoxybenzamid (0,15 g), Ethanol (10 ml) und Eisessig (0,022 ml) wurde mit Orthoameisensäuretriethylester (0,189 ml) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Die Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, und der Rückstand wurde mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Diethylether verrieben. Das so erhaltene Material wurde weiter durch Säulenchromatographie an einer Ionenaustauschersäule (Isolute SCX-Säule von International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, Großbritannien) zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wäßrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung (0,054 g); NMR-Spektrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,92 (s, 3H), 7,12–7,22 (m, 2H), 7,48–7,6 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,88–8,0 (m, 3H), 8,04–8,12 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 10,06 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 406 und 408.

**[0128]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(5-Benzamido-2-chlorphenyl)-2-amino-4-methoxybenzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0129]** Eine gerührte Mischung von 2,4-Diaminochlorbenzol (6,42 g), Triethylamin (12,5 ml) und Methylenchlorid (100 ml) wurde bei 0°C mit Benzoylchlorid (5,2 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wur-



de die Mischung 16 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde mit einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Isohexan gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(3-Amino-4-chlorphenyl)benzamid als einen Feststoff (10,38 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 5,32 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,9 (d, 2H), 10,05 (s, 1H).

**[0130]** Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Mischung von 4-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (1,6 g), DMF (einige Tropfen) und Methylenchlorid (30 ml) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (0,781 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 4 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst und tropfenweise zu einer gerührten Mischung von N-(3-Amino-4-chlorphenyl)benzamid (2,0 g), Triethylamin (2,49 ml) und Methylenchlorid (30 ml) gegeben. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde isoliert, mit 1 N wäßriger Salzsäurelösung und Methanol gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(5-Benzamido-2-chlorphenyl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid (2,49 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,9 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,47–7,62 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,46 (s, 1H);. Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 426 und 428.

**[0131]** Eine gerührte Suspension eines Teils (2,13 g) des so erhaltenen Materials in einer Mischung aus Ethanol (100 ml), Wasser (20 ml) und Essigsäure (4 ml) wurde mit Eisenpulver (2,79 g) versetzt. Die Mischung wurde 6 Stunden lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (50 ml) zur Mischung gegeben, und die so erhaltene Mischung wurde durch Zusatz von Natriumcarbonat basisch gestellt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,911 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,72 (s, 3H), 6,09 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 7,45–7,61 (m, 4H), 7,66–7,72 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,37 (s, 1H);. Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 396 und 398.

#### Beispiel 2

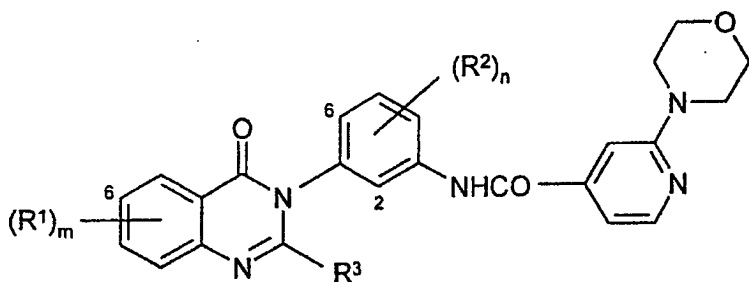
##### 3-(5-Benzamido-2-chlorphenyl)-7-methoxy-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0132]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 1 beschriebenen wurde Orthoessigsäuretriethylester mit N-(5-Benzamido-2-chlorphenyl)-2-amino-4-methoxybenzamid umgesetzt. Das so erhaltene Material wurde durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wäßrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung in einer Ausbeute von 27%; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,15 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,09–7,14 (m, 2H), 7,46–7,6 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,87–8,06 (m, 5H), 10,57 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 420 und 422.

#### Beispiel 3

**[0133]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 1 bzw. Beispiel 2 beschriebenen wurde das entsprechende 2-Aminobenzamid mit Orthoameisensäuretriethylester bzw. Orthoessigsäuretriethylester umgesetzt, wodurch man die in Tabelle I beschriebenen Verbindungen erhielt.

Tabelle I



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R <sup>2</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>3</sup>	Anmerkung
1	6-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]	6-Methyl	Wasserstoff	a
2	6-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]	6-Methyl	Methyl	b
3	6-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]	Wasserstoff	Wasserstoff	c
4	6-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]	Wasserstoff	Methyl	d
5	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	6-Methyl	Wasserstoff	e
6	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	6-Methyl	Methyl	f
7	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Wasserstoff	Wasserstoff	g
8	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Wasserstoff	Methyl	h
9	8-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]	6-Methyl	Wasserstoff	i
10	6-[N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamino]	6-Methyl	Wasserstoff	j

## Anmerkungen

**[0134]** a) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,73–1,83 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,26–2,34 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,44–3,55 (m, 6H), 3,67–3,71 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,69 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 556.

**[0135]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-2-amino-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0136]** Eine gerührte Mischung von 4-Methyl-3-nitroanilin (15,8 g), 2-Chlorpyridin-4-carbonylchlorid (20 g) und Methylenchlorid (1 Liter) wurde mit Triethylamin (31,8 ml) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde isoliert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 2-Chlor-N-(4-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-4-carbonsäureamid (10,2 g). Das organische Filtrat wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid verrieben und der so erhaltene Feststoff wurde isoliert und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man eine zweite Portion (8,13 g) 2-Chlor-N-(4-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-4-carbonsäureamid; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,48 (s, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 10,85 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 292 und 294.

**[0137]** Eine Mischung aus dem so erhaltenen Pyridin-4-carbonsäureamid und Morpholin (250 ml) wurde unter Rühren 18 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser (250 ml) gegossen und 10 Minuten lang gerührt. Methylenchlorid (30 ml) wurde zugesetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Methylenchlorid gewaschen und 18 Stunden lang in ei-

nem Vakuumofen bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-2-morpholinopyridin-4-carbonsäureamid (17,34 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,48 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 10,62 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 343.

**[0138]** Eine Mischung eines Teils (8,5 g) des so erhaltenen Materials, 5% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,85 g) und Methanol (600 ml) wurde 18 Stunden lang bei Normaldruck unter Wasserstoffgas gerührt. Methylenchlorid (400 ml) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man N-(3-Amino-4-methylphenyl)-2-morpholinopyridin-4-carbonsäureamid (6,41 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,01 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,04–7,08 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,95 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 313.

**[0139]** Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Mischung von 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure (0,726 g), DMF (einige Tropfen) und Methylenchlorid (25 ml) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (0,55 g) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 5 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst und tropfenweise zu einer gerührten Mischung von N-(3-Amino-4-methylphenyl)-2-morpholinopyridin-4-carbonsäureamid (0,933 g), Triethylamin (1,12 ml) und Methylenchlorid (25 ml) gegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit Wasser, Methylenchlorid und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid (1,12 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,23 (s, 3H), 3,5–3,54 (m, 4H), 3,69–3,73 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,2–7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,87–7,9 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,26 (d, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 496 und 498.

**[0140]** Eine Mischung eines Teils (0,2 g) des so erhaltenen Materials und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin (1,5 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid (0,223 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,62–1,74 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,18–2,26 (m, 5H), 3,08 (s, 3H), 3,50–3,54 (m, 6H), 3,69–3,71 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 576.

**[0141]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (0,02 g) und Methanol (15 ml) wurde unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator durch Filtrieren über Diatomeenerde entfernt, und das Filtrat wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,15 g); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 546.

**[0142]** a) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,58–1,7 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,23 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,39–3,48 (m, 2H), 3,48–3,52 (m, 4H), 3,68–3,71 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 570.

**[0143]** b) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,66 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,71 (t, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,51 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 542.

**[0144]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[3-(2-Morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-2-amino-5-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylaminobenzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0145]** Eine gerührte Mischung von 3-Nitroanilin (3 g), 2-Chlorpyridin-4-carbonylchlorid (4,6 g) und Methylenchlorid (50 ml) wurde mit Triethylamin (6,7 ml) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 40 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand wurde mit Wasser verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 2-Chlor-N-(3-nitrophenyl)-pyridin-4-carbonsäureamid (6,03 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 7,68 (t, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,73 (t, 1H), 10,95 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 278.

**[0146]** Eine Mischung des so erhaltenen Pyridin-4-carbonsäureamids und Morpholin (100 ml) wurde unter Rühren 3,5 Stunden lang auf 130°C und 2 Stunden lang auf 150°C erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser (250

ml) gegossen und 10 Minuten lang gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Isohexan gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(3-Nitrophenyl)-2-morpholinopyridin-4-carbonsäureamid (6,8 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,52 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,73 (t, 1H), 10,72 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 329.

**[0147]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (0,68 g), Ammoniumformiat (13 g) und Methanol (150 ml) wurde unter Rühren 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand wurde mit Wasser verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Isohexan gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(3-Aminophenyl)-2-morpholinopyridin-4-carbonsäureamid (5,38 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,51 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 5,07 (breites s, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,96 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 299.

**[0148]** Eine gerührte Mischung von 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure (1,22 g), DMF (einige Tropfen) und Methylenchlorid (20 ml) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (0,66 ml) versetzt. Die Mischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst und mit einer gerührten Mischung von N-(3-Aminophenyl)-2-morpholinopyridin-4-carbonsäureamid (1,5 g), Triethylamin (1,75 ml) und Methylenchlorid (20 ml) versetzt. Die Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde mit Wasser verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert und nacheinander mit 2 N wäßriger Natriumhydroxidlösung und Diethylether gewaschen. Das so erhaltene Material wurde an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wäßrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man N-[3-(2-Morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid (1,96 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,51 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 10,37 (breites s, 1H), 10,73 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 482.

**[0149]** Eine Mischung eines Teils (0,384 g) des so erhaltenen Materials und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin (4 ml) wurde 4 Stunden lang unter Rühren auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in eine Mischung aus Eis und Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Isohexan gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[3-(2-Morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid (0,376 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,67 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,2 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,71 (t, 4H), 6,77 (d, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,34 (breites s, 1H), 10,42 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 562.

**[0150]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (0,036 g), Ammoniumformiat (0,4 g) und Methanol (4 ml) wurde unter Rühren 2 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit C18-Umkehrphasenkieselgel und immer weniger polaren Mischungen von Wasser und Methanol als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,256 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,59 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,52 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,05 (breites s, 1H), 10,31 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 532.

**[0151]** c) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,64 (m, 2H), 2,11 (s, 9H), 2,21 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,49 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 556.

**[0152]** d) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 540.

**[0153]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl)-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0154]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im fünften Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)-phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid mit 1-Methylpiperazin zu N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-yl-

carbonylamino)-phenyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid umgesetzt; NMR-Spektrum:(DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,41–2,47 (m, 4H), 2,63–2,69 (m, 2H), 3,46–3,53 (m, 8H), 3,69–3,72 (m, 4H), 7,0 (s, 1H) 7,04–7,12 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 560.

**[0155]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im sechsten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-yl-carbonylamino)-phenyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid zum erforderlichen Ausgangsmaterial reduziert; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 530.

**[0156]** e) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 554.

**[0157]** f) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,22 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 3,51 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,6 (s, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,52 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 526.

**[0158]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[3-(2-Morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0159]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im fünften Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung c) beschriebenen wurde N-[3-(2-Morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid mit 1-Methylpiperazin in einer Ausbeute von 89% zu N-[3-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid umgesetzt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,2 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 3,5 (m, 8H), 3,71 (t, 4H), 7,07 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,35 (br, 1H), 10,44 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 546.

**[0160]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im sechsten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung c) beschriebenen wurde N-[3-(2-Morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid reduziert. Das so erhaltene Material wurde durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wässrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 50%; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,2 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 3,0 (t, 4H), 3,52 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,68 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,01 (breites s, 1H), 10,31 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 516 .

**[0161]** g) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,5 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 540.

**[0162]** h) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 556.

**[0163]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-2-amino-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0164]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im vierten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde 3-Chlor-2-nitrobenzoylchlorid (erhalten durch die Umsetzung von 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure und Oxalsäurechlorid) mit N-(3-Amino-4-methylphenyl)-2-morpholino-pyridin-4-carbonsäureamid zu N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3-chlor-2-nitrobenzamid umgesetzt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,2 (s, 3H), 3,49–3,53 (m, 4H) 3,69–3,73 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,18–7,24 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,68–7,78 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,68–7,78 (m, 2H), 7,84–8,0 (m, 2H), 8,25 (d, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 496 und 498.

**[0165]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im fünften Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)-phenyl]-3-chlor-2-nitrobenzamid mit N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin zu N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid umgesetzt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,44–1,58 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,15 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 3,48–3,53 (m, 4H) 3,69–3,73 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 7,19–7,25 (m, 2H), 7,44–7,62 (m, 3H), 7,74–7,64 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,32 (s, 1 H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 576.

**[0166]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im sechsten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-yl-carbonylamino)-phenyl]-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid katalytisch zum erforderlichen Ausgangsmaterial reduziert; Massenspektrum:  $M+H^+$  546.

**[0167]** i) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,6–1,75 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47–2,52 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,49–3,53 (m, 6H), 3,69–3,73 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,34–7,24 (m, 2H), 7,6 (d, 1H) 7,75–7,8 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  542.

**[0168]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-2-amino-5-[N-(3-methylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid wurde wie folgt dargestellt:

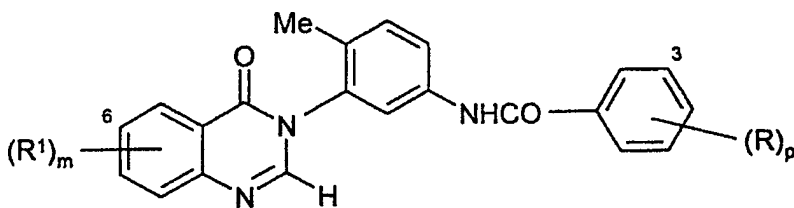
**[0169]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im fünften Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)-phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid mit N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamin zu N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-5-[N-(3-methylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid umgesetzt; NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,61–1,74 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (m, 3H), 2,38–2,44 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,5–3,55 (m, 6H), 3,7–3,74 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  562.

**[0170]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im sechsten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils der Anmerkung a) beschriebenen wurde N-[2-Methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)-phenyl]-3-[N-(3-methylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid katalytisch zum erforderlichen Ausgangsmaterial reduziert; NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,57–1,62 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,19–3,23 (m, 2H), 3,5–3,54 (m, 4H), 3,69–3,73 (m, 4H), 5,6 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2–7,23 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  532.

## Beispiel 4

**[0171]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 1 beschriebenen wurde 2-Aminobenzamid mit Orthoameisensäuretriethyl- oder -trimethylester zu den in Tabelle 2 beschriebenen Verbindungen umgesetzt.

Tabelle II



Nr.	$(R^1)_m$	$(R)_p$	Anmerkung
1	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Morpholino-5-trifluormethyl	a
2	6-[ <u>N</u> -(3-Dimethylaminopropyl)- <u>N</u> -methylamino]	3-Morpholino-5-trifluormethyl	b
3	8-[ <u>N</u> -(3-Dimethylaminopropyl)- <u>N</u> -methylamino]	3-Morpholino-5-trifluormethyl	c
4	6-Methoxy	3-Fluor-5-morpholino	d

## Anmerkungen

**[0172]** a) Als Reaktionspartner wurde Orthoameisensäuretrimethylester verwendet, und das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 3,3 (m, 8H), 3,76 (t, 4H), 7,44 (m, 3H), 7,72 (m, 6H), 8,1 (s, 1H), 10,52 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 607.

**[0173]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0174]** 3-Morpholino-5-trifluormethylbenzoesäureethylester wurde gemäß dem von Brown et al., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1219, beschriebenen Verfahren aus 3-Fluor-5-trifluormethylbenzoesäureethylester dargestellt. Das Material der so erhaltenen Verbindung lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,36 (t, 3H), 3,19 (t, 4H), 3,81 (t, 4H), 4,34 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (s, 1H).

**[0175]** Eine Mischung von 3-Morpholino-5-trifluormethylbenzoesäureethylester (0,67 g), 1 N Natronlauge (3,3 ml) und Ethanol (6 ml) wurde 15 Minuten lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt und anschließend 16 Stunden lang stehengelassen. Das Ethanol wurde abgedampft und der Rückstand wurde in Wasser (6 ml) gelöst. Es wurde mit Salzsäure (1 M, 3,3 ml) versetzt, und der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 3-Morpholino-5-trifluormethylbenzoesäure als einen Feststoff (0,464 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,25 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 7,4 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 13,3 (s, 1H).

**[0176]** Eine gerührte Mischung von 4-Methyl-3-nitroanilin (5,47 g), Triethylamin (10 ml) und Methylenchlorid (200 ml) wurde mit einer Lösung von 3-Morpholino-5-trifluormethylbenzoylchlorid (11,43 g; erhalten durch Umsetzung von Benzoesäure mit Oxalsäurechlorid nach einer herkömmlichen Vorschrift) in Methylenchlorid (200 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser und einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der so erhaltene Feststoff wurde 16 Stunden lang mit Diethylether (300 ml) gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde gesammelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-3-morpholino-5-fluorbenzamid als einen Feststoff (10,4 g); NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,58 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 3,83 (t, 4H), 7,21 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

**[0177]** Die so erhaltene Verbindung wurde in Essigsäureethylester (500 ml) gelöst und über 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (1,1 g) unter einem Druck von 3 Atmosphären Wasserstoff hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verrieben, wodurch man N-(3-Amino-4-methylphenyl)-3-morpholino-5-trifluormethylbenzamid (8,1 g) erhielt; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 2,01 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 3,75 (t, 4H), 4,81 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

**[0178]** Eine Mischung aus N-(3-Amino-4-methylphenyl)-3-morpholino-5-trifluormethylbenzamid (1 g), 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure (0,584 g), 2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat(V) (1,2 g) und DMF (6 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (0,918 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf eine Mischung aus Eis und Wasser gegossen, und der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit Methanol und Isohexan gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid (0,965 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,24 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 10,17 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 563.

**[0179]** Eine Mischung eines Teils (0,45 g) des so erhaltenen Materials und N-Methylpiperazin (2 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Mischung aus Eis und Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Der so erhaltene Feststoff wurde durch Chromatographie an einer Ionenaustauschersäule (Isolute SCX-Säule) zunächst mit Methanol und anschließend mit einer Mischung von Methanol und einer 1%igen wäßrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (0,29 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,5–3,3 (m, 8H), 3,48 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 627.

**[0180]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Ammoniumformiat (0,146 g), 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,029 g) und Methanol (5 ml) wurde unter Rühren 2 Stunden lang auf 65°C erhitzt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid erhielt, das ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

**[0181]** b) Als Reaktionspartner wurde Orthoameisensäuretrimethylester verwendet und das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,67 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 3,0 (s, 1H), 3,3 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,76 (breites s, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 10,51 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 623.

**[0182]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-2-amino-5-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0183]** Eine Mischung von N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid (0,45 g), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin (2 ml) und DMSO (1 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Mischung aus Eis und Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-5-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid (0,51 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,69 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,24 (m, 5H), 3,08 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,52 (t, 2H), 3,76 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

**[0184]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Ammoniumformiat (0,24 g), 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,05 g) und Methanol (10 ml) wurde unter Rühren 7 Stunden lang auf 65°C erhitzt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-2-amino-5-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid erhielt, das ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

**[0185]** c) Als Reaktionspartner wurde Orthoameisensäuretrimethylester verwendet und das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,72 (m, 2H), 2,06 (m, 9H), 2,19 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 3,76 (breites s, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,49 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 623.

**[0186]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-2-amino-3-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0187]** Eine Mischung aus N-(3-Amino-4-methylphenyl)-3-morpholino-5-trifluormethylbenzamid (0,5 g), 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (0,292 g), 2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat(V) (0,6 g) und DMF (3 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (0,46 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf eine Mischung aus Eis und Wasser gegossen, und der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit Methanol und Isohexan gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-3-chlor-2-nitrobenzamid (0,45 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,22 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,71 (m, 5H), 7,96 (d, 2H), 10,36 (breites s, 1H), 10,38 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 563.

**[0188]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin (2 ml) und DMSO (1 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Mischung aus Eis und Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-3-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamid (0,51 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,52 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,15 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,3 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,73 (d, 2H), 10,14 (breites s, 1H), 10,35 (breites s, 1H).

**[0189]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Ammoniumformiat (0,24 g), 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,05 g) und Methanol (10 ml) wurde unter Rühren 7 Stunden lang auf 65°C erhitzt. Die so erhaltene Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid



verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man N-[2-Methyl-5-(3-morpholino-5-trifluormethylbenzamido)phenyl]-2-amino-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamid erhielt, das ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde. d) Als Reaktionspartner wurde Orthoameisensäuretrimethylester verwendet, und das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,06 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 489.

**[0190]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Methyl-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-methoxybenzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0191]** Eine gerührte Mischung von 4-Methyl-3-nitroanilin (2,28 g), Triethylamin (4,35 ml) und Methylenchlorid (80 ml) wurde mit einer Lösung von 3,5-Difluorbenzoylchlorid (2,82 g) in Methylenchlorid (20 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde isoliert, mit Methylenchlorid gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-3,5-difluorbenzamid; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,43 (s, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 293.

**[0192]** Eine Mischung eines Teils (1 g) des so erhaltenen Materials und Morpholin (5 ml) wurde unter Rühren 48 Stunden lang auf 100°C und anschließend 24 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und in Wasser (100 ml) gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Material wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 1:1-Mischung von Isohexan und Essigsäureethylester als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man N-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-3-fluor-5-morpholinobenzamid als einen Feststoff (0,53 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,46 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 3,75 (t, 4H), 6,98 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,48 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 360.

**[0193]** Ein Teil (0,483 g) der so erhaltenen Verbindung wurde in Essigsäureethylester (40 ml) gelöst und über 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,6 g) unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether (25 ml) verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde gesammelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(3-Amino-4-methylphenyl)-3-fluor-5-morpholinobenzamid (0,341 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,99 (s, 3H), 3,19 (t, 4H), 3,76 (t, 4H), 4,8 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

**[0194]** Eine gerührte Mischung von 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (0,99 g), DMF (einige Tropfen) und Methylenchlorid (30 ml) wurde mit Oxalsäurechlorid (0,523 ml) versetzt, und die Mischung wurde 3,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in Methylenchlorid (30 ml) gelöst und nacheinander mit N-(3-Amino-4-methylphenyl)-3-fluor-5-morpholinobenzamid (1,65 g) und Triethylamin (0,697 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde mit Wasser verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Diethylether gewaschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-5-methoxy-2-nitrobenzamid (2,29 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,24 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 509.

**[0195]** Eine Mischung eines Teils (1,28 g) des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,128 g) und Methanol (60 ml) wurde 20 Stunden lang unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Essigsäureethylester (30 ml) wurde zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde weitere 2 Stunden lang unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in der kleinstmöglichen Menge Essigsäureethylester gelöst, und durch Zugabe von Diethylether wurde ein Feststoff ausgefällt. Der Feststoff wurde isoliert und bei 55°C im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Methyl-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-methoxybenzamid (0,98 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,2 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,74 (m, 7H), 5,93 (breites s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 479.

## Beispiel 5

3-[5-(2-Chlorpyrid-4-ylcarbonylamino)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0196]** Eine gerührte Mischung von 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (1 g), Triethylamin (1 g) und Methylenchlorid (15 ml) wurde mit 2-Chlorpyridin-4-carbonylchlorid (0,61 g) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, und die organische Phase wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung (1,28 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,46–2,5 (m, 4H), 3,25–3,28 (m, 4H), 7,42–7,47 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,76–7,79 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 10,65 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 489 und 491.

**[0197]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on wurde wie folgt dargestellt:

**[0198]** Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Mischung von 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure (15,1 g) in einer Mischung von Methylenchlorid (200 ml) und DMF (einige Tropfen) wurde mit Oxalsäurechlorid (8,5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung weitere 4 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (300 ml) gelöst und tropfenweise zu einer gerührten Mischung von 2-Methyl-5-nitroanilin (10,6 g), Triethylamin (27,2 ml) und Methylenchlorid (300 ml) gegeben. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-5-chlor-2-nitrobenzamid (24,9 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,34 (s, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,03–8,16 (m, 2H), 8,56 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 335.

**[0199]** Eine Mischung eines Teils (15 g) des so erhaltenen Materials und N-Methylpiperazin (24,8 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (14,8 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,22 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,41–2,45 (m, 4H), 3,48–3,53 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 400.

**[0200]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (1,48 g) und Methanol (500 ml) wurde bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-(5-Amino-2-methylphenyl)-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid (10,11 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,02 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4–2,45 (m, 4H), 2,97–3,0 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 9,4 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 340.

**[0201]** Eine Mischung eines Teils (8,27 g) des so erhaltenen Materials, Orthoameisensäuretriethylester (8,27 ml), Eisessig (0,7 ml) und Ethanol (150 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Eine 1 N wässrige Salzsäurelösung (24 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 60°C gerührt. Die so erhaltene Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde eingedampft, wodurch man 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (8,29 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,42–2,45 (m, 4H), 3,24–3,28 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 350.

## Beispiel 6

3-[2-Methyl-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

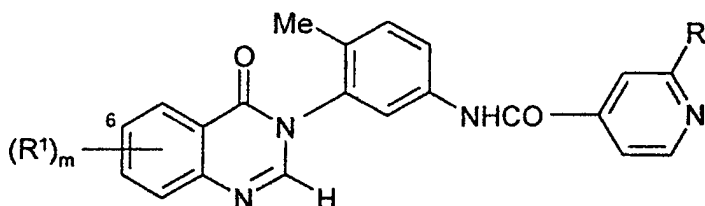
**[0202]** Eine Mischung von 3-[5-(2-Chlorpyrid-4-ylcarbonylamino)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (0,18 g) und Pyrrolidin (2 ml) wurde 16 Stunden lang unter Rühren auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene

Feststoff wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung (0,11 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,94-1,97 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,25-3,28 (m, 4H), 3,4-3,45 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,62, (s, 2H), 7,77-7,79 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 524.

## Beispiel 7

[0203] Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 6 beschriebenen wurde das entsprechende 6-substituierte 3-[5-(2-Chlorpyrid-4-ylcarbonylamino)-2-methylphenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit dem entsprechenden Amin zu den in Tabelle III beschriebenen Verbindungen umgesetzt.

Tabelle III



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	R	Anmerkung
1	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Piperidino	a
2	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Pyrrolin-1-yl	b
3	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Homopiperidin-1-yl	c
4	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Azetidin-1-yl	d
5	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	Piperidino	e
6	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	Pyrrolidin-1-yl	f
7	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	Morpholino	g

## Anmerkungen

a) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,5-1,64 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,26-3,29 (m, 4H), 3,55-3,59 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 538.

b) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,47-2,5 (m, 4H), 3,25-3,31 (m, 4H), 4,23 (s, 4H), 6,03 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,45 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 522.

c) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,45-1,47 (m, 4H), 1,54-1,56 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45-2,5 (m, 4H), 3,25-3,27 (m, 4H), 3,62-3,64 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 552.

d) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 510.

e) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,42-1,46 (m, 6H), 1,78 (s, 3H),

1,92-2,04 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,48-2,56 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 3,44-3,58 (m, 6H), 3,6-3,64 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,2 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 3H), 8,12 (d, 1H), 8,4 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  552.

f) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: ( $CDCl_3$ ) 1,84-2,04 (m, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,64-2,7 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 4H), 3,5-3,58 (m, 2H), 3,6-3,64 (m, 2H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,14-7,2 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,44 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  538.

g) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: ( $CDCl_3$ ) 1,98 (s, 3H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,74-2,8 (m, 2H), 3,5-3,58 (m, 4H), 3,6-3,66 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 6H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,2-7,26 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,44 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  554.

#### Beispiel 8

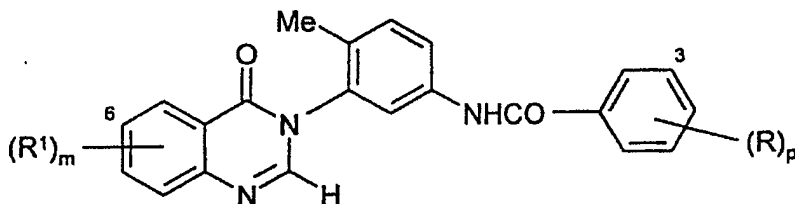
#### 3-[5-(3,5-Difluorbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0204]** Eine gerührte Mischung von 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (1,5 g), Triethylamin (1,04 g) und Methylenchlorid (50 ml) wurde mit 3,5-Difluorbenzoylchlorid (0,91 g) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, und die organische Phase wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung (2,04 g); NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45-2,5 (m, 4H), 3,24-3,3 (m, 4H), 7,41-7,56 (m, 3H), 7,61-7,68 (m, 4H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  490.

#### Beispiel 9

**[0205]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 6 beschriebenen wurde 3-[5-(3,5-Difluorbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(3-Fluor-4-trifluormethylbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on bzw. 3-[5-(3,5-Difluorbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit dem entsprechenden Amin umgesetzt, wodurch man die in Tabelle IV beschriebenen Verbindungen erhielt.

Tabelle IV



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R) <sub>p</sub>	Anmerkung
1	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-pyrrolidin-1-yl	a
2	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-piperidino	b
3	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Azetidin-1-yl-5-fluor	c
4	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-(3-pyrrolin-1-yl)	d
5	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Fluor-3-morpholino	e
6	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Morpholino-5-trifluormethyl	f
7	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-pyrrolidin-1-yl	g
8	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-piperidino	h

## Anmerkungen

a) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,95–2,0 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,0–2,23 (m, 4H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,25–3,3 (m, 4H), 6,84–6,89 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,6–7,62 (m, 2H), 7,76–7,82 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 541.

b) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,22–1,58 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,45–2,5 (m, 4H), 3,25–3,29 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,76–7,81 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 10,3 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 555.

c) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 527.

d) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 539.

e) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 557.

f) 3-[5-(3-Fluor-4-trifluormethylbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on und Morpholin wurden zusammen 4 Tage lang auf 130°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,4–2,6 (m, 4H), 2,86–2,96 (m, 4H), 3,22–3,32 (m, 4H), 3,64–3,74 (m, 4H), 7,4–7,48 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,76–7,86 (m, 4H), 8,06 (d, 2H), 10,53 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 607.

g) 3-[5-(3,5-Difluorbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on und Pyrrolidin wurden zusammen 16 Stunden lang auf 95°C und 4 Stunden lang auf 105°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,98–2,1 (m, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,58–2,62 (m, 2H), 2,72–2,8 (m, 2H), 3,24–3,32 (m, 4H), 3,58–3,62 (m, 2H), 3,68–3,72 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,2–7,3 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,6–7,68 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 555.

h) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,52–1,74 (m, 6H), 2,02–2,1 (m, 5H), 2,4 (s, 3H), 2,58–2,6 (m, 2H), 2,76–2,8 (m, 2H), 3,18–3,28 (m, 4H), 3,58–3,62 (m, 2H), 3,68–3,72 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,2–7,32 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,6–7,68 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 569.

## Beispiel 10

3-[5-Dibenzofuran-4-ylcarbonylamino-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

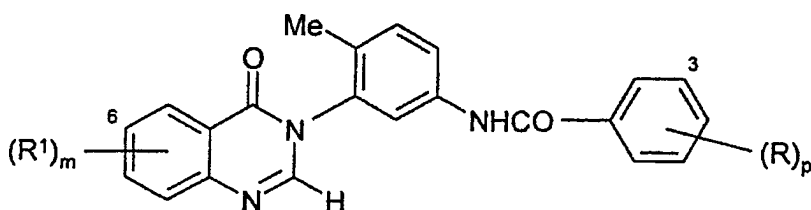
**[0206]** Eine gerührte Mischung von Dibenzofuran-4-carbonsäure (0,1 g), Diisopropylethylamin (0,164 ml), 2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat(V) (0,214 g) und DMF (0,5 ml) wurde

zu einer Lösung von 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (0,165 g) in DMF (0,5 ml) gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, und der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung (0,228 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,07 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,5–3,3 (m, 8H), 7,55 (m, 7H), 7,83 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 544.

## Beispiel 11

**[0207]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 10 beschriebenen wurden 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on bzw. 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit der entsprechenden Carbonsäure umgesetzt, wodurch man die in Tabelle V beschriebenen Verbindungen erhielt.

Tabelle V



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R) <sub>p</sub>	Anmerkung
1	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	2-Methoxy-3-phenyl	a
2	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-(4-Fluorphenyl)	b
3	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-(2-Furyl)	c
4	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Cyclopentyloxy	d
5	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Cyclopentyloxy-4-methoxy	e
6	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Acetamido	f
7	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-( <u>N</u> -Methylmethansulfonamido)	g
8	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)	h
9	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Morpholino	i
10	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Fluor-4-trifluormethyl	j
11	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Tetrahydrofuranyloxy	k
12	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	2-Methoxy	l
13	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Ethoxy	m
14	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-(1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy)	n
15	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	3-Morpholino	o
16	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-morpholino	p
17	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	3-Morpholino-5-trifluormethyl	q
18	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	3-(2-Furyl)	r

19	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Morpholino	s
20	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Fluor-5-morpholino	t
21	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Morpholino-5-trifluormethyl	u
22	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-(2-Furyl)	v
23	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-(4-Fluorphenyl)	w

## Anmerkungen

**[0208]** a) Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenkieselgel zunächst mit Wasser und anschließend mit immer weniger polaren Mischungen von Methanol und Wasser als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Produkt in einer Ausbeute von 33%; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,04, (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,5–3,3 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 7,54 (m, 13H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); Massenspektrum; M+H<sup>+</sup> 560.

**[0209]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 2-Methoxy-3-phenylbenzoesäure wurde wie folgt dargestellt: Eine gerührte Mischung von 2-Hydroxy-3-phenylbenzoesäuremethylester (0,5 g), Kaliumcarbonat (0,606 g) und Aceton (5 ml) wurde mit Methyljodid (0,409 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 2,5 Stunden lang bei 55°C gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wodurch man eine Mischung aus dem Ausgangsmaterial und 2-Methoxy-3-phenylbenzoesäuremethylester erhielt. Diese Mischung wurde in DMF (1 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (0,606 g) und Dimethylsulfat (0,207 ml) versetzt, und die so erhaltene Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft, wodurch man 2-Methoxy-3-phenylbenzoesäuremethylester (0,458 g) als ein Öl erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,48 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,73 (d, 1H).

**[0210]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 2 N Natronlauge (5 ml), Methanol (10 ml) und THF (3 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die organischen Lösungsmittel wurden abgedampft, und das wäßrige Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 2 N wäßriger Salzsäurelösung angesäuert. Der Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 2-Methoxy-3-phenylbenzoesäure (0,395 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,4 (s, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,62 (d, 1H), 12,92 (breites s, 1H).

**[0211]** b) Das Ausgangsmaterial 3-(4-Fluorphenyl)benzoesäure ist in Tetrahedron, 1997, 53, 14437–14450 beschrieben. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,02 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,42–2,49 (m, 4H), 3,25–3,29 (m, 4H), 7,28–7,38 (m, 2H), 7,41–7,48 (m, 2H), 7,57–7,84 (m, 3H), 7,84–7,88 (m, 5H), 7,92 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 548.

**[0212]** c) Das Ausgangsmaterial 3-(2-furyl)benzoesäure ist in Tetrahedron Letters, 1998, 39, 4175–4178 beschrieben. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wäßrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt und lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,45–2,5 (m, 4H), 3,2–3,35 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57–7,63 (m, 3H), 7,78–7,84 (m, 4H), 7,9 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 520.

**[0213]** d) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,69–1,8 (m, 6H), 1,84–1,98 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,45–2,5 (m, 4H), 3,25–3,29 (m, 4H), 4,86–4,92 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,37–7,48 (m, 5H), 7,63 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 538.



**[0214]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-Cyclopentylloxybenzoesäure wurde wie folgt dargestellt:

**[0215]** Eine gerührte Mischung von Cyclopentanol (1,59 ml), 3-Hydroxybenzoesäureethylester (4,37 g), Tributylphosphin (6,48 ml) und THF (100 ml) wurde mit 1,1'-Azodicarbonyldipiperidin (6,64 g) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Isohexan als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3-Cyclopentylloxybenzoesäureethylester (4,3 g); Massenspektrum:  $M+H^+$  235.

**[0216]** Eine Mischung eines Teils (1 g) des so erhaltenen Materials, 2 N Natronlauge (4,27 ml), Methanol (20 ml) und Wasser (5 ml) wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wurde durch Zugabe von 1 N wäßriger Salzsäurelösung angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man 3-Cyclopentylloxybenzoesäure (0,864 g); NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,51–1,75 (m, 6H), 1,8–2,0 (m, 2H), 4,8–4,86 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,34–7,49 (m, 2H), 7,46–7,49 (m, 1H), 12,89 (s, 1H).

**[0217]** e) Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenkieselgel zunächst mit Wasser und anschließend mit immer weniger polaren Mischungen von Methanol und Wasser als Laufmittel aufgereinigt. Das aufgereinigte Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,48–1,62 (m, 2H), 1,64–1,78 (m, 4H), 1,8–1,95 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,45–2,5 (m, 4H), 3,2–3,35 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,57–7,63 (m, 3H), 7,77–7,82 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 10,17 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  568.

**[0218]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-Cyclopentylloxy-4-methoxybenzoesäure ist von Maybridge International, Tintagel, Cornwall, Großbritannien kommerziell erhältlich oder unter Anwendung von Vorschriften analog den oben in Anmerkung d) für die Darstellung von 3-Cyclopentylloxybenzoesäure beschriebenen aus 3-Hydroxy-4-methoxybenzoesäureethylester darstellbar.

**[0219]** f) Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenkieselgel zunächst mit Wasser und anschließend mit immer weniger polaren Mischungen von Methanol und Wasser als Laufmittel aufgereinigt. Das aufgereinigte Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 2,04 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45–2,5 (m, 4H), 3,2–3,35 (m, 4H), 7,38–7,47 (m, 3H), 7,58–7,62 (m, 3H), 7,75–7,81 (m, 3H), 8,05–8,08 (m, 2H), 10,39 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  511. g) Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenkieselgel zunächst mit Wasser und anschließend mit immer weniger polaren Mischungen von Methanol und Wasser als Laufmittel aufgereinigt. Das aufgereinigte Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 2,02 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,43–2,5 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,21–3,3 (m, 4H), 7,4–7,48 (m, 2H), 7,52–7,62 (m, 4H), 7,78–7,82 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); Massenspektrum:  $M+H^+$  561.

**[0220]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-(N-Methylmethansulfonamido)benzoesäure wurde wie folgt dargestellt:

**[0221]** Eine gerührte Mischung von 3-Aminobenzoesäureethylester (24,55 g), Pyridin (14,42 ml) und Methylenchlorid (300 ml) wurde mit Methansulfonylchlorid (12,1 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde nacheinander mit Wasser, 1 N wäßriger Salzsäurelösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man 3-Methansulfonamidobenzoesäureethylester (35,2 g); NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,3 (t, 3H), 3,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 9,95 (s, 1H), Massenspektrum: ( $M-H$ )<sup>-</sup> 242.

**[0222]** Eine gerührte Mischung von 3-Methansulfonamidobenzoesäureethylester (15 g), Cäsiumcarbonat (22,12 g) und DMF (60 ml) wurde mit Methyljodid (4,23 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man 3-(N-Methylmethansulfonamido)benzoesäureethylester (14,87 g); NMR-Spektrum: ( $DMSO-d_6$ ) 1,32 (t, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), Massenspektrum: ( $M+H$ )<sup>+</sup> 258.

**[0223]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10 N Natronlauge (11,5 ml), Ethanol (150 ml) und Wasser

(30 ml) wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde mit 1 N wäßriger Salzsäurelösung (125 ml) versetzt, wodurch es zur Bildung eines weißen Niederschlags kam, der isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet wurde. Auf diese Weise erhielt man 3-(N-Methylmethansulfonamido)benzoesäure (9,72 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,94 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 7,52 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> 228.

**[0224]** h) Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenkieselgel zunächst mit Wasser und anschließend mit immer weniger polaren Mischungen von Methanol und Wasser als Laufmittel aufgereinigt. Das aufgereinigte Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,04 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,4–2,5 (m, 6H), 3,25–3,29 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 7,39–7,58 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,67–7,68 (m, 2H), 7,78–7,79 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 573.

**[0225]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)benzoesäure wurde wie folgt dargestellt:

**[0226]** Eine gerührte Mischung von 3-Aminobenzoesäureethylester (4,5 g), Pyridin (2,423 ml), 4-Dimethylaminopyridin (0,03 g) und Methylenchlorid (100 ml) wurde tropfenweise mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid (5,1 g) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 2 N wäßriger Salzsäurelösung gewaschen, und die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man 3-(3-Chlorpropansulfonamido)benzoesäureethylester (8,19 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,29 (t, 3H), 2,19 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,31 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 10,12 (s, 1H); Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> 303 und 305.

**[0227]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Triethylamin (7,3 ml) und Ethanol (120 ml) wurde 6 Stunden lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man 3-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)benzoesäureethylester (6,99 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,3 (t, 3H), 2,42 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,32 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> 269.

**[0228]** Eine Mischung eines Teils (6,87 g) des so erhaltenen Materials, 10 N Natronlauge (5,1 ml), Ethanol (80 ml) und Wasser (14 ml) wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde mit 1 N wäßriger Salzsäurelösung (160 ml) versetzt, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete, der isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet wurde. Auf diese Weise erhielt man 3-(1,1-Dioxidoisothiazolidin-2-yl)benzoesäure (5,45 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,43 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 13,06 (s, 1H), Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> 239.

**[0229]** i) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,04 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,78–2,88 (m, 4H), 3,15–3,19 (m, 4H), 3,28–3,42 (m, 4H), 3,73–3,77 (m, 4H), 7,1–7,18 (m, 1H), 7,35–7,42 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,77–7,8 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 539.

**[0230]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-Morpholinobenzoesäure wurde wie folgt dargestellt:

**[0231]** Eine Mischung aus 3-Brombenzoesäureethylester (1,92 ml), Morpholin (1,25 ml), 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,336 g), Natrium-tert.-butanolat (1,615 g), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,33 g) und Toluol (25 ml) wurde unter Rühren 18 Stunden lang unter Argon auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit 1 N wäßriger Salzsäurelösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit konzentrierter Natronlauge basisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 47:3-Mischung von Methylenchlorid und Methanol als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man N-(3-Morpholinobenzoyl)morpholin (0,45 g).

**[0232]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 5 M Natronlauge (2,5 ml) und Butanol (2 ml) wurde 18 Stunden lang unter Rühren auf 115°C erhitzt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch Zugabe von 1 N wäßriger Salzsäurelösung (12,5 ml) angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch man 3-Morpholinobenzoesäure (0,15 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,1 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (s, 1H).

**[02333]** j) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,47–2,53 (m, 4H), 3,2–3,3 (m, 4H), 7,42–7,48 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,76–7,8 (m, 2H), 7,93–8,07 (m, 4H), 7,93–8,07 (m, 4H), 10,64 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 540.

**[02344]** k) Das Produkt lieferte die folgenden Daten; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,97 (s, 3H), 2,18–2,28 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,62–2,78 (m, 4H), 3,2–3,41 (m, 4H), 3,7–3,92 (m, 4H), 5,04–5,14 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,39–7,57 (m, 5H), 7,64 (s, 2H), 7,77–7,82 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 10,35 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 540.

**[02355]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-Tetrahydrofuranlyoxybenzoesäure wurde unter Anwendung von Vorschriften analog den oben in Anmerkung d) beschriebenen dargestellt, wobei allerdings 3-Hydroxytetrahydrofuran anstelle von Cyclopentanol verwendet wurde.

**[02366]** l) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 7,06 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,74–7,81 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 484.

**[02377]** m) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,34 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,39–7,55 (m, 5H), 7,64 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 498.

**[02388]** n) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,5–3,3 (m, 8H), 6,85 (m, 1H), 7,40–7,55 (m, 3H), 7,65 (m, 3H), 7,8 (m, 3H), 7,98 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 570.

**[02399]** o) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86–1,98 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,66 (m, 2H), 3,15–3,19 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 3,72–3,76 (m, 4H), 7,1–7,18 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,34–7,44 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 7,76–7,82 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 553.

**[02400]** p) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86–1,98 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,66 (m, 2H), 3,19–3,23 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 3,71–3,75 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32–7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,74–7,82 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 571.

**[02411]** Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-Fluor-5-morpholinobenzoesäure wurde wie folgt dargestellt:

**[02422]** Eine Mischung aus 3-Fluor-5-morpholinobenzoesäureethylester (Tetrahedron, 1999, 55, 13285–13300; 6,7 g), 10 M Natronlauge (13,6 ml), Wasser (13,6 ml) und Ethanol (67 ml) wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde durch Eindampfen eingengt, und der Rückstand wurde durch Zugabe von Salzsäure angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch man 3-Fluor-5-morpholinobenzoesäure (5,7 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,16 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,27 (s, 1H).

**[02433]** q) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86–1,98 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,66 (m, 2H), 3,24–3,34 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 3,73–3,77 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,32–7,43 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 621.

**[02444]** r) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86–1,98 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,66 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,52–7,6 (m, 2H), 7,78–7,92 (m, 5H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 534.

**[02455]** s) Der Reaktionsrückstand wurde durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wässrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Das so erhaltene Material wurde in Aceton gelöst und durch Zugabe von Isohexan ausgefällt. Das so erhaltene Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,3–3,4 (m, 4H), 3,7–3,8 (m, 4H), 7,1–7,2 (m, 1H), 7,3–7,5 (m, 7H), 7,75–7,85 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,3 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 539.

**[0246]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on wurde wie folgt dargestellt: Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Lösung von 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (15,1 g) Methylenchlorid (200 ml) und DMF (einige Tropfen) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (8,5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 16 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (300 ml) gelöst und tropfenweise mit einer gerührten Mischung von 2-Methyl-5-nitroanilin (10,6 g), Triethylamin (27,2 ml) und Methylenchlorid (300 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde isoliert, nacheinander mit einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-3-chlor-2-nitrobenzamid (14,2 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,37 (s, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,8–7,85 (m, 1H), 7,95–8,05 (m, 3H), 8,35 (m, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 335.

**[0247]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials und N-Methylpiperazin (24,5 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (11,8 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,2 (s, 3H), 2,35–2,45 (m, 7H), 2,9–3,0 (m, 4H), 7,5–7,7 (m, 4H), 8,0–8,05 (m, 1H), 8,3 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 400.

**[0248]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (1,2 g) und Methanol (600 ml) wurde bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Das so erhaltene Material wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1-Mischung von Methylenchlorid und Methanol als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man N-(5-Amino-2-methylphenyl)-2-amino-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid (7,36 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,75–2,85 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,35–6,4 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 9,35 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 340.

**[0249]** Eine Mischung eines Teils (4 g) des so erhaltenen Materials, Orthoameisensäuretriethylester (3,92 ml), Eisessig (0,34 ml) und Ethanol (72 ml) wurde unter Rühren 2 Tage lang auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 20:1-Mischung von Methylenchlorid und Methanol als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (4,1 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,85 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5–2,6 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,6–6,65 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,15 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 350.

**[0250]** t) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,2–3,25 (m, 4H), 3,7–3,8 (m, 4H), 6,95–7,0 (m, 1H), 7,1–7,15 (m, 1H), 7,3–7,4 (m, 2H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,75–7,8 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 557.

**[0251]** u) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7–3,8 (m, 4H), 7,3–7,5 (m, 4H), 7,6–7,85 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 607.

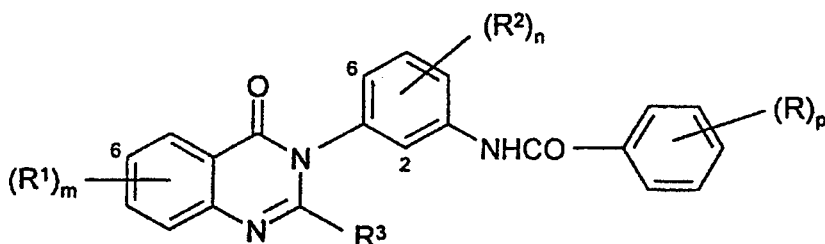
**[0252]** v) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 6,6–6,65 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,3–7,35 (m, 1H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,5–7,6 (m, 1H), 7,75–7,95 (m, 6H), 8,25–8,3 (m, 2H), 10,5 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 520.

**[0253]** w) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 7,3–7,4 (m, 3H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,55–7,65 (m, 1H), 7,75–7,95 (m, 7H), 8,18 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 548.

#### Beispiel 12

**[0254]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 1 bzw. 2 beschriebenen wurde das entsprechende 2-Aminobenzamid mit Orthoameisensäuretriethylester oder Orthoessigsäuretriethylester umgesetzt, wodurch man die in Tabelle VI beschriebenen Verbindungen erhielt.

Tabelle VI



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R <sup>2</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>3</sup>	(R) <sub>p</sub>	Anmerkung
1	8-Morpho- lino	4- Methyl	H	3-(4-Methylpiperazin-1- yl)methyl	a
2	8-Morpho- lino	4- Methyl	Methyl	3-(4-Methylpiperazin-1- yl)methyl	b

## Anmerkungen

**[0255]** a) Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,1 (s, 3H), 2,2–2,45 (m, 11H), 3,5 (s, 2H), 3,7–3,8 (m, 4H), 7,3–7,35 (m, 2H), 7,4–7,55 (m, 4H), 7,55–7,6 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,8–7,9 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 10,0 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 553.

**[0256]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-{3-[3-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamido]-4-methylphenyl}-2-amino-3-morpholinobenzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0257]** Eine gerührte Mischung von 2-Methyl-5-nitroanilin (26,6 g), Triethylamin (49 ml) und Methylenchlorid (800 ml) wurde mit 3-Chlormethylbenzoylchlorid (24,8 ml) versetzt, und die Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde isoliert, mit 1 N wäßriger Salzsäurelösung und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 3-Chlormethyl-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)benzamid (43,5 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,38 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 7,53–7,58 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,01–8,04 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 10,19 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 305.

**[0258]** Eine gerührte Mischung eines Teils (20 g) des so erhaltenen Materials, Kaliumcarbonat (18,2 g) und Aceton (750 ml) wurde mit 1-Methylpiperazin (8,03 ml) versetzt, und die Mischung wurde 16 Stunden lang auf 54°C erhitzt. Die so erhaltene Lösung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid (26,4 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,06 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,31–2,37 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 7,48–7,57 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,33 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 369.

**[0259]** Eine gerührte Mischung eines Teils (18,0 g) des so erhaltenen Materials, Ethanol (500 ml), Wasser (50 ml) und Essigsäure (10 ml) wurde mit Eisenpulver versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 5 Stunden lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde durch Zugabe von Natriumcarbonat basisch gestellt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verrieben. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(5-Amino-2-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid (11,1 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,03 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,24–2,4 (m, 8H), 3,5 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,40–7,48 (m, 2H), 7,78–7,83 (m, 2H), 9,57 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 339.

**[0260]** Eine auf 0°C abgekühlte Mischung von 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (1,45 g), Methylenchlorid (30 ml) und DMF (einige Tropfen) wurde mit Oxalsäurechlorid (0,83 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst, und ein Teil (5 ml) der Lösung wurde mit einer Mischung aus N-(5-Amino-2-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamid (1,01 g), Triethylamin (1 ml) und Methylenchlorid (20 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung

wurde eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man  $\underline{\text{N}}\{-3\text{-}[3\text{-}(4\text{-Methylpiperazin-1-ylmethyl})\text{benzamido}]\text{-4-methylphenyl}\}\text{-3-chlor-2-nitrobenzamid}$  (1,69 g); NMR-Spektrum: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,2–2,4 (m, 8H), 3,5 (s, 2H), 7,2–7,3 (m, 1H), 7,4–7,5 (m, 3H), 7,7–7,95 (m, 6H), 9,9 (s, 1H), 10,78 (s, 1H); Massenspektrum:  $\text{M}+\text{H}^+$  522.

**[0261]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials und Morpholin (2,71 ml) wurde 16 Stunden lang unter Rühren auf  $105^\circ\text{C}$  erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und zwischen einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man  $\underline{\text{N}}\{-3\text{-}[3\text{-}(4\text{-Methylpiperazin-1-ylmethyl})\text{benzamido}]\text{-4-methylphenyl}\}\text{-2-nitro-3-morpholinobenzamid}$  (1,47 g); NMR-Spektrum: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,2–2,45 (m, 8H), 2,85–2,95 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,6–3,7 (m, 4H), 7,2 (d, 1H), 7,4–7,5 (m, 3H), 7,5–7,6 (m, 1H), 7,6–7,7 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,8–7,9 (m, 2H), 9,9 (s, 1H), 10,62 (s, 1H); Massenspektrum:  $\text{M}+\text{H}^+$  573.

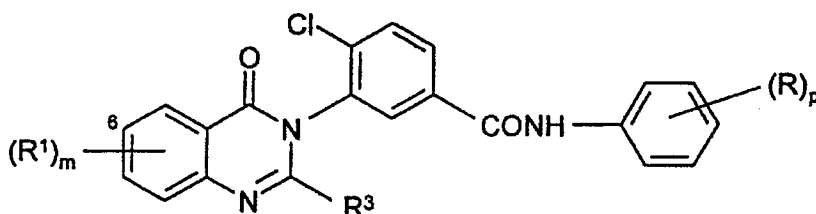
**[0262]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Eisenpulver (1,435 g), Ethanol (25,7 ml), Wasser (2,57 ml) und Eisessig (0,52 ml) wurde unter Rühren 8 Stunden lang auf  $95^\circ\text{C}$  erhitzt. Die so erhaltene Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 9 basisch gestellt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Das so erhaltene Material wurde in Essigsäureethylester gelöst und durch Zugabe von Isohexan ausgefällt. Der Feststoff wurde isoliert. Auf diese Weise erhielt man  $\underline{\text{N}}\{-3\text{-}[3\text{-}(4\text{-Methylpiperazin-1-ylmethyl})\text{benzamido}]\text{-4-methylphenyl}\}\text{-2-amino-3-morpholinobenzamid}$  (0,95 g); NMR-Spektrum: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,2–2,4 (m, 8H), 2,75–2,8 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,7–3,8 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 6,6 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,4–7,5 (m, 4H), 7,8 (d, 1H), 7,8–7,9 (m, 2H), 9,85 (s, 1H), 9,95 (s, 1H); Massenspektrum: (s, 1H) $\text{M}+\text{H}^+$  543.

**[0263]** b) Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden lang auf  $70^\circ\text{C}$  erhitzt. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum; ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,2–2,4 (m, 11H), 3,5 (s, 2H), 3,7–3,85 (m, 4H), 7,2–7,3 (m, 2H), 7,3–7,5 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,8–7,9 (m, 2H), 10,0 (s, 1H); Massenspektrum:  $\text{M}+\text{H}^+$  567.

### Beispiel 13

**[0264]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 1 bzw. 2 beschriebenen wurde das entsprechende 2-Aminobenzamid mit Orthoameisensäuretriethylester oder Orthoessigsäuretriethylester umgesetzt, wodurch man die in Tabelle VII beschriebenen Verbindungen erhielt. In allen Fällen wurde das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wässrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel auf gereinigt.

Tabelle VII



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	R <sup>3</sup>	(R) <sub>p</sub>	Anmerkung
1	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Methyl	3-Fluor-5-morpholino	a
2	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	H	3-Fluor-5-morpholino	b
3	6-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylamino]	Methyl	3-Fluor-5-morpholino	c
4	6-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylamino]	H	3-Fluor-5-morpholino	d
5	6-(3-Dimethylamino-propylamino)	Methyl	3-Fluor-5-morpholino	e
6	6-(3-Dimethylamino-propylamino)	H	3-Fluor-5-morpholino	f
7	6-[N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylamino]	Methyl	3-Fluor-5-morpholino	g
8	6-[N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylamino]	H	3-fluor-5-morpholino	h

## Anmerkungen

**[0265]** a) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 591.

**[0266]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-[2-Amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamido]-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid wurde wie folgt dargestellt: Eine Mischung aus 3,5-Difluornitrobenzol (31,1 g) und Morpholin (85,2 g) wurde unter Rühren 66 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 4:1-Mischung von Isohexan und Essigsäureethylester als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3-Fluor-5-morpholinonitrobenzol (33,3 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,2–3,3 (m, 4H), 3,6–3,8 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,5 (m, 1H).

**[0267]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (3,3 g) und Ethanol (1400 ml) wurde 16 Stunden lang bei Normaldruck unter Wasserstoffgas gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man 3-Fluor-5-morpholinoanilin (27,5 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,9–3,05 (m, 4H), 3,6–3,7 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,75–5,9 (m, 3H).

**[0268]** Eine in einem Eisbad gekühlte Mischung aus 3-Fluor-5-morpholinoanilin (27 g), Triethylamin (52,6 ml) und Methylenchlorid (600 ml) wurde mit einer Lösung von 4-Chlor-3-nitrobenzoylchlorid (41,2 g) in Methylenchlorid (120 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft. Methylenchlorid und eine gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurden zugesetzt, und der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 4-Chlor-3-nitro-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (36,1 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,05–3,15 (m, 4H), 3,7–3,75 (m, 4H), 6,5–6,6 (m, 1H), 7,1–7,2 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,2–8,3 (m, 1H), 8,6 (s, 1H).

**[0269]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Eisenpulver (50,6 g), Eisessig (19 ml), Wasser (95 ml) und Ethanol (600 ml) wurde unter Rühren 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die Mischung wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung vorsichtig auf einen pH-Wert von 9 basisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch

man 3-Amino-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (24, 3 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,0–3,1 (m, 4H), 3,7–3,75 (m, 4H), 5,6 (s, 1H), 6,45–6,55 (m, 1H), 7,0–7,2 (m, 3H), 7,3–7,35 (m, 2H), 10,09 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 350.

**[0270]** Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Mischung von 5-Chlor-2-nitrobenzoesäure (2,08 g), Methylenchlorid (100 ml) und DMF (einige Tropfen) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (1,05 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 4 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst und tropfenweise mit einer gerührten Mischung aus 3-Amino-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (3,0 g) und Pyridin (40 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml) und Wasser (50 ml) gelöst und eine Stunde lang gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 4-Chlor-3-(5-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (1,07 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,09–3,14 (m, 4H), 3,69–3,74 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 7,15–7,2 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,82–7,92 (m, 3H), 8,2 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,61 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 533 und 535.

**[0271]** Ein Teil (0,8 g) des so erhaltenen Materials wurde in 1-Methylpiperazin (3 ml) gelöst, und die Mischung wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 4-Chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamido]benzamid (0,803 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,21 (s, 3H), 2,4–2,45 (m, 4H), 3,08–3,13 (m, 4H), 3,46–3,5 (m, 4H), 3,69–3,74 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,0–7,2 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 597.

**[0272]** Eine gerührte Suspension von 4-Chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamido]benzamid (0,76 g), Wasser (2 ml), Essigsäure (0,5 ml) und Ethanol (15 ml) wurde mit Eisenpulver (0,726 g) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Wasser (80 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde durch Zugabe von Natriumcarbonat basisch gestellt. Die so erhaltene Mischung wurde über Diatomeenerde filtriert, und die abgetrennten Feststoffe wurden nacheinander mit Methylenchlorid und Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, und der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verrieben. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch man 3-[2-Amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamido]-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (0,385 g) erhielt; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 567.

**[0273]** b) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 577.

**[0274]** c) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,6–1,7 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,21 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,06–3,14 (m, 4H), 3,37–3,43 (m, 2H), 3,69–3,8 (m, 4H), 6,56 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,15–7,19 (m, 2H) 7,32–7,38 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 607.

**[0275]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-[2-Amino-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido]-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0276]** Eine Mischung aus 4-Chlor-3-(5-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (0,8 g) und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin (3 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 4-Chlor-3-[5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamido]-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,62–1,74 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,21 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,1–3,13 (m, 4H), 3,52 (t, 2H), 3,71–3,74 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,16–7,20 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 613 und 615.

**[0277]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im letzten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils von Anmerkung a) unmittelbar oben beschriebenen wurde 4-Chlor-3-[5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamido]-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid reduziert, wodurch man 3-[2-Amino-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido]-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,54–1,62 (m, 2H), 2,1 (s, 6H), 2,18–2,22 (m, 2H),



2,77 (s, 3H), 3,09–3,16 (m, 4H), 3,18–3,22 (m, 2H), 3,7–3,74 (m, 4H), 6,57 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,08–7,24 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,27 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 583.

**[0278]** d) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 593.

**[0279]** e) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 593.

**[0280]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-[2-Amino-5-(3-dimethylaminopropylamino)benzamido]-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0281]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im sechsten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils von Anmerkung a) unmittelbar oben beschriebenen wurde 4-Chlor-3-(5-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid mit 3-Dimethylaminopropylamin umgesetzt, wodurch man 4-Chlor-3-[5-(3-dimethylaminopropylamino)-2-nitrobenzamido]-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid in einer Ausbeute von 76% erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,62–1,74 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,08–3,13 (m, 4H), 3,18–3,22 (m, 2H), 3,69–3,74 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 7,15–7,2 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 599.

**[0282]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im letzten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils von Anmerkung a) unmittelbar oben beschriebenen wurde 4-Chlor-3-[5-(3-dimethylaminopropylamino)-2-nitrobenzamido]-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid reduziert, wodurch man das erforderliche Ausgangsmaterial erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,62–1,78 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,33 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,09–3,13 (m, 4H), 3,69–3,74 (m, 4H), 6,56 (d, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,15–7,22 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 569.

**[0283]** f) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 579.

**[0284]** g) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 593.

**[0285]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-{2-Amino-5-[N-(3-methylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido}-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0286]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im sechsten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils von Anmerkung a) unmittelbar oben beschriebenen wurde 4-Chlor-3-(5-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid mit N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamin umgesetzt, wodurch man 4-Chlor-3-(5-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,62–1,74 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,46–2,49 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,69–3,74 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,16–7,2 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,12 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 599.

**[0287]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der im letzten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils von Anmerkung a) unmittelbar oben beschriebenen wurde 4-Chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)-3-{5-[N-(3-methylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamido}benzamid reduziert, wodurch man 3-{2-Amino-5-[N-(3-methylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido}-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid erhielt; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 569 und 571.

**[0288]** h) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 579.

#### Beispiel 14

3-{3-[N-(3-Fluor-5-morpholinophenyl)carbonyl]phenyl}-8-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0289]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 1 beschriebenen wurde 3-{2-Amino-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido}-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid mit Orthoameisensäuretriethylester umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wässrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel auf gereinigt. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung; Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 559.

**[0290]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-[2-Amino-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido]-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0291]** Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Mischung von 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (0,694 g), Methylenchlorid (50 ml) und DMF (einige Tropfen) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (0,51 g) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 4 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst und tropfenweise mit einer gerührten Mischung von 3-Amino-4-chlor-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (1,0 g) und Pyridin (20 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 16 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml) und Wasser (50 ml) gelöst und eine Stunde lang gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 4-Chlor-3-(3-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)-benzamid (1,07 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,09–3,13 (m, 4H), 3,5–3,74 (m, 4H), 6,48 (d, 1H), 7,14–7,21 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,7–7,77 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,8 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 533 und 535.

**[0292]** Eine Mischung von 4-Chlor-3-(3-chlor-2-nitrobenzamido)-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (0,51 g) und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin (2 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 4-Chlor-3-{3-N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-nitrobenzamido}-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (0,45 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,48–1,58 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,15 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,08–3,15 (m, 4H), 3,7–3,75 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 7,15–7,2 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,52–7,64 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 613 und 615.

**[0293]** Eine Mischung eines Teils (0,25 g) des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (0,025 g) und Methanol (25 ml) wurde unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator durch Filtrieren über Diatomeenerde entfernt, und das Filtrat wurde eingedampft. Das Reaktionsprodukt wurde durch Säulenchromatographie an einer Isolute SCX-Ionenaustauschersäule zunächst mit Methanol und anschließend mit einer 99:1-Mischung von Methanol und einer gesättigten wässrigen Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3-[2-Amino-3-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylamino]benzamido]-N-(3-fluor-5-morpholinophenyl)benzamid (0,102 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,58–1,62 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,09–3,13 (m, 6H), 3,7–3,73 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,48–6,64 (m, 3H), 7,08–7,24 (m, 4H), 7,4–7,5 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 549.

#### Beispiel 15

3-[5-(2-Chlorpyrid-4-ylcarbonylamino)-2-methylphenyl]-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0294]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 5 beschriebenen wurde 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit 2-Chlorpyridin-4-carbonylchlorid umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,84–1,96 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,42–2,49 (m, 2H), 2,62–2,68 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,73–7,78 (m, 2H), 7,82–7,86 (m, 1H), 7,96–7,98 (m, 2H), 8,50–8,62 (m, 1H), 10,68 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 503 und 505.

**[0295]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on wurde wie folgt dargestellt: Eine Mischung von N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-5-chlor-2-nitrobenzamid (5 g), N-Methylhomopiperazin (9,28 ml) und DMSO (4 ml) wurde 4 Stunden lang unter Rühren auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-5-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (5,42 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,82–1,96 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42–2,52 (m, 2H), 2,61–2,65 (m, 2H), 3,59–3,63 (m, 2H), 3,67–3,71 (m, 2H), 6,84–6,93 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 414.

**[0296]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (0,54 g) und Methanol (150 ml) wurde bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Der Kata-

lysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-(5-Amino-2-methylphenyl)-2-amino-5-(4-methylhomopiperazin-1-yl)benzamid (3,64 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>6</sub>) 1,8–1,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,48 (m, 2H), 2,57–2,60 (m, 2H), 3,34–3,39 (m, 2H), 3,4–3,45 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,62–6,74 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 354.

**[0297]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, Orthoameisensäuretriethylester (3,41 ml), Eisessig (0,3 ml) und Ethanol (75 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Eine 1 N wäßrige Salzsäurelösung (20,6 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei 60°C gerührt. Die so erhaltene Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde eingedampft, wodurch man 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (3,78 g) erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d6</sub>) 1,86 (s, 3H), 1,89–1,92 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,44–2,49 (m, 2H), 2,6–2,63 (m, 2H), 3,49–3,53 (m, 2H), 3,58–3,62 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 364.

## Beispiel 16

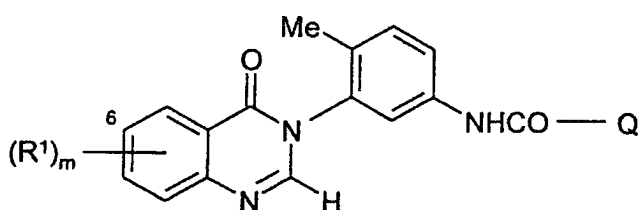
3-[5-(3,5-Difluorbenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0298]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 5 beschriebenen wurde 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit 3,5-Difluorbenzoylchlorid umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d6</sub>) 1,84–1,96 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,64 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,40–7,44 (m, 1H), 7,48–7,54 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,64–7,67 (m, 2H), 7,75–7,78 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 504.

## Beispiel 17

**[0299]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 10 beschriebenen wurde das entsprechende 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit dem entsprechenden Carbonsäure umgesetzt, wodurch man die in Tabelle VIII beschriebenen Verbindungen erhielt.

Tabelle VIII



Nr.	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	Q	Anmerkung
1	6-(4-Methylpiperazin-	1-Fluorenyl	a

	1-yl)		
2	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3,4-Methylendioxyphenyl	b
3	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3,4-Trimethylendioxyphenyl	c
4	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl	d
5	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl	e
6	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	2,2-Dimethylchroman-6-yl	f
7	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	Dibenzofuran-4-yl	g
8	6-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)	1-Fluorenyl	h
9	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	5-(3-Chlorphenyl) furan-2-yl	i
10	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	5-(4-Chlorphenyl) furan-2-yl	j
11	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	5-(4-Chlorphenyl) thien-2-yl	k
12	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	4-(4-Chlorphenyl) thien-2-yl	l
13	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	4-(4-Methoxyphenyl) thien-2-yl	m
14	6-(4-Methylpiperazin-1-yl)	3-Phenylisothiazol-5-yl	n
15	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	Dibenzofuran-4-yl	o
16	8-(4-Methylpiperazin-1-yl)	1-Fluorenyl	p
17	6-Piperazin-1-yl	1-Fluorenyl	q
18	6-Piperazin-1-yl	Dibenzofuran-4-yl	r

## Anmerkungen

**[0300]** a) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,2–3,3 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 7,3–7,48 (m, 4H), 7,5–7,63 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,08–8,11 (m, 2H), 10,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 542.

**[0301]** b) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 10,23 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 498.

**[0302]** c) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,5–3,35 (m, 8H), 4,2 (m, 4H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55–7,65 (m, 4H), 7,76–7,85 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 526.

**[0303]** d) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 4,75 (t, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,39–7,49 (m, 3H), 7,58–7,65 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 9,9 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 496.

**[0304]** e) Die als Ausgangsmaterial verwendete 2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-carbonsäure wurde wie in Monatshefte für Chemie, 1990, 121, 883–891, beschrieben erhalten. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,50 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 510.

**[0305]** f) Die als Ausgangsmaterial verwendete 2,2-Dimethylchroman-6-carbonsäure wurde wie in Tetrahedron, 1982, 38, 3673–3677, beschrieben erhalten. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,30 (m, 6H), 1,79 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 6,8 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,69–7,98 (m, 4H), 8,09 (s, 1H), 10,18 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 538.

**[0306]** g) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,84–1,94 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,66 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,51–7,61 (m, 3H), 7,78–7,86 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 7,92–7,99 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 558.

**[0307]** h) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86–1,98 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42–2,5 (m, 2H), 2,62–2,66 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,58–3,64 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,32–7,43 (m, 4H), 7,52–7,61 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92–7,99 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 10,49 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 556.

**[0308]** i) Die als Ausgangsmaterial verwendete 5-(3-Chlorphenyl)furan-2-carbonsäure wurde wie in Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 2420–2430, beschrieben erhalten. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,25–3,35 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,38–7,48 (m, 5H), 7,62 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,08 (s, 2H), 10,38 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 554 und 556.

**[0309]** j) Die als Ausgangsmaterial verwendete 5-(4-Chlorphenyl)furan-2-carbonsäure wurde wie in Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 2420–2430, beschrieben erhalten. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,2–3,3 (m, 4H), 7,2 (d, 1H), 7,39–7,48 (m, 3H), 7,54 (d, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 554 und 556.

**[0310]** k) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,04 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,2–3,3 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 7,48–7,51 (m, 3H), 7,6–7,65 (m, 3H), 7,73–7,8 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 570 und 572.

**[0311]** l) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,2–3,3 (m, 4H), 7,38–7,53 (m, 4H), 7,61–7,65 (m, 2H), 7,72–7,8 (m, 4H), 8,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 570 und 572.

**[0312]** m) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,2–3,3 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 7,01 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,6–7,66 (m, 4H), 7,74–7,8 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 566.

**[0313]** n) Die als Ausgangsmaterial verwendete 3-(Phenyl)isothiazol-5-carbonsäure wurde wie in Helv. Chim. Acta, 1966, 49, 2466–2469, beschrieben erhalten. Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum:

(DMSO<sub>d6</sub>) 2,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,47–2,5 (m, 4H), 3,25–3,35 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,44–7,52 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,64–7,73 (m, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 537.

**[0314]** o) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,2 (s, 4H), 7,3–7,35 (m, 1H), 7,4–7,6 (m, 5H), 7,75–7,9 (m, 5H), 8,2 (d, 1H), 8,3–8,4 (m, 2H), 10,6 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 544.

**[0315]** p) Das Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d6</sub>) 2,05 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5–2,65 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 7,3–7,65 (m, 7H), 7,7–7,8 (m, 3H), 7,9 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 542.

**[0316]** q) Als Ausgangsmaterial wurde 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on verwendet. Bei dem zunächst erhaltenen Reaktionsprodukt handelte es sich um 3-[5-Fluoren-1-ylcarbonylamino-2-methylphenyl]-6-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on, das mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol behandelt wurde, wodurch die tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe abgespalten wurde. Das so erhaltene Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d6</sub>) 2,07 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 7,32–7,5 (m, 4H), 7,55–7,63 (m, 3H), 7,69–7,81 (m, 4H), 7,91–8,0 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 528.

**[0317]** Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on wurde wie folgt dargestellt: Eine Mischung aus N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-5-chlor-2-nitrobenzamid (5,02 g), Piperazin (5,13 g) und DMSO (15 ml) wurde unter Rühren 2 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Feststoff wurde isoliert, nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-2-nitro-5-piperazin-1-ylbenzamid (4,88 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d6</sub>) 2,38 (s, 3H), 2,8 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,14 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 386.

**[0318]** Eine Mischung aus N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-2-nitro-5-piperazin-1-ylbenzamid (2,5 g), Triethylamin (1,7 ml), Wasser (30 ml) und 1,4-Dioxan (30 ml) wurde mit 2-(tert.-Butoxycarbonyloxyimino)phenylacetonitril (2,55 g) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, und der so erhaltene Feststoff wurde isoliert und nacheinander mit Wasser und Diethylether gewaschen. Auf diese Weise erhielt man N-(2-Methyl-5-nitrophenyl)-5-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (2,85 g); NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,48 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 6,77 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,68 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 484.

**[0319]** Das so erhaltene Material wurde in Gegenwart von 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator unter Anwendung einer Vorschrift analog der im dritten Absatz des die Darstellung von Ausgangsmaterialien betreffenden Teils von Beispiel 5 hydriert. Auf diese Weise erhielt man N-(5-Amino-2-methylphenyl)-2-amino-5-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)benzamid in einer Ausbeute von 96%; NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,8 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 426.

**[0320]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials (2,12 g), Orthoameisensäuretriethylester (1,7 ml), Eisessig (0,07 ml) und Ethanol (50 ml) wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Natronlauge (1 M, 5,0 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde unter Rühren 16 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Weitere Natronlauge (1 M, 2,5 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde weitere 16 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Die so erhaltene Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Material wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einer 20:1-Mischung von Methylenchlorid und Methanol aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (1,51 g); NMR-Spektrum: (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,86 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 436.

**[0321]** r) Als Ausgangsmaterial wurde 3-(5-Amino-2-methylphenyl)-6-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on verwendet. Bei dem zunächst erhaltenen Reaktionsprodukt handelte es sich um 3-[5-Dibenzofuran-4-ylcarbonylamino-2-methylphenyl]-6-(4-tert.-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on, das mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol behandelt wurde, wo-

durch die tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe abgespalten wurde. Das so erhaltene Produkt lieferte die folgenden Daten: NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,07 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,5 (m, 4H), 7,42–7,6 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 7,8–7,9 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 8,20–8,27 (m, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,85 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 530.

#### Beispiel 18

3-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0322]** Eine gerührte Mischung von N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid (0,31 g), Eisessig (0,016 ml) und Ethanol (4 ml) wurde mit Orthoameisensäuretriethylester (0,123 ml) versetzt, und die so erhaltene Mischung wurde 18 Stunden lang auf 76°C erhitzt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Lösung wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit zunehmend polarerer Mischungen von Methylenchlorid und Methanol als Laufmittel aufgereinigt. Auf diese Weise erhielt man die Titelverbindung (0,119 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,23 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 561.

**[0323]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0324]** Eine gerührte, auf 0°C abgekühlte Mischung von 3-Fluor-5-morpholinobenzoessäure (6,36 g), DMF (einige Tropfen) und Methylenchlorid (200 ml) wurde tropfenweise mit Oxalsäurechlorid (0,55 g) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 4 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (100 ml) gelöst und tropfenweise mit einer gerührten Mischung von 4-Fluor-3-nitroanilin (4,05 g), Triethylamin (12,0 ml) und Methylenchlorid (100 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-(4-Fluor-3-nitrophenyl)-3-fluor-5-morpholinobenzamid (7,06 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,24 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 10,56 (s, 1H); Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> 362.

**[0325]** Eine Mischung eines Teils (4,34 g) des so erhaltenen Materials, 30% Palladium-auf-Aktivkohle (0,68 g) und Methanol (500 ml) wurde unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-(3-Amino-4-fluorphenyl)-3-fluor-5-morpholinobenzamid (3,49 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,22 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,89–6,96 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 9,92 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 334.

**[0326]** Eine Mischung aus N-(3-Amino-4-fluorphenyl)-3-fluor-5-morpholinobenzamid (1,99 g), 5-Chlor-2-nitrobenzoessäure (1,45 g), 2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat(V) (2,74 g) in DMF (12 ml) wurde mit Diisopropylamin (3,13 ml) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen, und der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid (1,64 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 3,22 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25–7,32 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,58 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 517 und 519.

**[0327]** Eine Mischung eines Teils (0,55 g) des so erhaltenen Materials und N-Methylpiperazin (2 ml) wurde unter Rühren 18 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (0,55 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,2 (s, 3H), 2,41 (m, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,93 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,3 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 581.

**[0328]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 30% Palladium-auf-Aktivkohle (0,075 g) und Ethanol (500 ml) wurde unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde der Ka-

talysator abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamid (0,52 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 5,93 (breites s, 1H), 6,69 (d, 1H) 6,94–7,01 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2–7,3 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 10,24 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 551.

## Beispiel 19

3-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-6-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on

**[0329]** Unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Beispiel 18 beschriebenen wurde N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylhomopiperazin-1-yl)benzamid mit Orthoameisensäuretriethylester umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung in einer Ausbeute von 63% erhielt; NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,21 (t, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,72 (t, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 575.

**[0330]** Das als Ausgangsmaterial verwendete N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylhomopiperazin-1-yl)benzamid wurde wie folgt dargestellt:

**[0331]** Eine Mischung von N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-5-chlor-2-nitrobenzamid (0,55 g) und N-Methylhomopiperazin (2 ml) wurde unter Rühren 18 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Der so erhaltene Niederschlag wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 55°C getrocknet. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-5-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamid (0,58 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,89 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,22 (t, 4H), 3,59 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,74 (t, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 10,3 (s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 595.

**[0332]** Eine Mischung des so erhaltenen Materials, 30% Palladium-auf-Aktivkohle (0,08 g) und Ethanol (500 ml) wurde unter einer Wasserstoffgasatmosphäre gerührt. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Auf diese Weise erhielt man N-[2-Fluor-5-(3-fluor-5-morpholinobenzamido)phenyl]-2-amino-5-(4-methylhomopiperazin-1-yl)benzamid (0,48 g); NMR-Spektrum: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,86 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,22 (t, 4H), 3,38 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,72 (t, 4H), 6,68 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 10,25 (breites s, 1H); Massenspektrum: M+H<sup>+</sup> 565.

## Beispiel 20

## Pharmazeutische Zusammensetzungen

**[0333]** Im folgenden werden nun repräsentative, im vorliegenden Text definierte erfindungsgemäße pharmazeutische Darreichungsformen (wobei der Wirkstoff die Bezeichnung „Verbindung X“ trägt) zur therapeutischen oder prophylaktischen Verwendung am Menschen beschrieben.

(a)	Tablette I	mg/Tablette
	Verbindung X	100
	Lactose Gem. Europ. Arzneibuch	182,75
	Croscarmellose-Natrium	12,0
	Maisstärkepaste (5% w/v Paste)	2,25
	Magnesiumstearat	3,0
(b)	Tablette II	mg/Tablette



	Verbindung X Lactose Gem. Europ. Arzneibuch Croscarmellose-Natrium Maisstärke Polyvinylpyrrolidon (5% w/v Paste) Magnesiumstearat	50 223,75 6,0 15,0 2,25 3,0
(c)	Tabelle III	mg/Tablette
	Verbindung X Lactose Gem. Europ. Arzneibuch Croscarmellose-Natrium Maisstärkepaste (5% w/v Paste) Magnesiumstearat	1,0 93,25 4,0 0,75 1,0
(d)	Kapsel	mg/Kapsel
	Verbindung X Lactose Gem. Europ. Arzneibuch Magnesium	10 488,5 1,5
(e)	Injektion I	(50 mg/ml)
	Verbindung X 1M Natronlauge 0,1M Salzsäure (zur Einstellung eines pH-Werts von 7,6) Polyethylenglykol 400 Wasser für Injektionszwecke ad 100%	5,0% w/v 15,0% v/v  4,5% w/v
(f)	Injektion II	(10 mg/ml)
	Verbindung X Natriumphosphat Gem. Brit. Arzneibuch 0,1M Natronlauge Wasser für Injektionszwecke ad 100%	1,0% w/v 3,6% w/v 15,0% v/v
(g)	Injektion III	(1 mg/ml, auf pH 6 gepuffert)
	Verbindung X Natriumphosphat Gem. Brit. Arzneibuch Citronensäure Polyethylenglykol 400 Wasser für Injektionszwecke ad 100%	0,1% w/v 2,26% w/v 0,38% w/v 3,5% w/v
(h)	Aerosol I	mg/ml
	Verbindung X	10,0

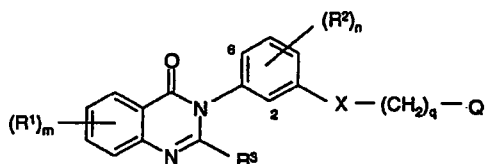
	Sorbitantrioleat	13,5
	Trichlorfluormethan	910,0
	Dichlordifluormethan	490,0
(i)	Aerosol II	mg/ml
	Verbindung X	0,2
	Sorbitantrioleat	0,27
	Trichlorfluormethan	70,0
	Dichlordifluormethan	280,0
	Dichlortetrafluorethan	1094,0
(j)	Aerosol III	mg/ml
	Verbindung X	2,5
	Sorbitantrioleat	3,38
	Trichlorfluormethan	67,5
	Dichlordifluormethan	1086,0
	Dichlortetrafluorethan	191,6
(k)	Aerosol IV	mg/ml
	Verbindung X	2,5
	Sojalecithin	2,7
	Trichlorfluormethan	67,5
	Dichlordifluormethan	1086,0
	Dichlortetrafluorethan	191,6
(l)	Salbe	ml
	Verbindung X	40 mg
	Ethanol	300 µl
	Wasser	300 µl
	1-Dodecylazacycloheptan-2-on	50 µl
	Propylenglykol	ad 1 ml

## Anmerkung

[0334] Die genannten Formulierungen lassen sich nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Vorgehensweisen erhalten. Die Tabletten (a)–(c) können mit herkömmlichen Mitteln magensaftresistent überzogen werden, zum Beispiel mit einem Überzug von Celluloseacetatphthalat. Die Aerosolformulierungen (h)–(k) können in Verbindung mit üblichen Dosieraerosolabgabegeräten verwendet werden, und die Suspensionsmittel Sorbitantrioleat und Sojalecithin können durch ein anderes Suspensionsmittel wie Sorbitanmonooleat, Sorbitan-*ses*quioleat, Polysorbat-80, Polyglycerololeat oder Ölsäure ersetzt werden.

## Patentansprüche

## 1. Amidderivate der Formel Ia



Ia

wobei X für -NHCO- oder -CONH- steht;

m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfanyl, (1-6C)-alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]-amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkansulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyl-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkylidi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino steht,

oder R<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocyclylloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl oder N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl

oder (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> für eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe steht, und wobei die oben definierten R<sup>1</sup>-Substituenten, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen gegebenenfalls einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können,

und wobei die Aryl-, Heteroaryl- bzw. Heterocyclylgruppen in einem R<sup>1</sup>-Substituenten jeweils gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können,

und wobei die Heterocyclylgruppen in einem R<sup>1</sup>-Substituenten jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten tragen können;

n für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>2</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, (1-6C)-Alkyl oder (1-6C)-Alkoxy steht;

q für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht; und

Q für Aryl, Aryloxy, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylcarbamoyl, N-Arylsulfamoyl,

Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, (3-7C)-Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylcarbonyl, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl, Heterocyclyloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylcarbonyl, N-Heterocyclylsulfamoyl oder Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino steht und Q gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfinyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbonyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkanoylsulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbonyl-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylcarbonyl-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbonyl-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-alkylcarbonyl-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkylcarbonyl-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-alkyl-N-(1-6C)-alkylcarbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-Alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino, Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl und N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl substituiert ist,

oder Q durch eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe substituiert ist,

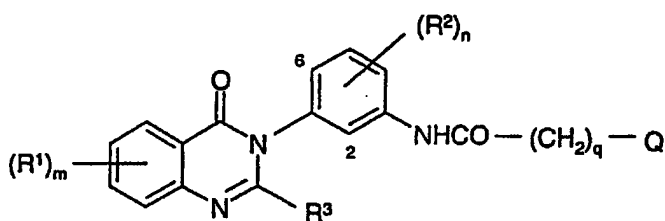
und wobei die der oben definierten Substituenten an Q, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können und wobei alle Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbonyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können, und wobei Q, wenn es sich dabei um eine Heterocyclylgruppe handelt oder es eine Heterocyclylgruppe enthält, oder eine Heterocyclylgruppe in einem Substituenten an Q gegebenenfalls 1 oder 2 Oxo- oder Thioxosubstituenten tragen kann;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze und in-vivo spaltbare Ester;

wobei es sich bei einem in-vivo spaltbarem Ester einer Verbindung der Formel Ia um einen pharmazeutisch

annehmbaren Ester einer Verbindung der Formel Ia handelt, der eine Carboxygruppe ausgewählt aus einem (1-6C)-Alkanoyloxymethylester, einem (3-8C)-Cycloalkoxycarboxyloxy-(1-6C)-alkylester, einem 1,3-Dioxolan-2-ylmethylester und einem (1-6C)-Alkoxycarboxyloxyethylester enthält;  
 und wobei R<sup>1</sup> oder Q, wenn es sich dabei um Aryl handelt, ein Substituent an Q, wenn sich dabei um Aryl handelt, oder die Arylgruppe in einem R<sup>1</sup>-Substituenten oder einer Q-Gruppe oder in einem Substituenten an Q für Phenyl, Indenyl, Indanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Fluorenyl steht;  
 und wobei R<sup>1</sup> oder Q, wenn es sich dabei um Heteroaryl handelt, die Heteroarylgruppe in einem R<sup>1</sup>-Substituenten oder einer Q-Gruppe, ein Substituent an Q, wenn es sich dabei um Heteroaryl handelt, oder die Heteroarylgruppe in einem Substituenten an Q für einen aromatischen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Ring, einen 9- oder 10-gliedrigen bicyclischen Ring oder einen 13- oder 14-gliedrigen tricyclischen Ring mit jeweils bis zu fünf Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht;  
 und wobei R<sup>1</sup> oder Q, wenn es sich dabei um Heterocyclyl handelt, ein Substituent an Q, wenn es sich dabei um Heterocyclyl handelt, oder die Heterocyclylgruppe in einem R<sup>1</sup>-Substituenten oder einer Q-Gruppe oder in einem Substituenten an Q für einen nichtaromatischen gesättigten oder teilweise gesättigten 3- bis 10-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring mit bis zu fünf Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel steht;  
 wobei allerdings 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on ausgenommen sind.

## 2. Amidderivate nach Anspruch 1 mit der Formel Ib



wobei m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkynyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfanyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxycarbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkansulfonylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkansulfonylamino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyl-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkylamino, Cyano-(1-6C)-alkylamino, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkylamino, Carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, Amino-(2-6C)-alkylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhalogen-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylhydroxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxycarbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N-(1-6C)-alkylcarbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylamino-(2-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyldi-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkylamino, Halogen-(2-6C)-alkanoylamino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoylamino, Cyano-(2-6C)-alkanoylamino, Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkoxycarbonyl-(2-6C)-alkanoylamino, Carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, N-(1-6C)-Alkylcarbamoyl-(2-6C)-Alkanoylamino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoylamino, Amino-(2-6C)-alkanoylamino, (1-6C)-Alkylamino-(2-6C)-alkanoylamino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino steht,  
 oder R<sup>1</sup> für Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Hete-

roaryl-amino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-amino, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino, Heteroaryl-carbonyl-amino, Heteroarylsulfonyl-amino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoyl-amino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclyl-amino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-amino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkyl-amino, Heterocyclyl-carbonyl-amino, Heterocyclylsulfonyl-amino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoyl-amino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl-amino-(1-6C)-alkyl oder N-(1-6C)-alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkyl-amino-(1-6C)-alkyl steht oder (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> für eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe steht,

und wobei die oben definierten R<sup>1</sup>-Substituenten, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen gegebenenfalls einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkyl-amino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können,

und wobei die Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppen in einem R<sup>1</sup>-Substituenten jeweils gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkyl-amino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkyl-amino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können,

n für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>2</sup> für Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkyl-amino oder Di-[(1-6C)-alkyl]amino steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Halogen, (1-6C)-Alkyl oder (1-6C)-Alkoxy steht;

q für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht; und

Q für Aryl, Aryloxy, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryl-amino, N-(1-6C)-Alkylaryl-amino, Aryl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkyl-amino, Aryl-amino, Arylsulfonyl-amino, N-Aryl-carbamoyl, N-Aryl-sulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoyl-amino, (3-7C)-Cycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroaryl-amino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-amino, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkyl-amino, Heteroaryl-carbonyl-amino, Heteroarylsulfonyl-amino, N-Heteroaryl-carbamoyl, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoyl-amino, Heterocyclyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclyl-amino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-amino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkyl-amino, Heterocyclyl-carbonyl-amino, Heterocyclylsulfonyl-amino, N-Heterocyclyl-carbamoyl, N-Heterocyclylsulfamoyl oder Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoyl-amino steht,

und Q gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Nitro, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Formyl, (1-6C)-Alkyl, (2-6C)-Alkenyl, (2-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylsulfinyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl, (1-6C)-Alkyl-amino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl, (2-6C)-Alkanoyl, (2-6C)-Alkanoyloxy, (1-6C)-Alkanoyl-amino, N-(1-6C)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]sulfamoyl, (1-6C)-Alkylsulfonyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkylsulfonyl-amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkyl-amino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, Carbamoyl-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl-(1-6C)-alkyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl, Halogen-(2-6C)-alkoxy, Hydroxy-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkoxy, Cyano-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, Carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkoxy, Amino-(2-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkyl-amino-(2-6C)-alkoxy, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkoxy, Halogen-(2-6C)-alkyl-amino, Hydroxy-(2-6C)-alkyl-amino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkyl-amino, Cyano-(1-6C)-alkyl-amino, Carboxy-(1-6C)-alkyl-amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl-amino, Carbamoyl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl-(1-6C)-alkyl-amino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl-amino, Amino-(2-6C)-alkyl-amino, (1-6C)-Alkyl-amino-(2-6C)-alkyl-amino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-alkylhalogen-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylhydroxy-(2-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-(2-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkylcyano-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-carboxy-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(1-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-amino-(2-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkyl-amino-(2-6C)-alkyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkyl-amino, Halogen-(2-6C)-alkanoyl-amino, Hydroxy-(2-6C)-alkanoyl-amino, (1-6C)-Alkoxy-(2-6C)-alkanoyl-amino, Cyano-(2-6C)-alkanoyl-amino, Carboxy-(2-6C)-alkanoyl-amino, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoyl-amino, Carbamoyl-(2-6C)-alkanoyl-amino, N-(1-6C)-Alkyl-carbamoyl-(2-6C)-alkanoyl-amino, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbamoyl-(2-6C)-alkanoyl-amino, Amino-(2-6C)-alkanoyl-amino, (1-6C)-Alkyl-amino-(2-6C)-alkanoyl-amino,

Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(2-6C)-alkanoylamino, Aryl, Aryl-(1-6C)-alkyl, Aryl-(1-6C)-alkoxy, Aryloxy, Arylamino, N-(1-6C)-Alkylarylamino, Aryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylaryl-(1-6C)-alkylamino, Aroylamino, Arylsulfonylamino, N-Arylsulfamoyl, Aryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl, Heteroaryl-(1-6C)-alkyl, Heteroaryloxy, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy, Heteroarylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroarylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino, Heteroarylcarbonylamino, Heteroarylsulfonylamino, N-Heteroarylsulfamoyl, Heteroaryl-(2-6C)-alkanoylamino, Heteroaryl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, N-(1-6C)-Alkylheteroaryl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkyl, Heterocycliloxy, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy, Heterocyclylamino, N-(1-6C)-alkylheterocyclylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino, Heterocyclylcarbonylamino, Heterocyclylsulfonylamino, N-Heterocyclylsulfamoyl, Heterocyclyl-(2-6C)-alkanoylamino, Heterocyclyl-(1-6C)-alkoxy-(1-6C)-alkyl, Heterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl und N-(1-6C)-Alkylheterocyclyl-(1-6C)-alkylamino-(1-6C)-alkyl substituiert ist,

oder Q durch eine (1-3C)-Alkylendioxygruppe substituiert ist,

und wobei die oben definierten Substituenten an Q, die eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, die an 2 Kohlenstoffatome gebunden ist, oder eine CH<sub>3</sub>-Gruppe, die an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, enthalten, jeweils an jeder dieser CH<sub>2</sub>- bzw. CH<sub>3</sub>-Gruppen gegebenenfalls einen Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Amino, (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino und Heterocyclyl tragen können,

und wobei die Aryl-, Heteroaryl oder Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, (1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkoxy, Carboxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, N-(1-6C)-Alkylcarbonyl, N,N-Di-[(1-6C)-alkyl]carbonyl, (2-6C)-Alkanoyl, Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, Halogen-(1-6C)-alkyl, Hydroxy-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-(1-6C)-alkyl, Cyano-(1-6C)-alkyl, Amino-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl, Aryl und Aryl-(1-6C)-alkyl tragen können;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze und in vivo spaltbare Ester;

wobei es sich bei einem in vivo spaltbaren Ester einer Verbindung der Formel Ib um einen pharmazeutisch annehmbaren Ester einer Verbindung der Formel Ib handelt, der eine Carboxygruppe ausgewählt aus einem (1-6C)-Alkanoyloxymethylester, einem (3-8C)-Cycloalkoxy-carbonyloxy-(1-6C)-alkylester, einem 1,3-Dioxolan-2-ylmethylester und einem (1-6)-Alkoxy-carbonyloxyethylester enthält;

wobei allerdings 3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on, 3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und 3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on ausgenommen sind.

3. Amidderivate der Formel Ia nach Anspruch 1, wobei X für -NHCO- oder -CONH- steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, 2-Aminoethylamino, 3-Aminopropylamino, 2-Methylaminoethylamino, 2-Ethylaminoethylamino, 3-Methylaminopropylamino, 3-Ethylaminopropylamino, 2-Dimethylaminoethylamino, 2-Diethylaminoethylamino, 3-Dimethylaminopropylamino, 3-Diethylaminopropylamino, N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Aminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Methylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Ethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Ethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(2-Diethylaminoethyl)-N-methylamino, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, N-(3-Diethylaminopropyl)-N-methylamino, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylmethoxy, 3-Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, 4-Ethylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-Methylhomopiperazinyl, 4-Acetyl-piperazinyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylmethyl, Morpholinylmethyl, Piperazinylmethyl, 4-Methylpiperazinylmethyl, Homopiperazinylmethyl, 4-Methylhomopiperazinylmethyl, 4-Acetyl-piperazinylmethyl, Pyrrolidinylloxy, 1-Methylpyrrolidinylloxy, Piperidinylloxy, 1-Methylpiperidinylloxy, Homopiperidinylloxy, 1-Methylhomopiperidinylloxy, 2-(Pyrrolidinyl)ethoxy, 3-(Pyrrolidinyl)propoxy, 2-(Piperidinyl)ethoxy, 3-(Piperidinyl)propoxy, 2-(Morpholinyl)ethoxy, 3-(Morpholinyl)propoxy, 2-(Piperazinyl)ethoxy, 3-(Piperazinyl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazinyl)propoxy, 2-(4-Acetyl-piperazinyl)ethoxy, 3-(4-Acetyl-piperazinyl)propoxy, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methylpyrrolidinylethyl)aminomethyl, 3-Pyrrolidinylpropylaminomethyl, 2-Morpholinylethylaminomethyl, 3-Morpholinylpropylaminomethyl, 2-Piperazinylethylaminomethyl, 3-(4-Methylpiperazinylpropyl)aminomethyl, Pyridylmethoxy, Imidazolylmethoxy, Thiazolylmethoxy und 2-Methylthiazolylmethoxy steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Ethyl steht;

q für 0 steht; und

Q für Phenyl, Indenyl, Indanyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Indazolyl, Benzofurazanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl oder Xanthenyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Cyclopentyloxy, Methylendioxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Acetamido, Propionamido, N-Methylacetamido, Methansulfonamido, N-Methylmethansulfonamido, Aminomethyl, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Diethylaminomethyl, 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy, 2-Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 3-Methoxypropoxy, 3-Ethoxypropoxy, 2-Aminoethoxy, 3-Aminopropoxy, 2-Methylaminoethoxy, 2-Ethylaminoethoxy, 3-Methylaminopropoxy, 3-Ethylaminopropoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 2-Diethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, 3-Diethylaminopropoxy, Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylmethoxy, Azetidinyll, 3-Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Homopiperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Homopiperazinyl, 4-Methylhomopiperazinyl, 4-Acetylpiperazinyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylmethyl, Morpholinylmethyl, Piperazinylmethyl, 4-Methylpiperazinylmethyl, 4-Acetylpiperazinylmethyl, Pyrrolidinylloxy, 1-Methylpyrrolidinylloxy, Piperidinylloxy, 1-Methylpiperidinylloxy, 2-(Pyrrolidinyl)ethoxy, 3-(Pyrrolidinyl)propoxy, 2-(Piperidinyl)ethoxy, 3-(Piperidinyl)propoxy, 2-(Morpholinyl)ethoxy, 3-(Morpholinyl)propoxy, 2-(Piperazinyl)ethoxy, 3-(Piperazinyl)propoxy, 2-(4-Methylpiperazinyl)ethoxy, 3-(4-Methylpiperazinyl)propoxy, 2-(4-Acetylpiperazinyl)-ethoxy und 3-(4-Acetylpiperazinyl)propoxy tragen kann, und wobei die Phenyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder Heterocyclylgruppen in einem Substituenten an Q jeweils gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Methyl und Methoxy tragen können; und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

#### 4. Amidderivate der Formel Ib nach Anspruch 2, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Diethylaminomethyl, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Ethylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Morpholinomethyl, 3-Aminopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-Piperidinoethoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methyl pyrrolidin-2-ylethyl)aminomethyl, 3-Pyrrolidin-1-yl propylaminomethyl, 2-Morpholinoethylaminomethyl, 3-Morpholinopropylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl, 3-(4-Methyl piperazin-1-ylpropyl)aminomethyl und 2-Pyridylmethoxy; N für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht, das einen Substituenten ausgewählt aus Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Piperazin-1-yl und 4-Methylpiperazin-1-yl trägt; und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

#### 5. Amidderivate der Formel Ib nach Anspruch 2, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus Diethylaminomethyl, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino, 3-Pyrrolin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Homopiperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Ethylpiperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-Methylpiperazin-1-ylmethyl, Homopiperazin-1-ylmethyl, 4-Methylhomopiperazin-1-ylmethyl, Morpholinomethyl, 3-Aminopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Hydroxypyrrolidin-1-ylmethyl, Pyrrolidin-3-yloxy, N-Methylpyrrolidin-3-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy, Homopiperidin-4-yloxy, N-Methylhomopiperidin-4-yloxy, 2-Pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-Piperidinoethoxy, 2-Morpholinoethoxy, 3-Dimethylaminopropylaminomethyl, 3-Dimethylamino-2,2-dimethylpropylaminomethyl, 2-(1-Methylpyrrolidin-2-ylethyl)-aminomethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropylaminomethyl, 2-Morpholinoethylaminomethyl, 3-Morpholinopropylaminomethyl, 2-Piperazin-1-ylethylaminomethyl, 3-(4-Methylpiperazin-1-ylpropyl)aminomethyl, 2-Pyridylmethoxy, 4-Thiazolylmethoxy und 2-Methylthiazol-4-ylmethoxy;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für Phenyl steht, das 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methoxy, Cyclopentyloxy, Acetamido, N-Methylmethansulfonamido, 2-Furyl, Azetidin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Homopiperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl und 4-Methyl-



homopiperazin-1-yl trägt,

oder Q für 1-Fluorenyl oder 4-Dibenzofuranyl steht, oder Q für 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl steht, das einen Substituenten ausgewählt aus Azetidin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholino, Piperidino, Homopiperidino, Piperazin-1-yl, Homopiperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl und 4-Methylhomopiperazin-1-yl trägt; und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

6. Amidderivate der Formel Ib nach Anspruch 2, wobei

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

m für 1 steht und R<sup>1</sup> für 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für 6-Methyl steht;

q für 0 steht; und

Q für 2-Pyrrolidin-1-ylpyrid-4-yl, 2-(3-Pyrrolin-1-yl)pyrid-4-yl, 2-Piperidinopyrid-4-yl, 2-Morpholinopyrid-4-yl, 1-Fluorenyl, Dibenzofuran-4-yl, 3-Acetamidophenyl oder 3-(2-Furyl)phenyl steht;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

7. Amidderivate der Formel Ib nach Anspruch 2, wobei R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht;

m für 1 und R<sup>1</sup> für Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-Methylhomopiperazin-1-yl oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamin steht;

n für 0 oder 1 steht;

R<sup>2</sup> für 6-Methyl oder 6-Fluor steht;

q für 0 steht; und

Q für 2-Azetidin-1-ylpyrid-4-yl, 2-Pyrrolidin-1-ylpyrid-4-yl, 2-(3-Pyrrolin-1-yl)pyrid-4-yl, 2-Piperidinopyrid-4-yl, 2-Morpholinopyrid-4-yl, 1-Fluorenyl, Dibenzofuran-4-yl, 5-(4-Chlorphenyl)furan-2-yl, 4-(4-Chlorphenyl)thien-2-yl, 2-Methoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 3-Acetamidophenyl, 3-(4-Fluorphenyl)phenyl, 3-(2-Furyl)phenyl, 3-Fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl, 3-Fluor-5-piperidinophenyl, 3-Fluor-5-morpholinophenyl oder 3-Morpholino-5-trifluormethylphenyl steht;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

8. Amidderivate der Formel Ia nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

6-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

6-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-2-methyl-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

6-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

8-N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylamino]-3-[2-methyl-5-(2-morpholinopyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[2-Methyl-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrid-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[2-Methyl-5-(2-piperidinopyrid-4-ylcarbonylamino)-phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[2-Methyl-5-[2-(3-pyrrolin-1-yl)pyrid-4-ylcarbonylamino]phenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[5-Dibenzofuran-4-ylcarbonylamino-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

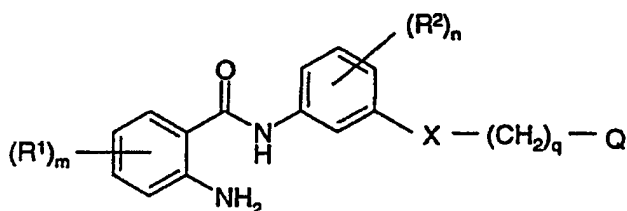
3-[5-[3-(2-Furyl)benzamido]-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on und

3-[5-(3-Acetamidobenzamido)-2-methylphenyl]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

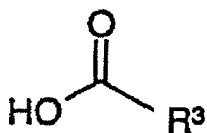
9. Verfahren zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia oder Formel Ib oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo spaltbaren Esters davon, nach Anspruch 1 oder 2, bei dem man

(a) ein N-Phenyl-2-aminobenzamid der Formel II



II

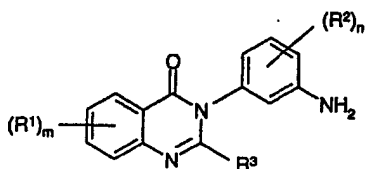
mit einer Kohlensäure der Formel III oder einem reaktiven Derivat davon



III

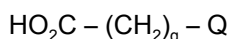
umsetzt, wobei variable Gruppen wie in Anspruch 1 definiert sind und wobei alle funktionellen Gruppen, falls erforderlich, geschützt sind, und:

- (i) gegebenenfalls alle Schutzgruppen entfernt werden; und
- (ii) gegebenenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo spaltbarer Ester gebildet wird;
- (b) ein Anilin der Formel X



X

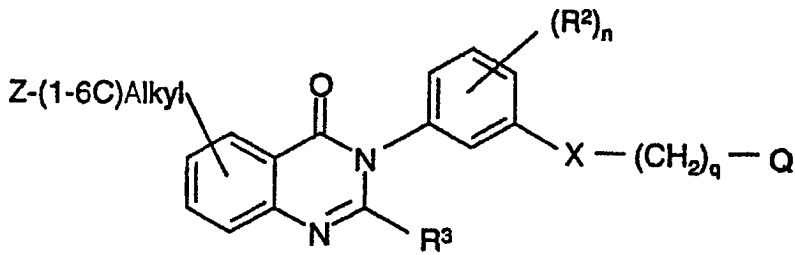
mit einer Carbonsäure der Formel VI oder einem reaktiven Derivat davon



(VI)

unter Standardbedingungen für die Bildung einer Amidbindung umsetzt, wobei variable Gruppen wie in Anspruch 1 definiert sind und wobei alle funktionellen Gruppen, falls erforderlich, geschützt sind, und

- (i) gegebenenfalls alle Schutzgruppen entfernt werden; und
- (ii) gegebenenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein in vivo spaltbarer Ester gebildet wird;
- (c) zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für (1-6C)Alkoxy oder substituiertes (1-6C)-Alkoxy, (1-6C)-Alkylthio, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino oder substituiertes (1-6C)-Alkylamino steht, ein Amidderivat der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für Hydroxy, Mercapto bzw. Amino steht, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base alkyliert;
- (d) zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia, in dem ein Substituent an Q für Amino, (1-6C)-Alkylamino, Di-[(1-6C)-alkyl]amino, substituiertes (1-6C)-Alkylamino, substituiertes N-(1-6C)-Alkyl-(2-6C)-alkylamino oder eine N-gebundene Heterocyclgruppe steht, ein Amidderivat der Formel Ia, in dem ein Substituent an Q für eine geeignete Abgangsgruppe steht, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base mit einem geeigneten Amin umsetzt;
- (e) zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für (1-6C)-Alkanoylamino oder substituiertes (2-6C)-Alkanoylamino steht, eine Verbindung der Formel Ia, in der R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für Amino steht, acyliert;
- (f) zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> oder ein Substituent an Q für (1-6C)-Alkansulfonylamino steht, eine Verbindung der Formel Ia, in der R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für Amino steht, mit einer (1-6C)-Alkansulfonsäure oder einem aktivierten Derivat davon umsetzt;
- (g) zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für Carboxy, Carboxy-(1-6C)-alkyl, Carboxy-(1-6C)-alkoxy, Carboxy-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkylcarboxy-(1-6C)-alkylamino oder Carboxy-(2-6C)-alkanoylamino steht, eine Verbindung der Formel Ia, in der R<sup>1</sup> bzw. ein Substituent an Q für (1-6C)-Alkoxy-carbonyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkyl, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkoxy, (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino, N-(1-6C)-Alkyl-(1-6C)-alkoxy-carbonyl-(1-6C)-alkylamino oder (1-6C)-Alkoxy-carbonyl-(2-6C)-alkanoylamino steht, in geeigneter Weise spaltet; oder
- (h) zur Herstellung eines Amidderivats der Formel Ia, in dem R<sup>1</sup> für Amino-(1-6C)-Alkyl, (1-6C)-Alkylamino-(1-6C)-alkyl, Di-[(1-6C)-alkyl]amino-(1-6C)-alkyl oder eine Heterocycl-(1-6C)-alkylgruppe steht, eine Verbindung der Formel XIII



XIII

in der X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, q und Q eine der in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben und Z für eine geeignete Abgangsgruppe steht, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base mit einem geeigneten Amin bzw. Heterocyclus umgesetzt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Amidderivat der Formel Ia oder Ib oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen in vivo spaltbaren Ester davon nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 oder ein Amidderivat ausgewählt aus:

3-(5-Benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und

3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

11. Verwendung eines Amidderivats der Formel Ia oder Ib oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder in vivo spaltbaren Esters davon nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 oder eines Amidderivats ausgewählt aus:

3-(5-benzamido-2-methylphenyl)-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on,

3-[5-(4-Methylbenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on und

3-[5-(4-Methoxybenzamido)-2-methylphenyl]-2-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten bzw. medizinischen Leiden, die durch Cytokine vermittelt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen