



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 008749 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03008749 00000000

Folios: 175, en

Fecha (AMB): 2003-02-05 16:46:29

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

**Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA KG.**

sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.

Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax: 217 92 11

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1-Frank HIMMELSBACH
Ahornweg 16,
88441 Mittelbiberach,
República Federal de Alemania.

3- Birgit JUNG
Muehlstrasse 23,
55270 Schwabenheim,
República Federal de Alemania.

5- Flavio SOLCA
Fimblingerasse 1/9, A-1230
Viena,
Austria.

2- Elke LANGKOPF
Schloss 3,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania.

4- Stefan BLECH
Müllerweg 9,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/09532Publicación Internacional No. WO 02/18351 A1Fecha: 18 de agosto de 2001Fecha: 7 de marzo de 2002

6

**Título (54) HETEROCICLOS BICICLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS
COMPUESTOS, SU EMPLEO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION**

NUEVO TÍTULO: Derivados de quinazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para su preparación.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 239/84

A 61K 31/517

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		DE	26 de agosto de 2000	100 42 058.3
SI ☒ NO ☐				

9 Comprobante de pago No.: 03 - 6,762 Fecha: 3 de febrero de 2003

10 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

llur JBP/mrm-Id-484.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Forstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 • Fax: 49-69-5962080

10903
005694
0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

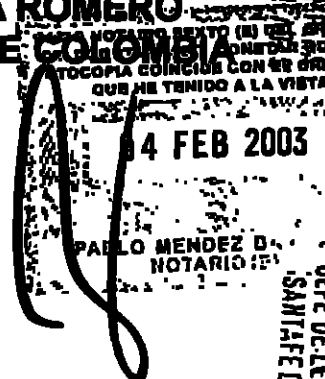
Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 6.00
US\$ 100.00



LUZ ARPIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arpiaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
141058
1998 MAY 11 11:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CONSEJO
MEXICO

COMO NOTARIO PUBLICO (R) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PAULO NUNEZ
NOTARIO

RECIBO
DE
NOTARIA



Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

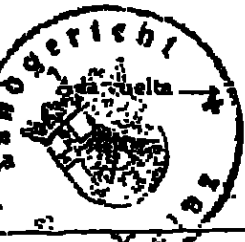
Boehringer Ingelheim Pharma KG
wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, por el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

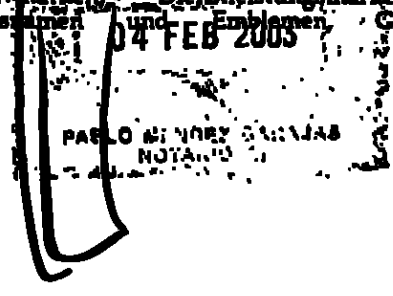
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (German CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigten zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (ertellen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und, zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Modelle von Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Marken, Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und



CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-11 (MINUTA N° 12.1.1.1.a)



Weiter ->

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftsitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslicenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozesssachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

In/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.

ppa.

Unterschrift

Firma

Dr. Laudien

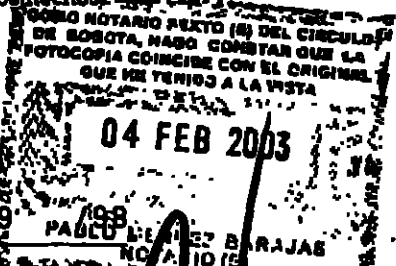
Dr. Kläs

LEGALIZACION

BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



UR.Nr. 449/1998

Vorstehende, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz-Gerd Kläs, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau-Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,
beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö



Notar

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

B



den
nzen
verb,
hen,
ung,
von
und
chen
und
acht
oben
igten
iten,
zu
d die
zu

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert: DM 1.00,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBI. I S. 881
DM 20,-
Mainz, den 8. MRZ. 1998

[Signature]

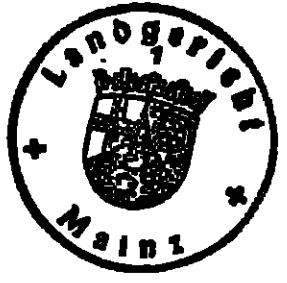
Amtsleiter

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



zung
s sie
die
veck
iden

COMO NOTARIO SEXTO (A) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ

[Signature]

o.,
su

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

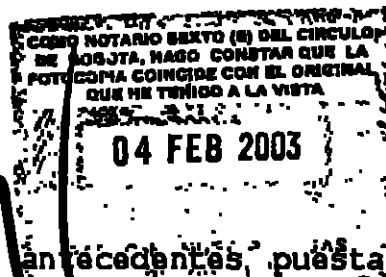
Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puesta ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico

domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



LUZ APARAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 M. Justicia

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico

domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,

Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

71

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jð

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKosto de 26.7.1967

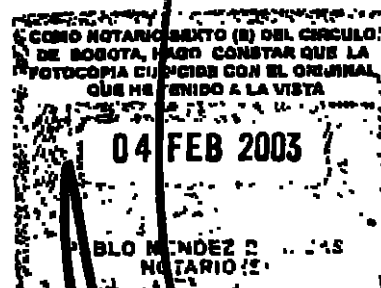
BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



LUZ ABRILCA DE HERBER
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.596 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

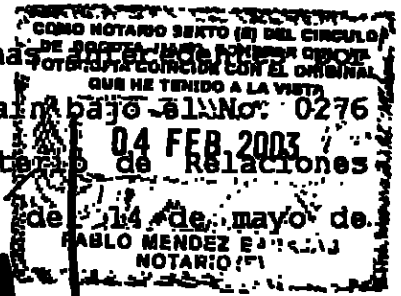
(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EXHIBICION
20/07/98
10109

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas ante el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 de 14 de mayo de 1998.



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ ASPIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

NO SE RECIBE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

53 JUL 15 12:17

DELEGACIONES
CENTRAL BOGOTA D.C.

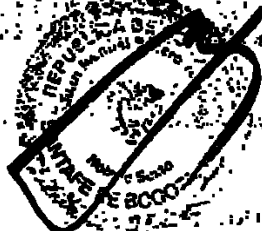
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

461919
DE
COTA FIRMA PORQUE EN LA
DOCUMENTO DESPUES
LAS FUSIONES A INDIAS

COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA.

14 JUL 1998



COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTO-COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO

CAVELIER

AB GADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISMI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

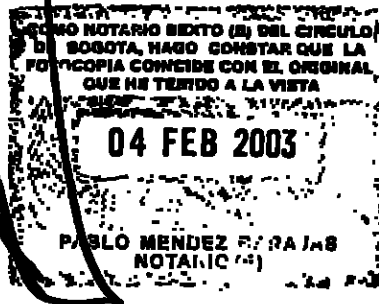
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECIBO DE ENTREGA Y PRESENTACION PERSONAL

Señor(es) Don(s) D. C.

10 JUN. 1998

En la ciudad de Bogotá, D. C.

A las 10 horas del día 10 de JUNIO

del presente año, comparecieron:

Don(s) D. C.
Don(s) D. C.
Don(s) D. C.

2877924

438019

Se le entregó a cada uno de los

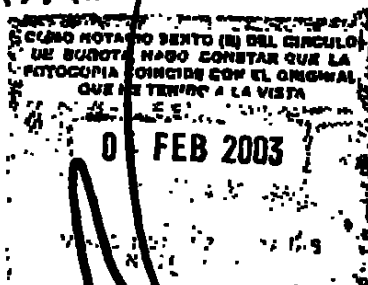
832 31929

Se le entregó a cada uno de los

Se le entregó a cada uno de los

Se le entregó a cada uno de los

Se le entregó a cada uno de los



Don(s) D. C.

Emilio C...

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/18351 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/94,
405/12, 413/12, 413/14, A61K 31/517, A61P 35/00

SOLCA, Flavio [CH/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230
Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09532

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. August 2001 (18.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 42 058.3 26. August 2000 (26.08.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiber-
ach (DE). LANGKOPF, ELKE [DE/DE]; Schloss
3, 88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE];
Muehlstrasse 23, 55270 Schwabenheim (DE). BLECH,
Stefan [DE/DE]; Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE).

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE, AND METH-
ODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DE-
REN VERWENDUNG UND VEFABREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), in which R₁ to R₄ are defined as referred to in
Claims Nos. 1 to 7, to their tautomers, their stereoisomers, and to their salts, particularly their physiologically compatible salts with
inorganic or organic acids or bases, which have valuable pharmacological properties, in particular, an inhibitive effect on the signal
transduction imparted by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said bicyclic heterocycles for treating diseases,
especially tumor diseases, disorders of the lung and of the respiratory tract, and to the production thereof.

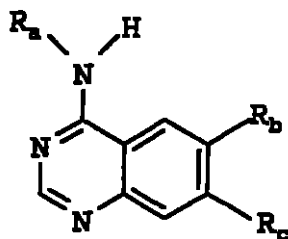
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₄
wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere de-
ren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische
Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinase vermittelte Signaltransduktion, deren Ver-
wendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege
und deren Herstellung.

WO 02/18351 A1

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



, (I)

10

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

20

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

25

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

30 einer der Reste R_b oder R_c eine $R_3-(CH_2)_n-O$ -Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-

yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

mit der Maßgabe, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 5 R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

- R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und
10 R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

einer der Reste R_b oder R_c eine $R_3-(CH_2)_m$ -O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-,
15 Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

- 20 R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH
25 Gruppe, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

- 30 oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

- 35 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-
methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-
N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-
1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-
chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

35

14

- 5 -

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

25 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin, ..

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylloxy-china-zolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpho-lin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylloxy-chinazolin

30 ausgeschlossen sind,

insbesondere diejenigen, in denen

35 R_1 eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

- 7 -

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Ethinylgruppe und

R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

- 5 einer der Reste R_3 oder R_4 eine $R_5-(CH_2)_m-O$ -Gruppe und der andere der Reste R_3 oder R_4 eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-,
10 Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

R_5 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe,

- 5 eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte $R_6-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ Gruppe, in der

R_6 eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

- 20 oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

25

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-
30 methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

- 35 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- {2- [N- (2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl) -N-methyl-amino] -ethoxy} -7-cyclopentylmethoxy-
chinazolin,

5 4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-methoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 (R) -4- [(1-Phenyl-ethyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-methoxy-chinazolin,

20 4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclopentyloxy-chinazolin,

25

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30 4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- {2- [N- (2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl) -N-methyl-amino] -ethoxy} -6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

20

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

25 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₂ und R₃ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

30

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

35 einer der Reste R₂ oder R₃ eine R₄-(CH₂)_n-O-Gruppe und der andere der Reste R₂ oder R₃ eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclo-

12

- 11 -

pentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

- 5 R₁ eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

10

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-

7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

15

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

30

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

30 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

35 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

5 R_1 eine 1-Phenylethyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R_2 eine R_3 -(CH_2)_m-O-Gruppe, in der

10 R_3 eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und
m die Zahl 2 oder 3 darstellen,

15 und R_4 eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

20 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 15 -

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin und

10 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

15 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch diejenigen, in denen

20 R_a eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R_b eine Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuranyl-methoxygruppe und

25 R_c eine $R_d-(CH_2)_m-O$ -Gruppe, in der

R_d eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

30 m die Zahl 2 darstellen,

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

- 16 -

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amin]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
5 morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

ausgeschlossen sind,

15 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

20 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
25 7-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-
chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-
7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

30 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-
6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-china-
zolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin,

5 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-chinazolin,

10 (7) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

(8) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

20 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

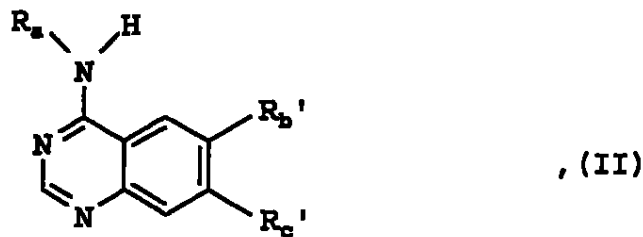
25 (12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

30 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



5 in der

R₄ wie eingangs erwähnt definiert ist,

einer der Reste R_b' oder R_c' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und

10 der andere der Reste R_b' oder R_c' eine Z₁-(CH₂)_m-O-Gruppe darstellt, in der

m wie eingangs erwähnt definiert ist und

15 Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

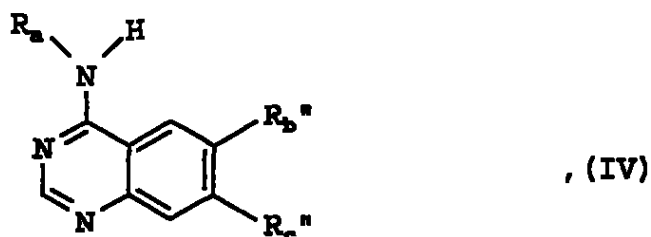
R₃ wie eingangs erwähnt definiert ist.

25 Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, 30 wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungs-

mittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

5

b) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



10

in der

R_a wie eingangs erwähnt definiert ist, einer der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und

15

der andere der Reste R_b oder R_c eine $R_1'-(CH_2)_m-O$ -Gruppe darstellt, in der

m wie eingangs erwähnt definiert ist und

R_1' eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei

20

Methyl- oder Ethylgruppen substituierte

$R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ Gruppe bedeutet, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt.

25

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder

30

Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer wasserfreien Säure wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder Schwefelsäure

oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodi-
5 imid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

10

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten
15 werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

20

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

25

als Schutzreste für eine Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

30

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure
35 oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in

Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

- 5 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls
10 unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in
15 Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung
20 mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise
25 durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

30 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere,
35 und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XIV).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-
5 3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in
10 EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P1, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J.
15 Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-
20 3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS
25 (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

30 Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker),
supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika
35 und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert.

viert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden $1,5 \times 10^4$ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 μ l) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr)	Hemmung der EGF-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
1	59
1(1)	29
1(2)	29
2(1)	36

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen

werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

10

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

15

desweiteren zur Behandlung von Nasenpolypen sowie von Polypen des Gastrointestinaltraktes unterschiedlicher Genese wie z.B. villöse oder adenomatöse Polypen des Dickdarms, aber auch von Polypen bei familiärer Polyposis coli, bei Darmpolypen im Rahmen des Gardner-Syndroms, bei Polypen im gesamten Magen-Darm-Trakt bei Peutz-Jeghers-Syndrom, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei juvenilen Polypen, bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales.

20

30

35

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Nierenerkrankungen, insbesondere bei zystischen Veränderungen wie bei Zystennieren, zur Behandlung von Nierenzysten, die idiopathischer Genese sein können oder im Rahmen von Syndromen auftreten wie z.B. bei der tuberösen Sklerose, bei dem von Hippel-Lindau-Syndrom, bei der Nephronophthisis und Markschwammnieren sowie anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden oder entzündungshemmenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur

5 Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von

10 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat,

15 Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische

20 Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin

Zu 3.50 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-hydroxy-chinazolin und 6.89 ml 1,2-Dibromethan in 40 ml N,N-Dimethylformamid werden 4.84 g Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff-Atmosphäre

35 1.5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtempe-

ratur wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der ölige, braune Rückstand wird im Eisbad abgekühlt und mit wenig Methanol verrieben, wobei ein gelblicher Feststoff auskristallisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Methanol nachgewaschen und im Vakuumexsikkat r getrocknet.

Ausbeute: 2.60 g (58 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494, 496, 498 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin (Die Reaktion wird in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt)

R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 464, 466, 468 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478, 480, 482 [M-H]⁻

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-(3-brom-propyloxy)-chinazolin (Die Reaktion wird in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt)

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478, 480, 482 [M-H]⁻

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-(3-brom-propyloxy)-chinazolin (Die Reaktion wird in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt)

R_f -Wert: 0.74 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478, 480, 482 [M-H]⁻

(5) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 244°C

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 452, 454, 456 [M+H]⁺

(6) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(3-brom-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Kalium-tert.butylat als Base durchgeführt)

10 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol 9:1)

(7) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Kalium-tert.butylat als Base durchgeführt)

15 Schmelzpunkt: 255°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-hydroxy-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-hydroxy-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

25 R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30 R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 480, 482, 484 [M+H]⁺

27

- 31 -

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466, 468, 470 [M+H]⁺

5

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-hydroxy-propyloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

10

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-hydroxy-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester)

15 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 480, 482, 484 [M-H]⁻

20 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 494, 496, 498 [M-H]⁻

25 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-brom-ethoxy)-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 494, 496, 498 [M-H]⁻

Beispiel II

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-hydroxy-chinazolin

4.99 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin werden in 80 ml Methanol suspendiert und mit 1.80 ml konzentrierter, wäßriger Ammoniaklösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 4.30 g eines bräunlichen Feststoffes. Das Rohprodukt wird mit tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt, mit wenig tert.-Butylmethylether nachgewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.59 g (80% der Theorie),

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 388, 340 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 358, 360 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyl-7-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 374, 376 [M+H]⁺

30

(3) 6-Benzyl-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

35 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396, 398 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
(Die Reaktion wird mit Natronlauge in Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt)

5 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 346, 348 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

10 R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 376, 378 [M+H]⁺

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-6-((S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin

15 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel III

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

4.03 g 4-Chlor-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin werden in 70 ml Isopropanol suspendiert und mit 1.95 g 3-Chlor-4-fluor-anilin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Stickstoff-Atmosphäre refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der entstandene helle Niederschlag abgesaugt, mit wenig Isopropanol nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 4.99 g (92 % der Theorie),

30 R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 430, 432 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

5

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wässrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

(3) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wässrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 388, 390 [M+H]⁺

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (Die Acetoxy-Schutzgruppe wird unter den Reaktionsbedingungen bereits abgespalten)

25 R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 296 [M+H]⁺

(6) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30

(Es wird Pyridin als Hilfsbase zugesetzt)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464, 466 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-methylcarbonyloxy-6-
((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 416, 418 [M-H]⁻

5

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-methylcarbonyloxy-6-
[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 274-276°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

10

Beispiel IV

4-Chlor-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

3.80 g 4-Hydroxy-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-

15 chinazolin werden in 90 ml Thionylchlorid suspendiert und
unter Stickstoff-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe
von vier Tropfen N,N-Dimethylformamid wird das Reaktionsge-
misch noch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung
auf Raumtemperatur wird das überschüssige Thionylchlorid im
20 Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der braune Rückstand wird
mit 30 ml Toluol verrührt. Das Lösungsmittel wird abdestil-
liert und es bleiben 4.30 g eines graubraunen Feststoffes
zurück, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.
R_F-Wert: 0.89 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
25 te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Chlor-6-cyclopropylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-china-
30 zolin

R_F-Wert: 0.84 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 4-Chlor-6-cyclopentylloxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_F-Wert: 0.69 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

(3) 6-Benzyloxy-4-chlor-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

5 R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

(4) 6-Benzyloxy-4-chlor-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_F-Wert: 0.91 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10

(5) 4-Chlor-7-methylcarbonyloxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_F-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

15 (6) 4-Chlor-7-methylcarbonyloxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel V

20

4-Hydroxy-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

4.30 g 4,7-Dihydroxy-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin in 100 ml Pyridin werden unter Stickstoff-Atmosphäre auf 80 °C erhitzt.

Zur dunkelbraunen Suspension werden 1.80 ml Essigsäureanhydrid

25 gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 80°C gerührt, wobei eine vollständige Lösung entsteht. Nach Abkühlung

auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf ca. 800 ml Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Wasser nachgewaschen. Der hellgraue

30 Feststoff wird im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 3.82 g (77% der Theorie),

R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 301 [M-H]⁻

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Hydroxy-6-cyclopropylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

5 R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 273 [M-H]⁻

(2) 4-Hydroxy-6-cyclopentylloxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 209-212 °C

10 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 287 [M-H]⁻

(3) 6-Benzylloxy-4-hydroxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

15 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 309 [M-H]⁻

(4) 4-Hydroxy-7-methylcarbonyloxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-ylloxy)-chinazolin

R_f -Wert: 0.62 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),

20 Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 291 [M+H]⁺

(5) 4-Hydroxy-7-methylcarbonyloxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

25 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 305 [M+H]⁺

Beispiel VI

30 4,7-Dihydroxy-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin

5.76 g 2-Amino-5-cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure und 6.52 g Formamidinacetat in 140 ml Ethanol werden ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf etwa 100 ml eingengt und mit 300 ml

Eiswasser versetzt, wobei ein grauer Niederschlag ausfällt.
Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und
im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 4.57 g (77 % der Theorie),

5 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 259 [M-H]⁻

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 4,7-Dihydroxy-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 231 [M-H]⁻

15 (2) 4,7-Dihydroxy-6-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (EI): m/z = 246 [M]⁺

20 (3) 6-Benzoyloxy-4,7-dihydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 267 [M-H]⁻

25 (4) 6-Benzoyloxy-7-cyclopentyloxy-4-hydroxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 221-223°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 337 [M+H]⁺

(5) 4,7-Dihydroxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

30 R_f -Wert: 0.69 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),

Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 247 [M-H]⁻

(6) 4,7-Dihydroxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

R_F-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 261 [M-H]⁻

5

Beispiel VII

2-Amino-5-cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure

6.50 g 5-Cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure werden in 130 mL Methanol gelöst, mit 2.00 g Raney-Nickel versetzt und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi etwa drei Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und mit heißem Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Es bleibt ein bräunlicher Feststoff zurück, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

15

Ausbeute: 5.79 g (100 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 250 [M-H]⁻

20

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Amino-5-cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure

R_F-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

25

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 222 [M-H]⁻

(2) 2-Amino-5-cyclopentyloxy-4-hydroxy-benzoesäure

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 238 [M+H]⁺

(3) 2-Amino-5-benzyloxy-4-hydroxy-benzoesäure

R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

35

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 258 [M-H]⁻

(4) 2-Amino-5-benzyloxy-4-cyclopentyloxy-benzoesäure-cyclopentylester

- 5 (Die Reaktion wird in einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran durchgeführt)

R_F-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

- 10 (5) 2-Amino-4-hydroxy-5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure

R_F-Wert: 0.70 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 238 [M-H]⁻

15

(6) 2-Amino-4-hydroxy-5-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-benzoesäure

R_F-Wert: 0.59 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 20 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 252 [M-H]⁻

Beispiel VIII

5-Cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

- 25 15.37 g 4,5-Methylendioxy-2-nitro-benzoesäure und 51.84 ml Cycl pentylmethanol werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Stickstoff-Atmosphäre im Eisbad abgekühlt. Nun werden portionsweise 3.90 g Natrium zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten unter Eisbad-Kühlung gerührt, dann kurz-
- 30 zeitig auf 35-40°C erwärmt und anschließend noch weitere drei Stunden unter Eisbad-Kühlung gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelbraunrote Reaktionslösung wird

auf ca. 800 ml Aceton gegossen, wobei ein dunkelbrauner Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen, in 300-400 ml Wasser gelöst und mit 60 ml 2N Salzsäure auf etwa pH 2 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der dunkelbraune, ölige Kolbenrückstand wird in 800 ml Methylenchlorid gelöst und über eine Kieselgelpackung mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) gereinigt. Man erhält ein braunes Öl, welches durch verrühren mit Wasser unter Eisbad-Kühlung zur Kristallisation gebracht wird. Der entstandene bräunliche Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

5 Ausbeute: 9.55 g (47 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 280 [M-H]⁻

20 Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 5-Cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel, Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

25 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 252 [M-H]⁻

(2) 5-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel, Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

30 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 266 [M-H]⁻

(3) 5-Benzoyloxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

Schmelzpunkt: 176-178°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 288 [M-H]⁻

(4) 4-Hydroxy-2-nitr -5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure

R_F-Wert: 0.58 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

5 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 268 [M-H]⁻

(5) 4-Hydroxy-2-nitro-5-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-benzoesäure

R_F-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),

10 Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 282 [M-H]⁻

Beispiel IX

15 (2-Hydroxy-2-methyl-propylamino)-essigsäure-ethylester

Zu 50.00 g Glycinethylester-hydrochlorid in 100 ml gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung werden unter Kühlung 100.00 g Natriumcarbonat gegeben. Die entstandene Masse wird mehrmals mit insgesamt ca. 600 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten

20 Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Es bleiben 28.60 g Glycinethylester zurück. Dieser wird mit 26.00 ml Isobutylenoxid und 40 ml absolutem Ethanol versetzt und in einer Roth-Bombe sechs Stunden auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reak-

25 ti nsgemisch eingeeengt, wobei ein dünnflüssiges Öl zurückbleibt.

Ausbeute: 45.80 g (73 % der Theorie),

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 176 [M+H]⁺

30 Beispiel X

4-Methylamino-dihydro-furan-2-on

2.00 g 4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-dihydro-furan-2-on in 25 ml Methanol werden in Gegenwart von 250 mg Palladium (10%ig

auf Aktivkohle) bei einem Wasserstoffdruck von 50 psi ca. zwei Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung sofort weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 1.20 g

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 116$ [M+H]⁺

10

Beispiel XI

4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-dihydro-furan-2-on

Zu 15.00 g 5H-Furan-2-on in 150 ml Methylenchlorid werden

23.20 ml N-Methylbenzylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingedunstet und portionsweise über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether (3:1) als Laufmittel chromatographiert. Das gewünschte Produkt wird als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 19.77g (54 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 228$ [M+Na]⁺

25 Beispiel XII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-hydroxy-chinazolin

Zu 5.60 g 6-Benzoyloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-

7-cyclobutyloxy-chinazolin werden unter Rühren 10 ml Tri-fluoressigsäure getropft. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei auf ca. 40°C. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 3 ml Trifluoressigsäure zugesetzt. Nachdem die Umsetzung auch nach weiteren drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur kaum vorangeschritten ist, wird das Reaktionsgemisch

auf 50°C erwärmt. Nach vier Stunden ist die Umsetzung vollständig und die überschüssige Trifluoressigsäure wird am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit konzentrierter, wäßriger Ammoniak-

5 lösung alkalisch gestellt. Der entstandene hellbraune Niederschlag wird abgesaugt, mit reichlich Wasser nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das erhaltene Produkt enthält noch Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 5.82 g

10 R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 360, 362 [M+H]⁺

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen erhalten:

15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 360, 362 [M+H]⁺

20 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopentyloxy-6-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 374, 376 [M+H]⁺

25 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-[(R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-[(R)-

30 (tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 388, 390 [M-H]⁻

Beispiel XIII

6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin

Zu 7.00 g 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-chinazolin in 60 ml N,N-Dimethylformamid werden 7.50 g Kaliumcarbonat und 4.50 g Methansulfonsäure-cyclobutylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei 80°C gerührt. Dann werden nochmals 2.00 g Methansulfonsäure-cyclobutylester und 3.00 g Kaliumcarbonat zugesetzt und das Gemisch wird übers Wochenende bei 60°C gerührt. Da die Umsetzung immer noch nicht vollständig ist, werden erneut 3.50 g Methansulfonsäure-cyclobutylester und 5.00 g Kaliumcarbonat zugegeben. Nach weiteren 20 Stunden bei 80°C ist die Umsetzung nahezu vollständig. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Essigester versetzt und mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Methanol verrührt, wobei ein bräunlicher Niederschlag entsteht. Dieser wird abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 5.10 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 448, 450 [M-H]⁻

Analog Beispiel XIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin (Es wird Brommethylocyclopropan eingesetzt)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 448, 450 [M-H]⁻

(2) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

(Es wird Bromcyclopentan eingesetzt)

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464, 466 [M+H]⁺

Beispiel XIV

- 5 (S)-(2-Hydroxy-propylamino)-essigsäure-tert.butylester
15.00 g (S)-(+)-1-Amino-2-propanol werden in 100 ml N,N-Di-
methylformamid gelöst und mit 6.97 ml Diisopropylethylamin
versetzt. Dann werden unter Eisbad-Kühlung 5.91 ml Brom-
essigsäure-tert.butylester innerhalb von 30 Minuten zuge-
10 tropft. Das Kühlbad wird entfernt und Reaktionsgemisch wird
über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird
das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand
wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 15 g Natriumchlorid ge-
sättigt. Die wäßrige Lösung wird mehrmals mit Essigester ex-
15 trahiert. Die vereinten Extrakte werden mit gesättigter Na-
triumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet
und im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelbliches Öl zurückbleibt.
Ausbeute: 7.36 g (97 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 190 [M+H]⁺

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) (R)-(2-Hydroxy-propylamino)-essigsäure-tert.butylester
25 R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 190 [M+H]⁺
- (2) (1,1-Dimethyl-2-hydroxy-ethylamino)-essigsäure-tert.-
butylester
30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 204 [M+H]⁺
R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz.
wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

35

Beispiel XV4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-methansulfonyloxy-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

- 5 Die Verbindung wird durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-hydroxy-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin mit Methansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur erhalten.
- 10 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 494, 496 [M-H]⁻

Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

- 15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-methansulfonyloxy-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 494, 496 [M-H]⁻
- 20 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-methansulfonyloxy-propyloxy)-chinazolin
 R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺
- 25 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-methansulfonyloxy-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin
 R_f -Wert: 0.76 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

30 Beispiel XVI

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin

- Die Verbindung wird durch Hydrierung von 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in Gegenwart 10% Pd/C in einem Gemisch aus Methylenchlorid, Ethanol und konz. Salzsäure (500:210:3.5) in einer Parr-Apparatur erhalten.

Ausbeute: 73 % der Theorie

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 360, 362 [M+H]⁺

10

Beispiel XVII

5-Benzylloxy-4-cyclopentyloxy-2-nitro-benzoesäure-cyclopentylester

- 15 Die Verbindung wird durch Umsetzung von 5-Benzylloxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure mit 2.2 Äquivalenten Bromcyclopentan in Gegenwart von Kaliumcarbonat als Hilfsbase in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur erhalten.

Ausbeute: 87 % der Theorie

- 20 R_f-Wert: 0.92 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 426 [M+H]⁺

Beispiel XVIII

- 25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-benzylloxy-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy) chinazolin

Zu einer Lösung aus 8.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-benzylloxy-7-hydroxy-chinazolin (siehe WO 0055141 A1) und 2.42 ml (S)-(+)-3-Hydroxy-tetrahydrofuran und 7.95 g

- 30 Triphenylphosphin in 160 ml Tetrahydrofuran werden 5.03 ml Azodicarbonsäurediethylester getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am

36

Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester (Gradient von 2:1 auf 1:2) als Laufmittel gereinigt.

5 Ausbeute: 7.34 g (78 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 165-168°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466, 468 [M+H]⁺

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-benzyloxy-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 480, 482 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-brom-ethoxy)-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

20

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin
250 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin und 341 mg (2-Hydroxy-2-methyl-
propylamino)-essigsäure-ethylester werden in 20 ml Acetonitril
30 gelöst und mit 50 mg Natriumiodid, 275 mg Kaliumcarbonat und
0.70 ml Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch
wird ca. 90 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf
Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert und das

Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (50:50, später 0:100) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält das cyclisierte Produkt als beigefarbenen Feststoff.

5 Ausbeute: 62 mg (23 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 541, 543 [M-H]⁻

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-
7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin
R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 513, 515 [M-H]⁻

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-
6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
Schmelzpunkt: 212-214°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

20

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-
6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
Schmelzpunkt: 200-202°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

25

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(2,2-dimethyl-6-
oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 222-224°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 487, 489 [M-H]⁻

30

Beispiel 2

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-
7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-
35 chinazolin

- 300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin und 400 mg 4-Methylamino-dihydrofuran-2-on in 20 ml Acetonitril werden mit 240 mg Kaliumcarbonat und 70 mg Natriumiodid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter, wäßriger Ammoniaklösung (97:3:0.05) als Laufmittel chromatographiert. Die Titelfraktion wird als hellbeigefarbener Feststoff erhalten. Ausbeute: 70 mg (22 % der Theorie), R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1) Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

- 15 Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-chinazolin
 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺
- 25 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-propyloxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 147.5-151°C
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

- 30 Beispiel 3

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90 µl Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 485, 487 [M-H]⁻

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- Schmelzpunkt: 193°C
- Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)
- Schmelzpunkt: 208°C
- Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 459, 461 [M-H]⁻

- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 473, 475 [M-H]⁻

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-

5 morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 449 [M-H]⁻

10 (5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 9:1:0.1)

15 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 435 [M-H]⁻

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril
20 durchgeführt)

Schmelzpunkt: 185.5-189.5°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-

25 oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 214-216°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

30

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 160.5-163°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

5

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

10 Schmelzpunkt: 160-162°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

15 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

20 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 176-178°C

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

30

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_F-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril

20 durchgeführt)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

25 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 513, 515 [M-H]⁻

30 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 513, 515 [M-H]⁻

5

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

10 R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 529, 531 [M+H]⁺

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

15 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

20 (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

25

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

30 R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril

5 durchgeführt)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

10 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 183-186°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

15 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester)

20 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 487, 489 [M-H]⁻

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril

25 durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-

30 (carboxymethyl)-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(Nebenprodukt bei der Herstellung von 3(25))

Schmelzpunkt: 187-190°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479, 481 [M+H]⁺

- 5 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 229-232°C

- 10 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 473, 475 [M-H]⁻

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-ox -morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- 15 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 195-196°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

- 20 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

- 25 Schmelzpunkt: 184°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545, 547 [M+H]⁺

- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- 30

Schmelzpunkt: 202-205°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 182°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545, 547 [M+H]⁺

Beispiel 4

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

Zu 650 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin und 1.10 g (S)-(2-Hydroxy-propylamino)-essigsäure-tert.butylester in 15 ml Acetonitril werden 0.25 ml Diisopropylethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 50°C gerührt. Da keine Umsetzung erkennbar ist, wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit 20 ml N,N-Dimethylformamid versetzt und acht Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Temperatur auf 80°C erhöht. Nach weiteren acht Stunden ist die Umsetzung vollständig. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel chromatographiert. Man erhält das gewünschte Produkt als weißen Feststoff.

Ausbeute: 410 mg (51 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 559, 561 [M-H]⁻

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 130°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 559, 561 [M-H]⁻

- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)
R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

- 15 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 547, 549 [M-H]⁻

- (4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)
20 R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (EI): m/z = 524 [M]⁺

- (5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)
25 R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 9:1:0.1)

- 30 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-ethyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

5 R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 603, 605 [M+H]⁺

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

20 R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 9:1)

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

25 R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester)

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

30 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

10 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

15 R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-chinazolin

20 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester)

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy))-chinazolin

25 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester)

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30 R_f -Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575, 577 [M+H]⁺

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

5 R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester)

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

10 R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester)

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

15 R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Essigester)

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Essigester)

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

25 R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 547, 549 [M-H]⁻

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-ethyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 563, 565 [M+H]⁺

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

5 R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535, 537 [M+H]⁺

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

10

(Liegt als Gemisch mit bereits cyclisierter Substanz vor)

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 521, 523 [M+H]⁺

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

15

(Liegt als Gemisch mit bereits cyclisierter Substanz vor)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 589, 591 [M-H]⁻

25

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f -Wert: 0.16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

30

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 15:1)

5

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

15

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

20

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

25 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

30

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

35

(10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

5 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

10

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-methoxy-chinazolin

15 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydropyran-3-yloxy)-chinazolin

20 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-
25 chinazolin

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydropyran-4-ylmethoxy)-
chinazolin

30

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-
chinazolin

75

- 67 -

- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7- (tetrahydrofuran-3-yloxy) - chinazolin
- 5 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [4- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -butyloxy] -7- (tetrahydrofuran-3-yloxy) - chinazolin
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7- (tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) - chinazolin
- 10
- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7- (tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) - chinazolin
- 15
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [4- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -butyloxy] -7- (tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) - chinazolin
- 20
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6- (tetrahydrofuran-3-yloxy) - chinazolin
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6- (tetrahydropyran-3-yloxy) - chinazolin
- 25
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6- (tetrahydropyran-4-yloxy) - chinazolin
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6- (tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) - chinazolin
- 30
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- [2- (6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6- (tetrahydropyran-4-ylmethoxy) - chinazolin
- 35

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

5

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

10 (32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

15 (33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin

20 (34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin

25 (35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin

Beispiel 5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

30 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
35 Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>

230,0 mg

Herstellung:

- 5 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer
10 geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

- 15 Kerngewicht: 230 mg
Stempel: 9 mm, gewölbt

- Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus
20 Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.
Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 6

- 25 Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

- | | | |
|----|---------------------|---------------|
| 30 | Wirksubstanz | 100,0 mg |
| | Milchzucker | 80,0 mg |
| | Maisstärke | 34,0 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 4,0 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
| 35 | | 220,0 mg |

Herstellungsverfahren:

- Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig
- 5 befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.
- 10 Tablettengewicht: 220 mg
- Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 7

15

Tabletten mit 150 mg WirksubstanzZusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
25	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Herstellung:

- 30 Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.
- Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe
- 35 Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 8

5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

	Wirkstoff		150,0 mg
10	Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
	Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
		ca.	420,0 mg

5 Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

20 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

25 Beispiel 9

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

30	Wirkstoff	150,0 mg
	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	P lyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2 000,0 mg

35

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

5

Beispiel 10Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

10 100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
15 Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

20

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie

25 Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

30 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

35

Zusammensetzung:

- 73 -

Wirkstoff	10,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

5 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

10

Beispiel 12Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz5 Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

20 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

25

Beispiel 13Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

30 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

35

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

- 5 Kapselgewicht: 70,0 mg
Kapselgröße: 3

Beispiel 14

10 Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

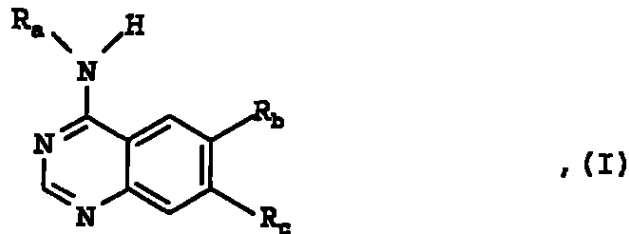
	Wirksubstanz	2,500 mg
15	Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
	1N-Salzsäure q.s.	
	Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

Herstellung:

- 20 Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird
25 filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.
Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

5 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

10 R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

15 R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

20 einer der Reste R_3 oder R_4 eine $R_5-(CH_2)_n-O$ -Gruppe und der andere der Reste R_3 oder R_4 eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

25 R_5 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

30 eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ Gruppe, in der

- 76 -

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

der eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_1 eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

einer der Reste R_5 oder R_6 eine R_3 -(CH_2)_n-O-Gruppe und der andere der Reste R_5 oder R_6 eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-,
5 Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

10 R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der
5

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

20 oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

25 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
35 4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl) amino] -6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutylloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylloxy-chinazolin,

25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

20 ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

25 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

30 R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Ethinylgruppe und

R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

35 einer der Reste R_b oder R_c eine R₃-(CH₂)_n-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclo-

5 pentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-,
Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-,
Tetrahydropyran-3-yloxy-, tetrahydropyran-4-yloxy-,
Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,
wobei

R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe,

10 eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl-
gruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der

R_4 eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

15 oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte
2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

20 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-
methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

30 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-
N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydr-
furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-
chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-mor-
15 pholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

20 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in
der

R₁ eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂
25 substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und
R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

30 einer der Reste R₃ oder R₄ eine R₃-(CH₂)_n-O-Gruppe und der andere
der Reste R₃ oder R₄ eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopen-
tyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclo-
pentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-
yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy-
35 oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

R₃ eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

5 m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-cyclopentyloxy-
10 7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,
4-[(3-Brom-phenyl) amino] -6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
15 4-[(3-Brom-phenyl) amino] -6-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
4-[(3-Brom-phenyl) amino] -6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
20 4-[(3-Brom-phenyl) amino] -6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

25 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

30 ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

35 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_1 eine 1-Phenylethyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R_2 eine R_3 -(CH₂)_m-O-Gruppe, in der

5

R_3 eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte
2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und
m die Zahl 2 oder 3 darstellen,

10 und R_4 eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-,
Cyclopropylmethoxy, Tetrahydrofuran-3-ylloxy- oder
Tetrahydrofuranylmethoxygruppe mit der Maßgabe bedeuten, dass
die Verbindungen

15 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
25 morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amin]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

10

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

15 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

20 R_b eine Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuranyl-methoxygruppe und

R_c eine $R_d-(CH_2)_m-O$ -Gruppe, in der

25

R_d eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und
m die Zahl 2 darstellen,

30 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

10 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-
20 chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

25 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-china-
30 zolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy]-
35 chinazolin,

(7) 4-[(3-Brom-phenyl)amin]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

(8) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von

benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zur Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und Haut geeignet ist.

5

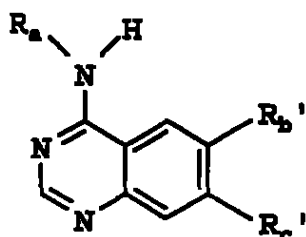
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

15

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

20 in der

R_A wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist, einer der Reste R_b' oder R_c' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und

25 der andere der Reste R_b' oder R_c' eine Z₁-(CH₂)_n-O-Gruppe darstellt, in der

m wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist und Z₁ eine Austrittsgruppe bedeutet,

30

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

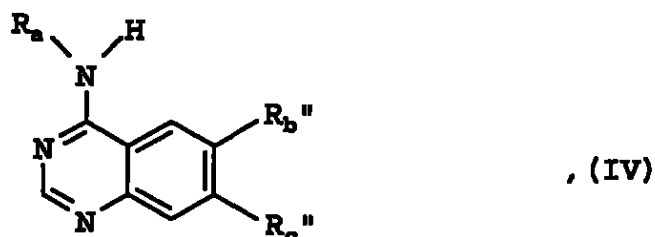


in der

- 5 R_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder

b) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

10



in der

- R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist, einer der Reste R_b'' oder R_c'' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und der andere der Reste R_b'' oder R_c'' eine $R_3'-(CH_2)_m-O$ -Gruppe darstellt, in der

- 20 m wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist und R_3' eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ Gruppe bedeutet, in der

- 25 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

cyclisiert wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

- 5 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

- eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre
10 physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09532

59

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/94 C07D405/12 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/517
A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 13354 A (ZENECA) 2 April 1998 (1998-04-02) claims	1,8-12
A	WO 97 32856 A (ZENECA) 12 September 1997 (1997-09-12) claims	1,8-12
A	WO 97 30035 A (ZENECA) 21 August 1997 (1997-08-21) claims; example 34	1,8-12
A	WO 96 33980 A (ZENECA) 31 October 1996 (1996-10-31) claims	1,8-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2001

Date of mailing of the international search report

14/12/2001

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09532

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 22596 A (ZENECA) 26 June 1997 (1997-06-26) claims	1,8-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09532

60

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9813354	A	02-04-1998	AU 729968 B2 AU 4561397 A BR 9711302 A CN 1231662 A CZ 9901039 A3 EP 0929530 A1 WO 9813354 A1 JP 2001500891 T NO 991422 A PL 332385 A1 SK 38999 A3 TR 9900674 T2 HU 9902850 A2	15-02-2001 17-04-1998 17-08-1999 13-10-1999 16-06-1999 21-07-1999 02-04-1998 23-01-2001 24-03-1999 13-09-1999 08-10-1999 21-07-1999 28-04-2000
WO 9732856	A	12-09-1997	AU 719327 B2 AU 1866497 A CA 2244897 A1 CN 1212684 A EP 0885198 A1 WO 9732856 A1 JP 2000517291 T NO 984085 A US 6291455 B1 ZA 9701747 A	04-05-2000 22-09-1997 12-09-1997 31-03-1999 23-12-1998 12-09-1997 26-12-2000 04-09-1998 18-09-2001 27-08-1998
WO 9730035	A	21-08-1997	AU 719434 B2 AU 1729097 A BR 9707495 A CA 2242425 A1 CN 1211239 A CZ 9802535 A3 EP 0880508 A1 WO 9730035 A1 HU 9901155 A2 JP 2000504714 T NO 983687 A PL 328310 A1 SK 108798 A3 TR 9801530 T2 US 6184225 B1	11-05-2000 02-09-1997 27-07-1999 21-08-1997 17-03-1999 11-11-1998 02-12-1998 21-08-1997 28-07-1999 18-04-2000 13-08-1998 18-01-1999 11-01-1999 23-11-1998 06-02-2001
WO 9633980	A	31-10-1996	AT 198329 T AU 699163 B2 AU 5343396 A BG 62730 B1 BG 102052 A BR 9608082 A CA 2215732 A1 CN 1182421 A CZ 9703396 A3 DE 69611361 D1 DE 69611361 T2 DK 823900 T3 EE 9700252 A EP 0823900 A1 ES 2153098 T3 WO 9633980 A1 HR 960204 A1	15-01-2001 26-11-1998 18-11-1996 30-06-2000 31-08-1998 26-01-1999 31-10-1996 20-05-1998 18-02-1998 01-02-2001 26-04-2001 02-04-2001 15-04-1998 18-02-1998 16-02-2001 31-10-1996 31-08-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633980	A	HU 9802839 A2	29-03-1999
		JP 3040486 B2	15-05-2000
		JP 11504033 T	06-04-1999
		NO 974940 A	24-10-1997
		NZ 305444 A	29-03-1999
		PL 323066 A1	02-03-1998
		PT 823900 T	30-04-2001
		SI 823900 T1	30-06-2001
		SK 145497 A3	04-02-1998
		TW 436486 B	28-05-2001
		US 5770599 A	23-06-1998
		ZA 9603358 A	28-10-1996
WO 9722596	A	26-06-1997	
		AT 203524 T	15-08-2001
		AU 712370 B2	04-11-1999
		AU 1106197 A	14-07-1997
		BR 9612043 A	28-12-1999
		CZ 9801882 A3	16-09-1998
		DE 69614147 D1	30-08-2001
		DK 873319 T3	22-10-2001
		EP 0873319 A1	28-10-1998
		WO 9722596 A1	26-06-1997
		HU 9901243 A2	30-08-1999
		JP 2000515114 T	14-11-2000
		NO 982784 A	17-08-1998
		PL 327310 A1	07-12-1998
		SK 82898 A3	04-11-1998
		TR 9801115 T2	21-08-1998
		TW 411274 B	11-11-2000
		US 6071921 A	06-06-2000
		US 6258951 B1	10-07-2001
		US 5962458 A	05-10-1999
		ZA 9610597 A	18-06-1997

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/94 C07D405/12 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/517
A61P35/00

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 98 13354 A (ZENECA) 2. April 1998 (1998-04-02) Ansprüche	1,8-12
A	WO 97 32856 A (ZENECA) 12. September 1997 (1997-09-12) Ansprüche	1,8-12
A	WO 97 30035 A (ZENECA) 21. August 1997 (1997-08-21) Ansprüche; Beispiel 34	1,8-12
A	WO 96 33980 A (ZENECA) 31. Oktober 1996 (1996-10-31) Ansprüche	1,8-12
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Dezember 2001

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

14/12/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Francois, J

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 97 22596 A (ZENEC A) 26. Juni 1997 (1997-06-26) Ansprüche	1,8-12

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9813354 · · A	02-04-1998	AU 729968 B2	15-02-2001
		AU 4561397 A	17-04-1998
		BR 9711302 A	17-08-1999
		CN 1231662 A	13-10-1999
		CZ 9901039 A3	16-06-1999
		EP 0929530 A1	21-07-1999
		WO 9813354 A1	02-04-1998
		JP 2001500891 T	23-01-2001
		NO 991422 A ·	24-03-1999
		PL 332385 A1	13-09-1999
		SK 38999 A3	08-10-1999
		TR 9900674 T2	21-07-1999
		HU 9902850 A2	28-04-2000
WO 9732856	A 12-09-1997	AU 719327 B2	04-05-2000
		AU 1866497 A	22-09-1997
		CA 2244897 A1	12-09-1997
		CN 1212684 A	31-03-1999
		EP 0885198 A1	23-12-1998
		WO 9732856 A1	12-09-1997
		JP 2000517291 T	26-12-2000
		NO 984085 A	04-09-1998
		US 6291455 B1	18-09-2001
		ZA 9701747 A	27-08-1998
WO 9730035	A 21-08-1997	AU 719434 B2	11-05-2000
		AU 1729097 A	02-09-1997
		BR 9707495 A	27-07-1999
		CA 2242425 A1	21-08-1997
		CN 1211239 A	17-03-1999
		CZ 9802535 A3	11-11-1998
		EP 0880508 A1	02-12-1998
		WO 9730035 A1	21-08-1997
		HU 9901155 A2	28-07-1999
		JP 2000504714 T	18-04-2000
		NO 983687 A	13-08-1998
		PL 328310 A1	18-01-1999
		SK 108798 A3	11-01-1999
		TR 9801530 T2	23-11-1998
		US 6184225 B1	06-02-2001
WO 9633980	A 31-10-1996	AT 198329 T	15-01-2001
		AU 699163 B2	26-11-1998
		AU 5343396 A	18-11-1996
		BG 62730 B1	30-06-2000
		BG 102052 A	31-08-1998
		BR 9608082 A	26-01-1999
		CA 2215732 A1	31-10-1996
		CN 1182421 A	20-05-1998
		CZ 9703396 A3	18-02-1998
		DE 69611361 D1	01-02-2001
		DE 69611361 T2	26-04-2001
		DK 823900 T3	02-04-2001
		EE 9700252 A	15-04-1998
		EP 0823900 A1	18-02-1998
		ES 2153098 T3	16-02-2001
		WO 9633980 A1	31-10-1996
		HR 960204 A1	31-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Patentnummer und Abkürzungen

PCT/EP 01/09532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9633980 A		HU 9802839 A2	29-03-1999
		JP 3040486 B2	15-05-2000
		JP 11504033 T	06-04-1999
		NO 974940 A	24-10-1997
		NZ 305444 A	29-03-1999
		PL 323066 A1	02-03-1998
		PT 823900 T	30-04-2001
		SI 823900 T1	30-06-2001
		SK 145497 A3	04-02-1998
		TW 436486 B	28-05-2001
		US 5770599 A	23-06-1998
		ZA 9603358 A	28-10-1996
WO 9722596 A	26-06-1997	AT 203524 T	15-08-2001
		AU 712370 B2	04-11-1999
		AU 1106197 A	14-07-1997
		BR 9612043 A	28-12-1999
		CZ 9801882 A3	16-09-1998
		DE 69614147 D1	30-08-2001
		DK 873319 T3	22-10-2001
		EP 0873319 A1	28-10-1998
		WO 9722596 A1	26-06-1997
		HU 9901243 A2	30-08-1999
		JP 2000515114 T	14-11-2000
		NO 982784 A	17-08-1998
		PL 327310 A1	07-12-1998
		SK 82898 A3	04-11-1998
		TR 9801115 T2	21-08-1998
		TW 411274 B	11-11-2000
		US 6071921 A	06-06-2000
		US 6258951 B1	10-07-2001
		US 5962458 A	05-10-1999
		ZA 9610597 A	18-06-1997

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmelder auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmelders und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 5/1304

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

55216 Ingelheim/Rhein
DE
☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder
Telefonnr.:
07351-54-7592Telefaxnr.:
07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):
DESitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HIMMELSBACH, Frank
Ahornweg 16
D-88441 Mittelbiberach

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat):
DESitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsbau angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) LANGKOPF, Elke Schloß 3 D-88447 Warthausen	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) JUNG, Birgit Mühlstraße 23 D-55270 Schwabenheim	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) BLECH, Stefan Müllerweg 9 D-88447 Warthausen	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) SOLCA, Flavio Fimbingergasse 1/9 A-1230 Wien	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat): CH	Sitz oder Wohnsitz (Staat): AT
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA** OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)*

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexiko |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mosambik |
| ☒ AL Albanien | ☒ HR Kroatien | ☒ NO Norwegen |
| ☒ AM Armenien | ☒ HU Ungarn | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AT Österreich | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AU Australien | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Aserbaidschan | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ BA Bosnien-Herzegovina | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ CA Kanada | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LU Luxemburg | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Letland | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MA Marokko | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republik Moldau | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MG Madagaskar | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ VN Vietnam |
| ☒ EE Estland | ☒ MN Mongolei | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ ES Spanien | ☒ MW Malawi | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ FI Finnland | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgien | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- ☒ **PH** Philippinen ☐ ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐ ☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung hinsichtlich der Gebühren muß laut Anmelderamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht, in diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." (Nummer des Feldes umgeben) und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:

- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsbogen" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.
- (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.
- (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.
- (iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.
- (v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat," oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Abkürzzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.
- (vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.
- (vii) Wenn in Feld Nr. VI die frühere Anmeldung eine ARIPO Anmeldung ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und geben, unter Angabe der Nummer der Zeile, in der die die frühere Anmeldung betreffenden Angaben gemacht sind, mindestens einen Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder ein Mitglied der Welthandelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedsstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für den/das die frühere Anmeldung erfolgte.

2. Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erklärung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.

3. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungsamt die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit" und geben im folgenden die entsprechende Erklärung ab.

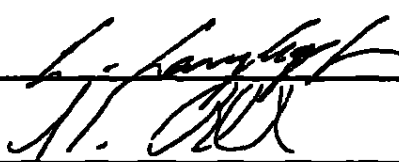
Fortsetzung von Feld III:

Unterschrift

Dr. Frank Himmelsbach



Dr. Elke Langkopf



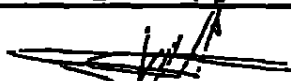
Dr. Birgit Jung



Dr. Stefan Blech



Dr. Flavio Solca



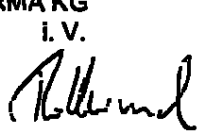
Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 26/08/2000	100 42 058.3	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übersmitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht wurden ist/ist), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist).

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE	
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweitwahlscheitende-Cadre kann benutzt werden):	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):
ISA/	Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 5	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 74	2. ☐ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 20	3. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : -	5. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: (1)
Sequenzprotokollteil der Beschreibung :	6. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 100	7. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	8. ☐ Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):
	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS	
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG p.a. i. V.   Dr. Mahlbacher Dr. Rothmel	

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA/	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP01/09532

68

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

EINGEGANGEN

To:		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
55216 Ingelheim/Rhein		
ALLEMAGNE		
Eingang B Patente		
15. März 2002		
SB	gesehen	erledigt
RO		

Date of mailing (day/month/year) 07 March 2002 (07.03.02)	19. März 2002	Erled.	
Applicant's or agent's file reference 5/1304		IMPORTANT NOTICE	
International application No. PCT/EP01/09532	International filing date (day/month/year) 18 August 2001 (18.08.01)	Priority date (day/month/year) 26 August 2000 (26.08.00)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:
KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 07 March 2002 (07.03.02) under No. WO 02/18351

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 18 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 18-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and the PCT Applicant's Guide, Volume II.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

Eingang 8 Patente

19. April 2002

PATENT COOPERATION TREATY

EINGEGANGEN

23. April 2002

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

Erled.

To:

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year)

09 April 2002 (09.04.02)

Applicant's or agent's file reference

5/1304

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP01/09532

International filing date (day/month/year)

18 August 2001 (18.08.01)

Priority date (day/month/year)

26 August 2000 (26.08.00)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR

National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,

ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

MK, MW, MX, MZ, PH, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Carine SEVILLANO

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ _____

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5/1304	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/09532	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 26/08/2000	
Bezeichnung der Erfindung "Bicyclische Heterocyklen, diese Verbindungen enthaltene Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung"			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG D-55216 Ingelheim/Rhein		Telefonnr.: 07351-54-7592	
		Telefaxnr.: 07351-54-4377	
		Fernschreibnr.:	
		Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Frank HIMMELSBACH Ahornweg 16 D-88441 Mittelbiberach			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Elke LANGKOPF Schloß 3 D-88447 Warthausen			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

71

Blatt Nr. ...2...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/09532

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Birgit JUNG
Mühlstraße 23
D-55270 Schwabenheim

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Stefan BLECH
Müllerweg 9
D-88447 Warthausen

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Flavio SOLCA
Fimbingergasse 1/9
A-1230 Wien

Staatsangehörigkeit (Staat):

CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter
und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

D-55216 Ingelheim/Rhein

Telefonnr.:

07351-54-7592

Telefaxnr.:

07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsur. des Anwalts beim Amt

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19
(ggf. zusammen mit Begleitschreiben)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch :

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:			Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
			erhalten	nicht erhalten
1. Übersetzung der internationalen Anmeldung	:	Blätter	☐	☐
2. Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter	☐	☐
3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
5. Begleitschreiben	:	Blätter	☐	☐
6. Sonstige (einzeln aufführen)	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht | 6. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierter Form |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7. ☐ sonstige (einzeln aufführen): |
| 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

ppa.

Dr. Mahlbacher

i.v.

Dr. Rothermel

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:	
2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:	
3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.	☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.	
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.	

Vom Internationalen Büro auszufüllen

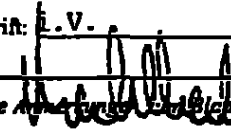
Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 01/09532	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	5/1304	
Anmelder		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren		
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung 1530,00 P 2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.) 159,00 H 3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein 1689,00 € INSGESAMT		
Zahlungsart		
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten) ☐ Barzahlung		
☐ Scheck ☐ Gebührenmarken		
☐ Postanweisung ☐ Kupons		
☐ Bankwechsel ☐ Sonstige (einzeln angeben):		
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedauern)		
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.		
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben.) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.		
IPEA/ EP		
Kontonummer: 2800.0140		
Datum: 04 February 2002		
Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH		
Unterschrift: i.V.  i.V. 		

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

EINGEGANGEN

20
16
25

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

15. März 2002

PCT

An		Erledigt	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG D-55216 Ingelheim/Rhein ALLEMAGNE		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS	
Eingang B Patente 15. März 2002		(Regel 71.1 PCT)	
3B 10	gesehen	erledigt	
Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)		13/03/2002	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5/1304		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/09532	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/2000	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.			

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

AB

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu dem maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

KENNEDY M B
Tel. (+49-89) 2399 2828



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

76

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5/1304	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 09532	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D239/94		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I ☒ Grundlage des Berichts

II ☐ Priorität

III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05/02/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09/03/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Grundlage des Berichts

1. Grundlage dieses internationalen vorläufigen Prüfungsberichts ist die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

2. Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war und wird nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung (Art. 34 (4) a) i), ii) PCT; s.a. internationaler Recherchenbericht) für:

- 2.1 Anmeldungen mit unnötigen unabhängigen Ansprüchen (im allgemeinen ist nicht mehr als ein unabhängiger Anspruch pro Kategorie erforderlich; Artikel 6 PCT)

- 2.2 nicht recherchierte Gegenstände (Artikel 17 (2) a), Regel 66.1 e) PCT)

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

3. Soweit die internationale vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III), ist folgendes anzumerken (Artikel 35 (2) und (3) b) sowie Regel 70.7 und 70.8 ii) PCT):

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den unabhängigen Ansprüchen gekennzeichnet ist, allem Anschein nach die in Artikel 33 (1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d. h. als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
D-55216 Ingelheim/Rhein
GERMANY

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

14/12/2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

5/1304

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09532

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

18/08/2001

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 18:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genéve 20.
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. Weiteres Vorgehen: Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis} bzw. 90^{ter} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

John De Bruijn

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen. Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Wie wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu nummerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu nummeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu nummerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 48.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 52.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

87

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5/1304	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/09532	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/2001
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/08/2000
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfasst insgesamt 4 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —



wie vom Anmelder vorgeschlagen



keine der Abb.



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D239/94 C07D405/12 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/517 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 13354 A (ZENECA) 2. Apr11 1998 (1998-04-02) Ansprüche	1,8-12
A	WO 97 32856 A (ZENECA) 12. September 1997 (1997-09-12) Ansprüche	1,8-12
A	WO 97 30035 A (ZENECA) 21. August 1997 (1997-08-21) Ansprüche; Beispiel 34	1,8-12
A	WO 96 33980 A (ZENECA) 31. Oktober 1996 (1996-10-31) Ansprüche	1,8-12
- / - -		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
5. Dezember 2001		14/12/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Francois, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 22596 A (ZENECA) 26. Juni 1997 (1997-06-26) Ansprüche -----	1,8-12

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

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

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

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

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09532

85

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9813354	A	02-04-1998	AU	729968 B2	15-02-2001
			AU	4561397 A	17-04-1998
			BR	9711302 A	17-08-1999
			CN	1231662 A	13-10-1999
			CZ	9901039 A3	16-06-1999
			EP	0929530 A1	21-07-1999
			WO	9813354 A1	02-04-1998
			JP	2001500891 T	23-01-2001
			NO	991422 A	24-03-1999
			PL	332385 A1	13-09-1999
			SK	38999 A3	08-10-1999
			TR	9900674 T2	21-07-1999
			HU	9902850 A2	28-04-2000
WO 9732856	A	12-09-1997	AU	719327 B2	04-05-2000
			AU	1866497 A	22-09-1997
			CA	2244897 A1	12-09-1997
			CN	1212684 A	31-03-1999
			EP	0885198 A1	23-12-1998
			WO	9732856 A1	12-09-1997
			JP	2000517291 T	26-12-2000
			NO	984085 A	04-09-1998
			US	6291455 B1	18-09-2001
			ZA	9701747 A	27-08-1998
WO 9730035	A	21-08-1997	AU	719434 B2	11-05-2000
			AU	1729097 A	02-09-1997
			BR	9707495 A	27-07-1999
			CA	2242425 A1	21-08-1997
			CN	1211239 A	17-03-1999
			CZ	9802535 A3	11-11-1998
			EP	0880508 A1	02-12-1998
			WO	9730035 A1	21-08-1997
			HU	9901155 A2	28-07-1999
			JP	2000504714 T	18-04-2000
			NO	983687 A	13-08-1998
			PL	328310 A1	18-01-1999
			SK	108798 A3	11-01-1999
			TR	9801530 T2	23-11-1998
			US	6184225 B1	06-02-2001
WO 9633980	A	31-10-1996	AT	198329 T	15-01-2001
			AU	699163 B2	26-11-1998
			AU	5343396 A	18-11-1996
			BG	62730 B1	30-06-2000
			BG	102052 A	31-08-1998
			BR	9608082 A	26-01-1999
			CA	2215732 A1	31-10-1996
			CN	1182421 A	20-05-1998
			CZ	9703396 A3	18-02-1998
			DE	69611361 D1	01-02-2001
			DE	69611361 T2	26-04-2001
			DK	823900 T3	02-04-2001
			EE	9700252 A	15-04-1998
			EP	0823900 A1	18-02-1998
			ES	2153098 T3	16-02-2001
			WO	9633980 A1	31-10-1996
			HR	960204 A1	31-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

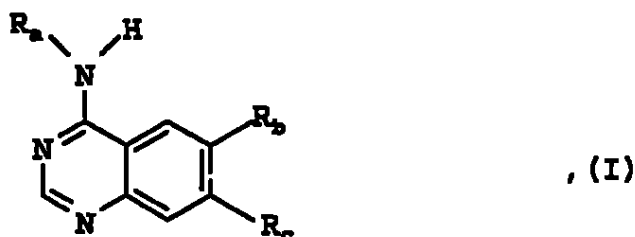
PCT/EP 01/09532

86

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9633980 A		HU 9802839 A2	29-03-1999
		JP 3040486 B2	15-05-2000
		JP 11504033 T	06-04-1999
		NO 974940 A	24-10-1997
		NZ 305444 A	29-03-1999
		PL 323066 A1	02-03-1998
		PT 823900 T	30-04-2001
		SI 823900 T1	30-06-2001
		SK 145497 A3	04-02-1998
		TW 436486 B	28-05-2001
		US 5770599 A	23-06-1998
		ZA 9603358 A	28-10-1996
WO 9722596 A	26-06-1997	AT 203524 T	15-08-2001
		AU 712370 B2	04-11-1999
		AU 1106197 A	14-07-1997
		BR 9612043 A	28-12-1999
		CZ 9801882 A3	16-09-1998
		DE 69614147 D1	30-08-2001
		DK 873319 T3	22-10-2001
		EP 0873319 A1	28-10-1998
		WO 9722596 A1	26-06-1997
		HU 9901243 A2	30-08-1999
		JP 2000515114 T	14-11-2000
		NO 982784 A	17-08-1998
		PL 327310 A1	07-12-1998
		SK 82898 A3	04-11-1998
		TR 9801115 T2	21-08-1998
		TW 411274 B	11-11-2000
		US 6071921 A	06-06-2000
		US 6258951 B1	10-07-2001
		US 5962458 A	05-10-1999
		ZA 9610597 A	18-06-1997

Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su preparación

5 Son objeto de la presente invención heterociclos bicíclicos de la fórmula general



10

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la transducción de señales inducida por tirosina-quinasa, su empleo para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias, y su preparación.

20 En la fórmula general I anterior

R_a significa un grupo bencilo ó 1-feniletilo, o un grupo fenilo sustituido con los radicales R₁ y R₂, en donde

R₁ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo, ciano o etinilo, y

25 R₂ representa un átomo de hidrógeno o flúor, uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo R₃-(CH₂)_m-O, y el otro de los radicales R_b o R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, representando

30

R_3 un grupo N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-metilamino o N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-etilamino,
 un grupo R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH sustituido en los grupos metileno con uno o dos grupos metilo o etilo, en
 5 el que
 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,
 o un grupo 2-oxo-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, y
 10 m significa el número 2, 3 ó 4,
 con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

20 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina y

25 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
 sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos, en los que
 R_a significa un grupo bencilo ó 1-feniletilo, o un grupo fenilo sustituido con los radicales R_1 y R_2 , en donde

30 R_1 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo, ciano o etinilo, y

R_2 representa un átomo de hidrógeno o flúor,
 35 uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo R_3 -(CH₂)_m-O, y el otro de los radicales R_b o R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropil-

metoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, representando

- 5 R_3 un grupo N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-metilamino o N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-etilamino, un grupo R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH sustituido en los grupos metileno con uno o dos grupos metilo o etil ; en el que
- 10 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo 2-oxo-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, y m significa el número 2, 3 ó 4,
- 15 con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-
- 20 -amino}-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,
- 25 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahidro-furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahidro-furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahidro-furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

- (R) -4- [(1-fenil-etil) amino] -6- [3- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -propiloxi] -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 5 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [2- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6-metoxi-quinazolina,
- 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [2- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 10 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [2- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [2- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [2- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 20 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- {2- [N- (2-oxo-tetrahidrofuran-4-il) -N-metil-amino] -etoxi} -6-metoxi-quinazolina,
- ✓ 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- {2- [N- (2-oxo-tetrahidrofuran-4-il) -N-metil-amino] -etoxi} -6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 25 zolina,
- 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- {2- [N- (2-oxo-tetrahidrofuran-4-il) -N-metil-amino] -etoxi} -6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [3- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -propiloxi] -6-metoxi-quinazolina,
- 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [3- (6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -propiloxi] -6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 35 4- [(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -7- [3- (6,6-dimetil-2-oxo-

-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

(R)-4-[(1-fenil-etil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

5 en particular aquellos, en los que

R_a significa un grupo 1-feniletilo, o un grupo fenilo sustituido con los radicales R₁ y R₂, en donde

R₁ representa un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo o etinilo, y

10 R₂ representa un átomo de hidrógeno o flúor,

uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo R₃-(CH₂)_m-O, y el otro de los radicales R_b o R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahydrofuran-3-
15 iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahydrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, representando

R₃ un grupo N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-metilamino, un grupo R₄-O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH sustituido en los
20 grupos metileno con uno o dos grupos metilo, en el que

R₄ representa un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo 2-oxo-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo, y

m significa el número 2, 3 ó 4,

25 con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-
30 -amino}-etoxi)-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

35 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

10

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

15

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,

20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

25

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,

30

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

35

94

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

10

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

15 (R)-4-[(1-fenil-etil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolina,

20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclobutiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

25

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinazolina,

35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 7 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
- 10 -morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina y
- 15 (R)-4-[(1-fenil-etil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina, sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

- Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos, en los que
- 20 R_a significa un grupo 1-feniletilo, o un grupo fenilo sustituido con los radicales R_1 y R_2 , en donde
- R_1 representa un átomo de flúor, cloro o bromo, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o flúor,
- uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo $R_3-(CH_2)_m-$
- 25 O, y el otro de los radicales R_b o R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahydrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, representando
- 30 R_3 un grupo N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-metilamino o un grupo 2-oxo-4-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo, y
- m significa el número 2, 3 ó 4,
- 35 con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-
-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
5 -il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-
-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-
-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
20 -morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-
furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-
35 furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentiloxi-quinazo-
lina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- (R)-4-[(1-fenil-etil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

5

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

10

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

15 (R)-4-[(1-fenil-etil) amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos, en los que

20 R_a significa un grupo 1-feniletilo, 3-bromofenilo ó 3-cloro-4-fluoro-fenilo,

R_b significa un grupo $R_3-(CH_2)_m-O$, en el que

R_3 representa un grupo 2-oxo-4-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo, y

25 m significa el número 2 ó 3,

y R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi o tetrahidrofuranilmetoxi, con la condición de que estén excluidos los compuestos

30

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

35

4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-

- il) etoxi] -7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il) -etoxi] -7-metoxi-quinazolina,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il) -etoxi] -7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
10 -morfolin-4-il) -etoxi] -7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il) -propiloxi] -7-metoxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il) -etoxi] -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il) -propiloxi] -7-ciclopentiloxi-quinazolina y
- 20 (R)-4-[(1-fenil-etil) amino] -6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfo-
lin-4-il) -propiloxi] -7-ciclopentiloxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.
- Compuestos muy particularmente preferidos de la fór-
mula general I anterior son también aquellos, en los que
- 25 R_a significa un grupo 3-cloro-4-fluoro-fenilo,
 R_b significa un grupo ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ci-
clopentilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi o tetrahidro-
furanilmetoxi,
- 30 R_c significa un grupo $R_3-(CH_2)_m-O$, en el que
 R_3 representa un grupo 2-oxo-4-morfolin-4-ilo sus-
tituido con uno o dos grupos metilo, y
 m representa el número 2,
con la condición de que estén excluidos los compuestos
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-ciclopentiloxi-7-[2-
-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) -etoxi] -quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina y

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

10 sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Como compuestos particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi]-quinazolina,

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

25 (4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina,

30 (5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina,

(6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi]-quinazolina,

35

(7) 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

(8) 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-oxo-mor-
5 folin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

(9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino] -6-[2-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi] -7-metoxi-quinazolina, 7:

10 (10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(R)-6-metil-
-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

(11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[3-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

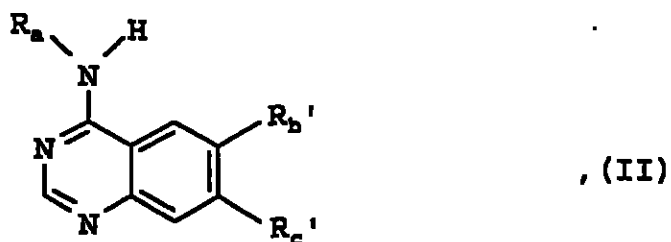
15

(12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina y

(13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-((S)-6-metil-
20 -2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, según los siguientes procedimientos:

25 a) Reacción de un compuesto de la fórmula general



30

en la que

R_a está definido como se ha mencionado al comienzo,

uno de los radicales R_b' o R_c' representa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi y

el otro de los radicales R_b' o R_c' representa un grupo

5 $Z_1-(CH_2)_m-O$, en el que

m está definido como se ha mencionado al comienzo y

Z_1 significa un grupo lábil tal como un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo tal como un átomo de cloro

o bromo, un grupo metanosulfonilo o p-tolue-

10 nosulfonilo,

con un compuesto de la fórmula general



15 en la que

R_3 está definido como se ha mencionado al comienzo.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfo-

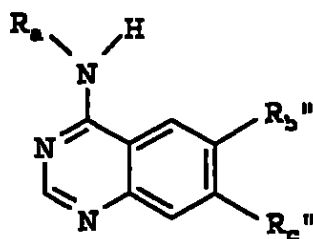
20 lano, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahydrofurano, benceno/tetrahydrofurano o dioxano, convenientemente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o

N-etil-diisopropilamina, pudiendo servir estas bases orgánicas al mismo tiempo también como disolventes, o en presencia

25 de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, convenientemente a temperaturas entre -20 y $200^\circ C$, preferiblemente a temperaturas entre 0 y $150^\circ C$.

b) Ciclación de un compuesto, eventualmente formado en la

30 mezcla de reacción, de la fórmula general



, (IV)

en la que

R_a está definido como se ha mencionado al comienzo,

uno de los radicales R_b'' o R_c'' representa un grupo metoxi,
5 ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobu-
tilmetoxi o ciclopentilmetoxi y

el otro de los radicales R_b'' o R_c'' representa un grupo

$R_3'-(CH_2)_m-O$, en el que

m está definido como se ha mencionado al comienzo y

10 R_3' significa un grupo $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ susti-
tuido en los grupos metileno con uno o dos grupos meti-
lo o etilo, en el que

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo C_{1-4} .

15 La reacción se lleva a cabo eventualmente en un di-
solvente o mezcla de disolventes tal como cloruro de metile-
no, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfo-
lano, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, ben-
ceno/tetrahidrofurano o dioxano, convenientemente en presen-
20 cia de un ácido anhídrico tal como ácido trifluoroacético,
ácido metanosulfónico o ácido sulfúrico, o en presencia de
un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de
éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo,
trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de
25 fósforo, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, N,N' -diciclo-
hexilcarbodiimida/ N -hidroxisuccinimida ó 1-hidroxibenzotriazol,
 N,N' -carbonildiimidazol o trifenilfosfina/te-
tracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y $200^\circ C$, pe-
ro preferiblemente a temperaturas entre -10 y $160^\circ C$.

30 En las reacciones precedentemente descritas, grupos
reactivos eventualmente presentes, tales como grupos
hidroxi, carboxi o imino, se pueden proteger durante la re-
acción mediante grupos protectores usuales que se separan de
nuevo después de la reacción.

35 Por ejemplo, como radical protector para un grupo
hidroxi entra en consideración el grupo trimetilsililo, ace-

tilo, benzoílo, metilo, etilo, terc-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo,

como radicales protectores para un grupo carboxi entran en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc-
5 -butilo, bencilo o tetrahidropiranilo y

como radicales protectores para un grupo imino entran en consideración el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo.

10 La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia
15 de una base de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por vía aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C.

20 La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se efectúa sin embargo, por ejemplo, por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición
25 de un ácido, tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares. La separación de
30 un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa sin embargo preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical terc-butilo o terc-butiloxycarbonilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con yodotrimetilsilano, eventual-
35 mente con empleo de un disolvente, tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o dietiléter.

105

La separación de un radical trifluoroacetilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 50°C.

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, como ya se ha mencionado al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, por ejemplo, mezclas cis/trans se pueden separar en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.

Así, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) en sus antípodas ópticos, y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en el caso que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación, como se ha mencionado antes, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa preferiblemente por separación en columna en fases quirales o por recrystalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómera o del derivado obtenidos de esta manera, por ejemplo en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras pu-

ras o de los derivados los antípodos libres por acción de
agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos particularmen-
te usuales son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tar-
tárico o ácido di-benzoiltartárico, ácido di-o-
5 toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfo-
sulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaí-
co. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración,
por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como radical acilo óptica-
mente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo,
10 (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de la fórmula I obtenidos se
pueden transformar en sus sales, en particular para la apli-
cación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compati-
bles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran
15 en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico,
ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido lác-
tico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así
20 obtenidos, en el caso de que contengan un grupo carboxi,
hidroxifosforilo, sulfo ó 5-tetrazolilo, se pueden transfor-
mar en caso deseado, a continuación, en sus sales con bases
inorgánicas u orgánicas, en particular para la aplicación
farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles. Co-
25 mo bases entran en este caso en consideración, por ejemplo,
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, arginina, ciclohe-
xilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Los compuestos de las fórmulas generales II a IV uti-
lizados como sustancias de partida son en parte conocidos
30 por la bibliografía o se obtienen según procedimientos en sí
conocidos por la bibliografía (véanse los Ejemplos I a XIV).

Como ya se ha mencionado al principio, los compuestos
de la fórmula general I de acuerdo con la invención y sus
sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas pro-
35 piedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor
sobre la transducción de señales inducida por el receptor
del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), pudiendo provo-

107

carse este efecto, por ejemplo, por una inhibición de la unión al ligando, de la dimerización del receptor o de la propia tirosina-quinasa. Además, es posible bloquear la transmisión de seña-les en componentes situados más abajo.

5 Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinaron como sigue:

La inhibición de la transmisión de señales inducida por EGF-R puede detectarse, por ejemplo, con células que ex-
presan EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación de-
penden de la estimulación por parte de EGF o TGF-alfa. En
10 este caso, se utilizó una línea de células de origen muríni-
co, dependiente de interleuquina-3 (IL-3), que fue modifica-
da genéticamente de modo que expresara el EGF-R humano fun-
cional. Por lo tanto, la proliferación de estas células de-
15 nominadas F/L-HERC puede estimularse por IL-3 murina o por
EGF (véase von Rüden, T. et al. en EMBO J. 7, 2749-2756
(1988) y Pierce, J. H. et al. en Science 239, 628-631
(1988)).

Como material de partida para las células F/L-HERC
20 servía la línea de células FDC-P₁, cuya preparación fue des-
crita por Dexter, T. M. et al. en J. Exp. Med. 152, 1036-
1047 (1980). Sin embargo, alternativamente, también se pue-
den utilizar otras células dependientes del factor de creci-
miento (véase, por ejemplo, Pierce, J. H. et al. en Science
25 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. en Cell 70, 57-67
(1992) y Alexander, W. S. et al. en EMBO J. 10, 3683-3691
(1991)). Para la expresión del ADNc de EGF-R humano (véase
Ullrich, A. et al. en Nature 309, 418-425 (1984)) se utili-
zaron retrovirus recombinantes, tal como se describe en von
30 Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988), con la dife-
rencia de que para la expresión del ADNc del EGF-R se empleó
el vector retroviral LXS_N (véase Miller, A. D. et al. en
BioTechniques 7, 980-990 (1989)), y como célula de empaque-
tamiento servía la línea GP+E86 (véase Markowitz, D. et al.
35 en J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)).

El ensayo se llevó a cabo como sigue:

Células F/L-HERc se cultivaron, a 37°C y 5% de CO₂, en medio RPMI/1640 (BioWhittaker), suplementado con suero de bovino fetal al 10% (FCS, Boehringer Mannheim), glutamina 2 mM (BioWhittaker), antibióticos convencionales y 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Para la investigación de la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se cultivaron 1,5 x 10⁴ células por cavidad en triplicados en placas de 96 pocillos en el medio anterior (200 µl), estimulándose la proliferación de las células con EGF (20 ng/ml) o IL-3 murina. Como fuente para IL-3 servían sobrenadantes del cultivo de la línea de células X63/0 mIL-3 (véase Karasuyama, H. et al. en Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Los compuestos de acuerdo con la invención se disolvieron en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron a los cultivos en diferentes diluciones, siendo la concentración máxima de DMSO de 1%. Los cultivos se incubaron durante 48 horas a 37°C.

Para la determinación de la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se midió el número de células relativo con el ensayo de proliferación de células no radiactivo Cell Titer 96TM Aqueous (Promega) en unidades D.O. El número relativo de células se calculó en porcentaje del testigo (células F/LHERc sin inhibidor) y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI₅₀). En este caso, se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto (Ejemplo n°)	Inhibición de la proliferación dependiente de EGF CI ₅₀ [nM]
1	59
1 (1)	29
1 (2)	29
2 (1)	36

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben por consiguiente la transducción de se-

ñales por parte de tirosina-quinasa tal como se mostró en el ejemplo del receptor de EGF humano y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una sobrefunción de tirosina-quinasa.

5 Estos son, por ejemplo, tumores benignos o malignos, en particular tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metastatización, así como la proliferación anormal de células endoteliales vasculares (neoangiogénesis).

Los compuestos de acuerdo con la invención son también
10 útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones que van acompañadas de una producción de mucus incrementada o alterada que es provocada por estimulación de tirosina-quinasa tales como, por ejemplo, en el caso de enfermedades inflama-
15 torias de las vías respiratorias tales como bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis o sinusitis alérgica o no alérgica, fibrosis quística, carencia de α 1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiper-
20 reactivas.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos biliares y de la vesícula biliar que van acompañadas de una actividad perturbada de las tirosina-quinasa ta-
25 les como, por ejemplo, se encuentran en el caso de alteraciones inflamatorias crónicas tales como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y úlceras en el tracto gastrointestinal, o tal como se presentan en el caso de enfermedades del tracto gastrointestinal que van acompañadas
30 de una secreción incrementada tal como la enfermedad de Ménière, adenomas secretores y síndrome de pérdida de proteínas,

además para el tratamiento de pólipos de la nariz, así como de pólipos del tracto gastrointestinal de distinta génesis
35 tales como, por ejemplo, pólipos vellosos o adenomatosos del intestino grueso, pero también de pólipos en el caso de poliposis coli familiar, en el caso de pólipos del intestino

en el marco del síndrome de Gardner, en el caso de pólipos en todo el tracto gastrointestinal en el caso del síndrome de Peutz-Jeghers, en el caso de pseudopólipos inflamatorios, en el caso de pólipos juveniles, en el caso de colitis quística profunda y en el caso de pneumatosis cistoide intestinal.

Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades renales, en particular en el caso de alteraciones quísticas tales como en el caso de riñones quísticos, para el tratamiento de quistes de riñones que pueden ser de génesis idiopática, o que se manifiestan en el marco de síndromes tales como, por ejemplo, en el caso de esclerosis tuberosa, en el caso de síndrome de von-Hippel-Lindau, en el caso de la nefronoftisis y del riñón con carcinoma medular, así como de otras enfermedades que son provocadas por una función aberrante de tirosina-quinasa tales como, por ejemplo, hiperproliferación epidermal (psoriasis), procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunológico, hiperproliferación de células hematopoyéticas, etc.

En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia de tumores en la monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos anti-tumores, por ejemplo en combinación con inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo vinblastina), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo cis-platino, ciclofosfámi- da, adriamicina), antagonistas de hormonas (por ejemplo tamoxifen), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo interferones), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, estos compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos de las vías respiratorias tales como, por ejemplo, sustancias de acción secretolítica, broncolítica y/o inhibidora de infla-

maciones. Para el tratamiento de enfermedades en la zona del tracto gastrointestinal, estos compuestos se pueden administrar asimismo solos o en combinación con sustancias que influyen sobre la motilidad o la secreción o inhibidoras de la inflamación. Estas combinaciones pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

La administración de estos compuestos solos o en combinación con otros principios activos se puede efectuar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o por vía transdermal u oral, siendo adecuadas para la inhalación, en especial, formulaciones de aerosol.

En el caso de la aplicación farmacéutica, los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan, por norma general, en el caso de vertebrados de sangre caliente, en particular en el ser humano, en dosificaciones de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente en 0,1-15 mg/kg. Para la administración, estos compuestos se incorporan en preparados galénicos usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, espraís o supositorios con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes usuales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas.

Los siguientes Ejemplos han de explicar más detalladamente la presente invención sin limitarla:

Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo I

35

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina

A 3,50 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-hidroxi-quinazolina y 6,89 ml de 1,2-dibromo-etano en 40 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 4,84 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El residuo pardo oleoso se enfría en un baño de hielo y se mezcla triturando con un poco de metanol, separándose por cristalización un sólido amarillento. El precipitado se filtra con succión, se continúa lavando con metanol frío y se seca en el desecador de vacío.

Rendimiento: 2,60 g (58% del teórico),
valor de R_f : 0,82 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 494, 496, 498 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo I, se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina (La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo como disolvente)

Valor de R_f : 0,72 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 464, 466, 468 [M-H]^-$

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^-$

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-(3-bromo-propiloxi)-quinazolina (La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo como disolvente)

Valor de R_f : 0,62 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 478, 480, 482$ $[\text{M-H}]^-$

- (4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-(3-bromo-propiloxi)-quinazolina (La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo como disolvente)

Valor de R_f : 0,74 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 478, 480, 482$ $[\text{M-H}]^-$

- 10 (5) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-quinazolina

Punto de fusión: 244°C

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 452, 454, 456$ $[\text{M+H}]^+$

- 15 (6) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(3-bromo-propiloxi)-7-metoxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con terc-butilato de potasio como base)

Valor de R_f : 0,60 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

20

- (7) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con terc-butilato de potasio como base)

Punto de fusión: 255°C

- 25 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 402, 404$ $[\text{M+H}]^+$

- (8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-hidroxi-propiloxi)-7-ciclobutiloxi-quinazolina

30 Valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 418, 420$ $[\text{M+H}]^+$

- (9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-hidroxi-propiloxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

35 Valor de R_f : 0,21 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 418, 420$ $[\text{M+H}]^+$

(10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 480, 482, 484 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,68 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 466, 468, 470 $[M+H]^+$

(12) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(3-hidroxi-propiloxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 418, 420 $[M+H]^+$

(13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(4-hidroxi-butiloxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,46 (gel de sílice, acetato de etilo)

(14) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 480, 482, 484 $[M-H]^-$

(15) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI^-): m/z = 494, 496, 498 $[M-H]^-$

(16) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-bromo-etoxi)-6-[(S)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI^-): m/z = 494, 496, 498 $[M-H]^-$

Ejemplo II

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-hidroxi-quinazolina

5 4,99 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina se suspenden en 80 ml de metanol y se mezclan con 1,80 ml de solución amoniacal acuosa concentrada. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con 500 ml de cloruro de metileno, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 4,30 g de un sólido parduzco. El producto bruto se mezcla agitando con terc-butilmetiléter, se filtra con succión, se continúa lavando con un poco de terc-butilmetil-éter y se seca en vacío a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 3,59 g (80% del teórico),
valor de R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)
20 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 388, 340 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo II, se obtienen los siguientes compuestos:

25 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-hidroxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,56 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 358, 360 [M-H]^-$

30

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-hidroxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

35 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 374, 376 [M+H]^+$

(3) 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-hidroxi-

-quinazolina

Valor de R_f : 0,54 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuos concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 396, 398 $[M+H]^+$

5

(4) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina
(La reacción se lleva a cabo con lejía de sosa en etanol como disolvente)

Valor de R_f : 0,23 (gel de sílice, acetato de etilo)

10 espectro de masas (ESI^+): m/z = 346, 348 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-hidroxi-6-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

15 Valor de R_f : 0,57 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 376, 378 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-hidroxi-6-((S)-tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

20 Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Ejemplo III

25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-
-metilcarboniloxi-quinazolina

4,03 g de 4-cloro-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina se suspenden en 70 ml de isopropanol y se mezclan con 1,95 g de 3-cloro-4-fluoro-anilina. La mezcla
30 de reacción se somete a reflujo durante dos horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, el precipitado claro resultante se filtra con succión, se continúa lavando con un poco de isopropanol y se seca al aire.

35 Rendimiento: 4,99 g (92% del teórico),
valor de R_f : 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuos concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 430, 432$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Análogamente al Ejemplo III, se obtienen los siguientes compuestos:

- 5 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,86 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 402, 404$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)
15 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 416, 418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- (3) 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metilcarboniloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,76 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)
20 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 438, 440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- ✓ (4) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-metilcarboniloxi-7-metoxi-quinazolina
25 Valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, acetato de etilo)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 388, 390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- (5) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina (El grupo acetoxi se separa ya bajo las condiciones
30 de reacción)
Valor de R_f : 0,46 (gel de sílice, acetato de etilo)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 296$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- (6) 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
35 (Se añade piridina como base auxiliar)

Valor de R_f : 0,51 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 464, 466 $[M+H]^+$

- 5 (7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-metilcarboniloxi-6-
-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 416, 418 $[M-H]^-$

10

- (8) Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-
-metilcarboniloxi-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
-quinazolina

Punto de fusión: 274-276°C

- 15 espectro de masas (ESI^+): m/z = 432, 434 $[M+H]^+$

Ejemplo IV

4-cloro-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

- 20 3,80 g de 4-hidroxi-6-ciclopentilmetoxi-7-metil-
carboniloxi-quinazolina se suspenden en 90 ml de cloruro de
tionilo y se calientan hasta ebullición bajo una atmósfera
de nitrógeno. Después de la adición de cuatro gotas de N,N-
-dimetilformamida, la mezcla de reacción se calienta a re-
25 flujo todavía durante dos horas. Después del enfriamiento
hasta la temperatura ambiente, el cloruro de tionilo en ex-
ceso se separa por destilación en el vacío de un chorro de
agua. El residuo pardo se mezcla agitando con 30 ml de to-
lueno. El disolvente se separa por destilación y quedan 4,30
30 g de un sólido gris parduzco que se hace reaccionar ulte-
riormente sin purificación adicional.

Valor de R_f : 0,89 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

- 35 Análogamente al Ejemplo IV, se obtiene los siguientes
compuestos:

(1) 4-cloro-6-ciclopropilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,84 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

5

(2) 4-cloro-6-ciclopentiloxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,69 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1) 7'

10 (3) 6-benciloxi-4-cloro-7-metilcarboniloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,77 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

(4) 6-benciloxi-4-cloro-7-ciclopentiloxi-quinazolina

15 Valor de R_f : 0,91 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

(5) 4-cloro-7-metilcarboniloxi-6-((S)-tetrahydrofuran-3-il-oxi)-quinazolina

20 Valor de R_f : 0,83 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

(6) 4-cloro-7-metilcarboniloxi-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina

25 Valor de R_f : 0,48 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Ejemplo V

30 4-hidroxi-6-ciclopentilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina

4,30 g de 4,7-dihidroxi-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina en 100 ml de piridina se calientan hasta 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión parda oscura se añaden 1,80 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a 80°C, resultando una solución completa. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte so-

bre aproximadamente 800 ml de hielo/agua. El precipitado resultante se filtra con succión y se continúa lavando a fondo con agua. El sólido gris claro se seca en el desecador de vacío.

- 5 Rendimiento: 3,82 g (77% del teórico),
valor de R_f : 0,49 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 301 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo V, se obtienen los siguientes
10 compuestos:

- (1) 4-hidroxi-6-ciclopropilmetoxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
15 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 273 [M-H]^-$

- (2) 4-hidroxi-6-ciclopentiloxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina
20 Punto de fusión: 209-212°C
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 287 [M-H]^-$

- (3) 6-benciloxi-4-hidroxi-7-metilcarboniloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 90:10:0,1)
25 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 309 [M+H]^+$

- (4) 4-hidroxi-7-metilcarboniloxi-6-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina
30 Valor de R_f : 0,62 (placa preparada de CCD de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 291 [M+H]^+$

- 35 (5) 4-hidroxi-7-metilcarboniloxi-6-[(S)-tetrahydrofuran-2-il]metoxi]-quinazolina

Valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 305 [M+H]^+$

5 Ejemplo VI

4,7-dihidroxi-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina

5,76 g de ácido 2-amino-5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxi-benzoico y 6,52 g de acetato de formamidina en 140 ml de etanol se calientan a reflujo durante aproximadamente tres horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 100 ml y se mezcla con 300 ml de hielo/agua, resultando un precipitado gris. El precipitado se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca en el desecador de vacío.

Rendimiento: 4,57 g (77% del teórico),

valor R_f : 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 259 [M-H]^-$

20 Análogamente el Ejemplo VI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4,7-dihidroxi-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 231 [M-H]^-$

(2) 4,7-dihidroxi-6-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (EI): $m/z = 246 [M]^+$

(3) 6-benciloxi-4,7-dihidroxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,44 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 267 [M-H]^-$

(4) 6-benciloxi-7-ciclopentiloxi-4-hidroxiquinazolina

Punto de fusión: 221-223°C

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 337 [M+H]⁺

- 5 (5) 4,7-dihidroxi-6-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,69 (placa preparada de CCD de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

- 10 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 247 [M-H]⁻

(6) 4,7-dihidroxi-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

- 15 Valor de R_f: 0,56 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 261 [M-H]⁻

Ejemplo VII

- 20 Ácido 2-amino-5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxibenzoico

- 6,50 g de ácido 5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxibenzoico se disuelven en 130 ml de metanol, se mezclan con 2,00 g de níquel Raney y se hidrogenan a una presión de hidrógeno de aproximadamente 3,5 kg/cm² durante aproximada-
25 mente tres horas a la temperatura ambiente hasta que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y se continúa lavando con metanol caliente. El filtrado se concentra en vacío. Queda un sólido parduzco que se hace reaccionar ulteriormente sin purifica-
30 ción adicional.

Rendimiento: 5,79 g (100% del teórico),

valor R_f: 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 250 [M-H]⁻

- 35 Análogamente al Ejemplo VII se obtienen los siguientes compuestos:

- (1) Ácido 2-amino-5-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-benzoico
Valor de R_f : 0,51 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 90:10:0,1)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 222 [M-H]^-$
- 5
- (2) Ácido 2-amino-5-ciclopentiloxi-4-hidroxi-benzoico
Valor de R_f : 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 90:10:0,1)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 238 [M-H]^-$
- 10
- (3) Ácido 2-amino-5-benciloxi-4-hidroxi-benzoico
Valor de R_f : 0,52 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 90:10:0,1)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 258 [M-H]^-$
- 15
- (4) Éster ciclopentílico de ácido 2-amino-5-benciloxi-4-ciclopentiloxi-benzoico
(La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 a base de metanol y tetrahidrofurano)
- 20 Valor de R_f : 0,84 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano = 1:1)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 396 [M+H]^+$
- (5) Ácido 2-amino-4-hidroxi-5-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-benzoico
- 25 Valor de R_f : 0,70 (placa preparada de CCD de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 238 [M-H]^-$
- 30
- (6) Ácido 2-amino-4-hidroxi-5-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-benzoico
Valor de R_f : 0,59 (placa preparada de CCD de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético =
- 35 50:50:1)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 252 [M-H]^-$

Ejemplo VIII

Ácido 5-ciclopentilmetoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico

15,37 g de ácido 4,5-metilendioxi-2-nitro-benzoico y
 5 51,84 ml de ciclopentilmetanol se disuelven en 100 ml de di-
 metilsulfóxido y se enfrían en un baño de hielo bajo una at-
 mósfera de nitrógeno. Entonces se añaden en porciones 3,90 g
 de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos
 bajo enfriamiento en un baño de hielo, después se calienta
 10 brevemente hasta 35-40°C y, a continuación, se agita todavía
 brevemente durante tres horas bajo enfriamiento en un baño
 de hielo. A continuación, se retira el baño de hielo y la
 mezcla de reacción se agita durante una noche a la tempera-
 tura ambiente. La solución de reacción pardo-rojiza oscura
 15 se vierte sobre aproximadamente 800 ml de acetona, resultan-
 do un precipitado pardo oscuro. El precipitado se filtra con
 succión, se continúa lavando con acetona, se disuelve en
 300-400 ml de agua y se ajusta a aproximadamente pH 2 con 60
 ml de ácido clorhídrico 2 N. La solución acuosa se extrae
 20 varias veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos
 se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan
 sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo del ma-
 traz oleoso, pardo oscuro, se disuelve en 800 ml de cloruro
 de metileno y se purifica sobre un paquete de gel de sílice
 25 con cloruro de metileno/metanol (9:1). Se obtiene un aceite
 pardo que se lleva a cristalización mediante mezclado con
 agitación con agua bajo enfriamiento en un baño de hielo. El
 precipitado parduzco resultante se filtra con succión, se
 continúa lavando con un poco de agua y se seca en el deseca-
 30 dor de vacío.

Rendimiento: 9,55 g (47% del teórico),
 valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, tolu-
 eno/dioxano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:10:6)
 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 280 [M-H]⁻

35 Análogamente al Ejemplo VIII se obtienen los siguien-
 tes compuestos:

- (1) Ácido 5-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico
 Valor de R_f : 0,61 (gel de sílice, tolueno/dioxano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:10:6)
 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 252 [M-H]^-$
- 5
- (2) Ácido 5-ciclopentiloxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico
 Valor de R_f : 0,62 (gel de sílice, tolueno/dioxano/etanol/ácido acético glacial = 90:10:10:6) 7
 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 266 [M-H]^-$
- 10
- (3) Ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico
 Punto de fusión: 176-178°C
 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 288 [M-H]^-$
- 15
- (4) Ácido 4-hidroxi-2-nitro-5-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzoico
 Valor de R_f : 0,58 (placa preparada de CCD de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
 20 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 268 [M-H]^-$
- (5) Ácido 4-hidroxi-2-nitro-5-[(S)-(tetrahydrofuran-2-il)metoxi]-benzoico
 Valor de R_f : 0,53 (placa preparada de CCD de fase inversa
 25 (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 282 [M-H]^-$

Ejemplo IX

- 30 Éster etílico de ácido (2-hidroxi-2-metil-propilamino)-
-acético

A 50,00 g de hidrocloreuro de éster glicinetílico en 100 ml de solución saturada de carbonato de potasio se añaden, bajo enfriamiento, 100,00 g de carbonato de sodio. La
 35 masa resultante se extrae varias veces con un total de aproximadamente 600 ml de dietiléter. Los extractos etéreos

reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad. Quedan 28,60 g de éster glicinetílico bruto. Éste se mezcla con 26,00 ml de óxido de isobutileno y 40 ml de etanol absoluto y se calienta durante seis hora hasta

5 90°C en una bomba Roth. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra, quedando un aceite poco viscoso.

Rendimiento: 45,80 g (73% del teórico),

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 176 [M+H]⁺

10

Ejemplo X

4-metilamino-dihidro-furan-2-ona

2,00 g de 4-(N-bencil-N-metil-amino)-dihidro-furan-2-ona en 25 ml de metanol se hidrogenan durante aproximadamente dos horas a la temperatura ambiente, en presencia de 250 mg de paladio (al 10% sobre carbón activo) a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm², hasta que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Para el tratamiento, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra

20 en vacío. Queda un aceite incoloro que se hace reaccionar inmediatamente con posterioridad sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,20 g

valor de R_f: 0,13 (gel de sílice, acetato de etilo)

25 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 116 [M+H]⁺

Ejemplo XI

4-(N-bencil-N-metil-amino)-dihidro-furan-2-ona

30 A 15,00 g de 5H-furan-2-ona en 150 ml de cloruro de metileno se añaden 23,20 ml de N-metilbencilamina. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 48 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra y se cromatografía en porciones sobre

35 una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) como agente eluyente. El producto deseado se obtiene en forma de un aceite amarillento.

Rendimiento: 19,77 g (54% del teórico),
valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, acetato de etilo)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 228 [M+Na]^+$

5 Ejemplo XII

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-hidroxi-quinazolina

A 5,60 g de 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-
10 fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina se añaden gota a gota, bajo agitación, 10 ml de ácido trifluoroacético. En este caso, la mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 40°C. Después de agitar durante 20 horas a la temperatura ambiente, se añaden de nuevo 3 ml de ácido trifluoroacético. Después de que la reacción apenas haya progresado, tampoco después de otras tres horas de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calienta hasta 50°C. Al cabo de cuatro horas, la reacción es completa y el ácido trifluoroacético en exceso se separa por destilación ampliamente en el evaporador rotatorio. El residuo se
20 mezcla con agua y se alcaliniza con solución amoniacal acuosa concentrada. El precipitado de color pardo claro resultante se filtra con succión, se continúa lavando con abundante agua y se seca en el desecador. El producto obtenido
25 contiene todavía ácido trifluoroacético.

Rendimiento: 5,82 g,
valor de R_f : 0,61 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 360, 362 [M+H]^+$

30 Análogamente al Ejemplo XII, se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-hidroxi-quinazolina

35 Valor de R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 360, 362 [M+H]^+$

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopentiloxi-6-hidroxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 374, 376 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,32 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

(4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI^-): m/z = 388, 390 $[M-H]^-$

Ejemplo XIII

6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-quinazolina

A 7,00 g de 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-hidroxi-quinazolina en 60 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 7,50 g de carbonato de potasio y 4,50 g de éster ciclobutílico de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a 80°C. Después se añaden de nuevo 2,00 g de éster ciclobutílico de ácido metanosulfónico y 3,00 g de carbonato de potasio, y la mezcla se agita a 60°C a lo largo del fin de semana. Dado que la reacción sigue siendo incompleta, se añaden de nuevo 3,50 g de éster ciclobutílico de ácido metanosulfónico y 5,00 g de carbonato de potasio. Después de otras 20 horas a 80°C, la reacción es casi completa. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se combina con 300 ml de acetato de etilo y se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se mezcla agitando con metanol, resultando un

precipitado parduzco. Éste se filtra con succión, se continúa lavando con metanol y se seca en el desecador.

Rendimiento: 5,10 g (64% del teórico),

valor de R_f : 0,69 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 448, 450 $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo XIII, se obtienen los siguientes compuestos:

10 (1) 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,72 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 448, 450 $[M-H]^-$

15

(2) 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

(Se emplea bromociclopentano)

Valor de R_f : 0,78 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

20 espectro de masas (ESI^+): m/z = 464, 466 $[M+H]^+$

Ejemplo XIV

25 Éster terc-butílico de ácido (S)-(2-hidroxi-propilamino)-acético

15,00 g de (S)-(+)-1-amino-2-propanol se disuelven en 100 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 6,97 ml de diisopropiletilamina. Después, se añaden gota a gota, en el espacio de 30 minutos y bajo enfriamiento en un baño de hielo, 5,91 ml de éster terc-butílico de ácido bromoacético. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo del matraz se disuelve en 50 ml de agua y se satura con 15 g de cloruro de sodio. La solución acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se

lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío, quedando un aceite amarillento.

Rendimiento: 7,36 g (97% del teórico),

5 valor de R_f : 0,46 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 190$ $[M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XIV, se obtienen los siguientes compuestos:

10

(1) Éster terc-butílico de ácido (R)-(2-hidroxi-propilamino)-acético

Valor de R_f : 0,46 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

15 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 190$ $[M+H]^+$

(2) Éster terc-butílico de ácido (1,1-dimetil-2-hidroxi-etil-amino)-acético

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 204$ $[M+H]^+$

20 valor de R_f : 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

Ejemplo XV

25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-metanosulfoniloxi-propiloxi)-7-ciclobutiloxi-quinazolina

El compuesto se obtiene por reacción de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-hidroxi-propiloxi)-7-ciclobutiloxi-quinazolina con cloruro de ácido metanosulfónico en cloruro de metileno en presencia de diisopropiletilamina a la temperatura ambiente.

30 Valor de R_f : 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 494, 496$ $[M-H]^-$

35 Análogamente al Ejemplo XV, se obtienen los siguientes compuestos:

- (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-metano-sulfoniloxi-propiloxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)
5 espectro de masas (ESI^-): m/z = 494, 496 $[M-H]^-$
- (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(3-metanosulfoniloxi-propiloxi)-quinazolina
Valor de R_f : 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)
10 espectro de masas (ESI^+): m/z = 496, 498 $[M+H]^+$
- (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(4-metanosulfonilo-xi-butiloxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
15 Valor de R_f : 0,76 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 90:10)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

Ejemplo XVI

20

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

- El compuesto se obtiene por hidrogenación de 6-benciloxi-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropil-etoxi-quinazolina en presencia de Pd al 10%/C en una mezcla a
25 base de cloruro de metileno, etanol y ácido clorhídrico concentrado (500:210:3,5) en un sistema de aparatos Parr.
Rendimiento: 73% del teórico
espectro de masas (ESI^+): m/z = 360, 362 $[M+H]^+$

30

Ejemplo XVII

Éster ciclopentílico de ácido 5-benciloxi-4-ciclopentiloxi-2-nitro-benzoico

- 35 El compuesto se obtiene por reacción de ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-2-nitro-benzoico con 2,2 equivalentes de

bromociclopentano en presencia de carbonato de potasio como base auxiliar en dimetilsulfóxido a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 87% del teórico

valor de R_f : 0,92 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano = 1:1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 426 [M+H]^+$

Ejemplo XVIII

10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-benciloxi-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

A una solución a base de 8,00 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-benciloxi-7-hidroxi-quinazolina (véase el documento WO 0055141 A1) y 2,42 ml de (S)-(+)-3-

15 -hidroxi-tetrahidrofurano y 7,95 g de trifenilfosfina en 160 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 5,03 ml de éster dietílico de ácido azodicarboxílico. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente y, a continuación, se concentra en el evaporador rotatorio. El
20 residuo del matraz se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (gradiente de 2:1 a 1:2) como agente eluyente.

Rendimiento: 7,34 g (73% del teórico)

punto de fusión: 165-168°C

25 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 466, 468 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XVIII, se obtienen los siguientes compuestos:

30 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-benciloxi-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 480, 482 [M+H]^+$

valor de R_f : 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 15:1)

35

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-bromo-etoxi)-6-

-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

5 Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1

10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina

250 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina y 341 mg de éster etílico de ácido (2-hidroxi-2-metil-propilamino)-acético se disuelven en 20 ml de acetonitrilo y se mezclan con 50 mg de
15 yoduro de sodio, 275 mg de carbonato de potasio y 0,70 ml de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 90 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El resi-
20 duo del matraz se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (50:50, después 0:100) como agente eluyente. Se obtiene el producto ciclado en forma de un sólido de color beige.

Rendimiento: 62 mg (23% del teórico),

25 valor de R_f : 0,29 (gel de sílice, acetato de etilo)
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 541, 543 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

30 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina

Valor de R_f : 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 513, 515 [M-H]^-$

35

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina

Punto de fusión: 212-214°C

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

- 5 (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-
-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina

Punto de fusión: 200-202°C

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

- 10 (4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(2,2-dimetil-6-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Punto de fusión: 222-224°C

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 487, 489 [M-H]⁻

15 Ejemplo 2

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-{2-
-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-
-quinazolina

- 20 300 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclo-
propilmetoxi-7-(2-bromo-etoxi)-quinazolina y 400 mg de 4-
-metilamino-dihidrofuran-2-ona en 20 ml de acetonitrilo se
mezclan con 240 mg de carbonato de potasio y 70 mg de yoduro
de sodio y se calientan a reflujo durante 24 horas. Después
25 del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de
reacción se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El
residuo del matraz se cromatografía sobre una columna de gel
de sílice con cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal
acuosa concentrada (97:3:0,05) como agente eluyente. El com-
30 puesto del enunciado se obtiene en forma de un sólido de co-
lor beige claro.

Rendimiento: 70 mg (22% del teórico),

valor de R_f: 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno/meta-
nol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)

- 35 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo 2 se obtienen los siguientes
compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-quinazolina

5 Valor de R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 90:10:0,1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{3-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-propiloxi}-7-ciclobutiloxi-quinazolina

Punto de fusión: 147,5-151°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$

15 Ejemplo 3

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

A 380 mg de 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina en 8 ml de acetonitrilo se añaden 90 µl de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente tres horas a reflujo, luego se añade de nuevo un equivalente de ácido metanosulfónico y se calienta ulteriormente a reflujo, hasta que la reacción sea completa. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío. El residuo del matraz se mezcla agitando con dietiléter y se filtra con succión. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 280 mg (85% del teórico),

35 punto de fusión: 190°C

espectro de masas (ESI^-): m/z = 485, 487 $[M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos:

- (1) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfo-
5 lin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
Punto de fusión: 193°C
espectro de masas (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺
- (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-
10 -oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (La reacción
se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)
Punto de fusión: 208°C
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 459, 461 [M-H]⁻
- 15 (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((R)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina (La re-
acción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en aceto-
nitrilo)
Valor de R_f: 0,33 (gel de sílice, acetato de etilo)
20 espectro de masas (ESI⁻): m/z = 473, 475 [M-H]⁻
- (4) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[3-((S)-6-metil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina (La reacción
se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)
25 Valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, cloruro de metileno/meta-
nol = 9:1)
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 449 [M-H]⁻
- (5) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-
30 -morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (La reacción se
lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)
Valor de R_f: 0,49 (gel de sílice, cloruro de metileno/meta-
nol/solución amoniacal acuosa concentrada = 9:1:0,1)
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 435 [M-H]⁻
- 35 (6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((R)-6-metil-2-

-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en
acetonitrilo)

Punto de fusión: 185,5-189,5°C

5 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(5,5-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina
(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en
10 acetonitrilo)

Punto de fusión: 214-216°C

espectro de masas (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

(8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((R)-6-metil-2-
15 -oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopropilmetoxi-quina-
zolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacé-
tico en acetonitrilo)

Punto de fusión: 160,5-163°C

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

20

(9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((S)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopropilmetoxi-quina-
zolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacé-
tico en acetonitrilo)

25 Punto de fusión: 160-162°C

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina (La
30 reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en ace-
tonitrilo)

Valor de R_f: 0,31 (gel de sílice, acetato de etilo)

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

35 (11) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-

-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

Punto de fusión: 176-178°C

5 espectro de masas (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(12) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetónitrilo)

Valor de R_f: 0,37 (gel de sílice, acetato de etilo)

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetónitrilo)

Valor de R_f: 0,37 (gel de sílice, acetato de etilo)

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(14) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetónitrilo)

25 Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(15) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetónitrilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

35 (16) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-

-7-[3-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

5 Valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 513, 515 [M-H]^-$

(17) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-
10 -7-[3-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

Valor de R_f : 0,67 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 513, 515 [M-H]^-$

15

(18) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

20 Valor de R_f : 0,56 (gel de sílice, acetato de etilo)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 529, 531 [M+H]^+$

✓ (19) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina (La
25 reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

Valor de R_f : 0,60 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$

30

(20) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

35 Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$

(21) 4-[(3-cloró-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-((S)-6-metil-2-

2X0

-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en
acetonitrilo)

Valor de R_f : 0,51 (gel de sílice, acetato de etilo)

5 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 543, 545 [M+H]^+$

(22) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-((R)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en
10 acetonitrilo)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 543, 545 [M+H]^+$

(23) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((S)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina (La re-
15 acción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en aceto-
nitrilo)

Punto de fusión: 183-186°C

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 475, 477 [M+H]^+$

20 (24) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(5,5-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina (La re-
acción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en aceto-
nitrilo)

Valor de R_f : 0,43 (gel de sílice, acetato de etilo)

25 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 487, 489 [M-H]^-$

(25) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (La reacción
se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

30 Punto de fusión: 212-213°C

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 461, 463 [M+H]^+$

(26) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[N-(carboxime-
til)-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino]-etoxi]-7-metoxi-quina-
35 zolina

(Producto secundario en la preparación de 3(25))

Punto de fusión: 187-190°C

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 479, 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(27) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina (La reacción
5 se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitril)
Punto de fusión: 229-232°C
espectro de masas (ESI^-): $m/z = 473, 475$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

(28) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-
10 -oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-
-quinazolina
(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en
acetonitrilo)
Punto de fusión: 195-196°C
15 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 531, 533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(29) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)-
metoxi]-quinazolina
20 (La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en
acetonitrilo)
Punto de fusión: 184°C
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 545, 547$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (30) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-((S)-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-
-quinazolina
Punto de fusión: 202-205°C
espectro de masas (ESI^+): $m/z = 531, 533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 (31) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-
metoxi]-quinazolina
Punto de fusión: 182°C
35 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 545, 547$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 4

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina

- 5 A 650 mg de 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-quinazolina y 1,10 g de éster terc-butílico de ácido (S)-(2-hidroxi-propilamino)-acético en 15 ml de acetonitrilo se añaden 0,25 ml de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. Dado
10 que no se puede reconocer ninguna reacción, la mezcla de reacción se concentra, se combina con 20 ml de N,N-dimetilformamida y se agita durante ocho horas a 60°C. A continuación, la temperatura se eleva hasta 80°C. Después de otras ocho horas, la reacción es completa. La mezcla de reacción
15 se concentra y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo como agente eluyente. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 410 mg (51% del teórico),

valor de R_f : 0,27 (gel de sílice, acetato de etilo)

- 20 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 559, 561 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo 4 se obtienen los siguientes compuestos:

- (1) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina
25

Punto de fusión: 130°C

espectro de masas (ESI^-): $m/z = 559, 561 [M-H]^-$

- 30 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con N,N-dimetilformamida)

- Valor de R_f : 0,40 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de
35 petróleo = 4:1)

- (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-{N-[(terc-butiloxi-carbonil)metil]-N-[(R)-2-hidroxi-propil]-amino}-propil-oxi)-7-metoxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con N,N-dimetilformamida)
- 5 Valor de R_f : 0,37 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 4:1)
espectro de masas (ESI^-): m/z = 547, 549 $[M-H]^-$
- (4) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(3-{N-[(terc-butiloxi-carbonil)metil]-N-[(S)-2-hidroxi-propil]-amino}-propiloxi)-7-metoxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con N,N-dimetilformamida)
- 10 Valor de R_f : 0,65 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)
15 espectro de masas (EI): m/z = 524 $[M]^+$
- (5) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxi-carbonil)metil]-N-[(S)-2-hidroxi-propil]-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina (La reacción se lleva a cabo con N,N-dimetilformamida)
- 20 Valor de R_f : 0,57 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/solución amoniaca acuosa concentrada = 9:1:0,1)
- (6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-{N-[(terc-butiloxi-carbonil)metil]-N-[(R)-2-hidroxi-propil]-amino}-propil-oxi)-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- 25 Valor de R_f : 0,31 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)
- (7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-{N-[(terc-butiloxi-carbonil)metil]-N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-amino}-propiloxi)-7-ciclobutiloxi-quinazolina
- 30 Valor de R_f : 0,29 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)
35 espectro de masas (ESI^+): m/z = 603, 605 $[M+H]^+$

- (8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(3-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-propiloxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)
5
- (9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(3-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-propiloxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
10 Valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, acetato de etilo)
- (10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
15 Valor de R_f : 0,54 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano = 9:1)
- (11) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
20 Valor de R_f : 0,66 (gel de sílice, acetato de etilo)
- (12) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
25 Valor de R_f : 0,60 (gel de sílice, acetato de etilo)
- (13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(2-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
30 Valor de R_f : 0,60 (gel de sílice, acetato de etilo)
- (14) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-(2-{N-[(terc-butiloxycarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-quinazolina
35 Valor de R_f : 0,30 (gel de sílice, acetato de etilo)

- (15) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-
-7-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-pro-
pil)-amino}-etoxi)-quinazolina
Valor de R_f : 0,30 (gel de sílice, acetato de etilo)
- 5
- (16) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-
-7-(3-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-pro-
pil)-amino}-propiloxi)-quinazolina
Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, acetato de etilo)
- 10
- (17) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-
-7-(3-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-pro-
pil)-amino}-propiloxi)-quinazolina
Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, acetato de etilo)
- 15
- (18) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{N-[(etoxicarbo-
nil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-etoxi)-7-ci-
clopentiloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,64 (gel de sílice, cloruro de metileno/meta-
20 nol = 9:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 575, 577 $[M+H]^+$
- (19) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-
-7-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-pro-
25 pil)-amino}-etoxi)-quinazolina
Valor de R_f : 0,51 (gel de sílice, acetato de etilo)
- (20) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-
-7-(2-{N-[(terc-butiloxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-pro-
30 pil)-amino}-etoxi)-quinazolina
Valor de R_f : 0,51 (gel de sílice, acetato de etilo)
- (21) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(4-{N-[(terc-butyl-
oxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-butil-
35 oxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
Valor de R_f : 0,61 (gel de sílice, acetato de etilo)

(22) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(4-{N-[(terc-butil-oxicarbonil)metil]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-amino}-butil-oxi)-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,61 (gel de sílice, acetato de etilo)

5

(23) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-{N-[(terc-butil-oxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-propil-oxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f : 0,46 (gel de sílice, acetato de etilo)

10 espectro de masas (ESI^-): $m/z = 547, 549 [M-H]^-$

(24) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-{N-[(terc-butil-oxicarbonil)metil]-N-(1,1-dimetil-2-hidroxi-propil)-amino}-propiloxi)-7-metoxi-quinazolina

15 espectro de masas (ESI^+): $m/z = 563, 565 [M+H]^+$

(25) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{N-[(terc-butil-oxicarbonil)metil]-N-((S)-2-hidroxi-propil)-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina

20 Valor de R_f : 0,66 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 535, 537 [M+H]^+$

(26) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{N-[(etoxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina

25

(Se presenta en forma de mezcla con sustancia ya ciclada)

Valor de R_f : 0,44 (gel de sílice, acetato de etilo)

espectro de masas (ESI^+): $m/z = 521, 523 [M+H]^+$

30

(27) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{N-[(etoxicarbonil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-etoxi)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

(Se presenta en forma de mezcla con sustancia ya ciclada)

35 Valor de R_f : 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

(28) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(2-{N-[(etoxicarbo-
nil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-etoxi)-7-
-[(R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 589, 591 [M-H]⁻

5

(29) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{N-[(etoxicarbo-
nil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-etoxi)-6-
-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,16 (gel de sílice, cloruro de metile-
10 no/metanol = 20:1)

(30) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{N-[(etoxicarbo-
nil)metil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-etoxi)-6-
-[(S)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

15 Valor de R_f: 0,68 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol =
15:1)

Análogamente a los Ejemplos precedentes y a otros
procedimientos conocidos por la bibliografía se pueden obte-
20 ner también los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6-metil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolina

25 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6-metil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

30

(4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((S)-6-metil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina

(5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(5,5-dimetil-2-
35 -oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina

(6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-

-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

(7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina

5

(8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

(9) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[3-((R)-6-metil-2-oxo-

10 -morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina

(10) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-7-metoxi-quinazolina

15 (11) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-metoxi-quinazolina

(12) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina

20

(13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-7-metoxi-quinazolina

(14) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6-metil-2-oxo-

25 -morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quina-zolina

(15) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidropiran-3-iloxi)-quina-

30 zolina

(16) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidropiran-4-iloxi)-quina-

35 zolina

(17) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6-metil-2-oxo-

-morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-quinazolina

(18) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6-metil-2-oxo-
5 -morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-quinazolina

(19) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
10

(20) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-
-quinazolina
15

(21) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-
-quinazolina

(22) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-
-quinazolina
20

(23) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-
-quinazolina
25

(24) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-
-quinazolina
30

(25) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6-metil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
35

(26) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6-metil-2-oxo-

-morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-quina-
zolina

(27) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6-metil-2-oxo-
5 -morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-quinazo-
lina

(28) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6-metil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-qui-
10 nazolina

(29) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6-metil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-qui-
nazolina
15

(30) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidrofuran-2-iloxi)-qui-
nazolina

(31) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-
20 -oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-
-quinazolina

(32) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(6,6-dimetil-2-
25 -oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-
-quinazolina

(33) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-
30 -quinazolina

(34) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-
-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-(tetrahidrofuran-2-ilmeto-
xi)-quinazolina
35

(35) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(6,6-dimetil-2-

-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)-quinazolina

Ejemplo 5

5

Grageas con 75 mg de sustancia activa

1 núcleo de gragea contiene:

	sustancia activa	75,0 mg
10	fosfato de calcio	93,0 mg
	almidón de maíz	35,5 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
	estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
15		230,0 mg

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina para hacer tabletas se producen comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, éstos se trituran en una máquina adecuada a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. Este granulado se prensa en una máquina para hacer tabletas para dar tabletas con la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg

troquel: 9 mm, abombado

30 Los núcleos de gragea, así producidos, se revisten con una película que en esencia consiste en hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película acabadas se pulen con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

35

Ejemplo 6

Tabletas con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 tableta contiene:

5	sustancia activa	100,0 mg
	lactosa	80,0 mg
	almidón de maíz	34,0 mg
	polivinilpirrolidona	4,0 mg
	estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
10		220,0 mg

Procedimiento de preparación:

Se mezclan sustancia activa, lactosa y almidón y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la poli-
15 vinilpirrolidona. Después del tamizado de la masa húmeda (anchura de malla, 2,0 mm) y del secado en la estufa de se-
cado con soleras a 50°C, se tamiza de nuevo (anchura de ma-
lla, 1,5 mm) y se aporta por mezcladura el agente lubrican-
te. La mezcla lista para el prensado se elabora para formar
20 tabletas.

Peso de la tableta: 220 mg
diámetro: 10 mm, biplana, con facetas por
ambas caras y entalladura de
división en una cara.

25

Ejemplo 7

Tabletas con 150 mg de sustancia activa

30 Composición:

1 tableta contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa pulverizada	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
35	ácido silícico coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>

300,0 mg

Preparación:

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de
5 maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa al
20% de la polivinilpirrolidona y se bate a través de un ta-
miz con una anchura de malla de 1,5 mm.

El granulado secado a 45°C se tritura de nuevo a tra-
vés del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de
10 estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan ta-
bletas.

Peso de la tableta: 300 mg
troquel: 10 mm, plano

15 Ejemplo 8

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

20	sustancia activa		150,0 mg
	almidón de maíz, secado	aprox.	180,0 mg
	lactosa pulverizada	aprox.	87,0 mg
	estearato de magnesio		<u>3,0 mg</u>
		aprox.	420,0 mg

25

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con las sustancias co-
adyuvantes, se hace pasar a través de un tamiz con una an-
chura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un
30 aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina du-
ra del tamaño 1.

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg
envoltura de la cápsula: cápsula de gelatina dura de
35 tamaño 1.

Ejemplo 9

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

5	sustancia activa	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de polioxietilen-sorbitán	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

10

Preparación:

Después de la fundición de la masa de supositorios, la sustancia activa se distribuye en ella homogéneamente y la masa fundida se vierte en moldes previamente enfriados.

15

Ejemplo 10Suspensión con 50 mg de sustancia activa

20 100 ml de suspensión contienen:

	sustancia activa	1,00 g
	carboximetilcelulosa-sal Na	0,10 g
	éster metílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
	éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
25	sacarosa	10,00 g
	glicerol	5,00 g
	solución de sorbitol, al 70%	20,00 g
	aroma	0,30 g
	agua destilada	hasta 100 ml

30

Preparación:

El agua destilada se calienta hasta 70°C. En ella se disuelven, con agitación, éster metílico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerol y carboximetilcelulosa-sal sódica. Se enfría hasta la temperatura ambiente y, con agitación, se añade y dispersa homogéneamente la sustancia activa. Después de la adición y la disolución

35

del azúcar, de la solución de sorbitol y del aroma, la suspensión se evacúa con agitación para la desaireación.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

5

Ejemplo 11

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

10 Composición:

sustancia activa	10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
agua bidestilada	hasta 2,0 ml

15 Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotoniza con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

20

Ejemplo 12

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

25 Composición:

sustancia activa	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
agua bidestilada	hasta 10,0 ml

30 Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se isotoniza con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

35

Ejemplo 13

Cápsulas para la inhalación de polvo con 5 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

5	sustancia activa	5,0 mg
	lactosa para fines de inhalación	<u>15,0 mg</u>
		20,0 mg

7 :

Preparación:

10 La sustancia activa se mezcla con lactosa para fines de inhalación. La mezcla se introduce en cápsulas en una máquina para formar cápsulas (peso de la cápsula vacía, aprox. 50 mg).

Peso de la cápsula: 70,0 mg

15 tamaño de la cápsula: 3

Ejemplo 14

Solución para inhalación para nebulizadores manuales con 2,5 mg de sustancia activa

1 carrera contiene:

	sustancia activa	2,500 mg
	cloruro de benzalconio	0,001 mg
25	ácido clorhídrico 1N c.s.	
	etanol/agua (50/50)	hasta 15,000 mg

Preparación:

30 La sustancia activa y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se incorpora en recipientes (cartuchos) adecuados para nebulizadores manuales.

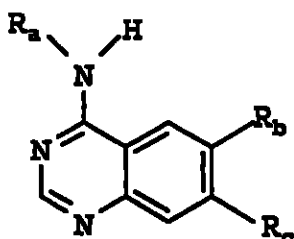
Masa de relleno del recipiente: 4,5 g.

35

REIVINDICACIONES

1.- Heterociclos bicíclicos de la fórmula general

5



, (I)

en la que

10 R_2 significa un grupo bencilo ó 1-feniletilo, o un grupo fenilo sustituido con los radicales R_1 y R_2 , en donde

R_1 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo, ciano o etinilo, y

15 R_2 representa un átomo de hidrógeno o flúor, uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo $R_3-(CH_2)_m-O$, y el otro de los radicales R_b o R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, representando

R_3 un grupo N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-metilamino o N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-etilamino,

25 un grupo $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ sustituido en los grupos metileno con uno o dos grupos metilo o etilo, en el que

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,

30 o un grupo 2-oxo-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, y m significa el número 2, 3 ó 4,

con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{N-
5 -(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-{(etoxicarbonil)metil}-
-amino}-etoxi)-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-
-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

10

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina y

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-
15 -il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

2.- Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

R_a significa un grupo bencilo ó 1-feniletilo, o un grupo fe-
20 nilo sustituido con los radicales R₁ y R₂, en donde

R₁ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo, ciano o etinilo, y

R₂ representa un átomo de hidrógeno o flúor,

25 uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo
R₃-(CH₂)_m-O, y el otro de los radicales R_b o R_c significa
un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropil-
metoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahydrofu-
ran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-il-
30 oxi, tetrahydrofuranilmetoxi o tetrahydropiranilmetoxi, re-
presentando

R₃ un grupo N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-metilamino o
N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-etilamino,

35 un grupo R₄-O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH sustituido en los
grupos metileno con uno o dos grupos metilo o etilo, en
el que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

o un grupo 2-oxo-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, y

5 m significa el número 2, 3 ó 4,

con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-quinazolina,

15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

20 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

25 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

30 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
5 -morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentiloxi-quinazo-
15 lina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentilmetoxi-qui-
nazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
25 -morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30 (R)-4-[(1-fenil-etil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfo-
lin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclobutiloxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
- 15 furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
- 20 furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30 (R)-4-[(1-fenil-etil) amino]-7-[3-(5,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

3.- Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

35 R_a significa un grupo 1-feniletilo, o un grupo fenilo sustituido con los radicales R_1 y R_2 , en donde

R_1 representa un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo o etinilo, y

R_2 representa un átomo de hidrógeno o flúor, uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo

5 $R_3-(CH_2)_m-O$, y el otro de los radicales R_b o R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, re-

10 presentando

R_3 un grupo N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-metilamino, un grupo $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ sustituido en los grupos metileno con uno o dos grupos metilo, en el que

R_4 representa un grupo alquilo C_{1-4} ,
 15 o un grupo 2-oxo-morfolin-4-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo, y

m significa el número 2, 3 ó 4,

con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

20

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-quinazolina,

25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

30

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,

35 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-(2-{N-(2-hidroxi-2-metil-prop-1-il)-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-etoxi)-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il) etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 5
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 7
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 15
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 20
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 30
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 35
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 5 (R)-4-[(1-fenil-etil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- ✓ 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-

-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina y

5

(R)-4-[(1-fenil-etil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfo-
lin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

4.- Compuestos de la fórmula general I según la rei-
10 vindicación 1, en la que

R_a significa un grupo 1-feniletilo, o un grupo fenilo susti-
tuido con los radicales R₁ y R₂, en donde

R₁ representa un átomo de flúor, cloro o bromo, y R₂
representa un átomo de hidrógeno o flúor,

15 uno de los radicales R_b o R_c significa un grupo

R₃-(CH₂)_m-O, y el otro de los radicales R_b o R_c significa
un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropil-
metoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, tetrahidrofur-
ran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-il-
20 oxi, tetrahidrofuranilmetoxi o tetrahidropiranilmetoxi, re-
presentando

R₃ un grupo N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-metilamino o
un grupo 2-oxo-4-morfolin-4-ilo sustituido con uno o
dos grupos metilo, y

25 m significa el número 2, 3 ó 4,

con la condición de que estén excluidos los siguientes com-
puestos

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-
30 -(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

35 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-
-il)-N-metil-amino]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-
-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-bromo-fenil) amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
5 -il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
20 -morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentiloxi-quinazo-
lina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahidro-
30 furan-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-7-ciclopentilmetoxi-qui-
nazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

167

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 5 (R)-4-[(1-fenil-etil) amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclobutiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinazolina,
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,
- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-

-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

5

(R)-4-[(1-fenil-etil)amino]-7-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfo-
lin-4-il)-propiloxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales. 7 :

5.- Compuestos de la fórmula general I según la rei-
vindicación 1, en la que

R_a significa un grupo 1-feniletilo, 3-bromofenilo ó 3-cloro-
-4-fluoro-fenilo,

R_b significa un grupo $R_3-(CH_2)_m-O$, en el que

R_3 representa un grupo 2-oxo-4-morfolin-4-ilo sustitui-
do con uno o dos grupos metilo, y

15

m significa el número 2 ó 3,

y R_c significa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentilo-
xi, ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi o tetrahidro-
furanilmetoxi, con la condición de que estén excluidos los

20 compuestos

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

25 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(3-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-
-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-
-il)etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

30

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,

35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclobutiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-

-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

5

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,

7

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-
10 -morfolin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina y

(R)-4-[(1-fenil-etil)amino]-6-[3-(6,6-dimetil-2-oxo-morfo-
lin-4-il)-propiloxi]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

15 6.- Compuestos de la fórmula general I según la rei-
vindicación 1, en la que

R_a significa un grupo 3-cloro-4-fluoro-fenilo,

R_b significa un grupo ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ci-
clopentilmetoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi o tetrahidro-
20 furanilmetoxi,

R_c significa un grupo $R_3-(CH_2)_m-O$, en el que

R_3 representa un grupo 2-oxo-4-morfolin-4-ilo sus-
tituido con uno o dos grupos metilo, y

m representa el número 2,

25 con la condición de que estén excluidos los compuestos

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-[2-
-(6,6-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,

30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentiloxi-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopropilmetoxi-quinazolina y

35

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(6,6-dimetil-2-oxo-
-morfolin-4-il)-etoxi]-6-ciclopentilmetoxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

7.- Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

- (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentilmetoxi-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,
5
- (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopentiloxi-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-quinazolina,
10
- (3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina,
15
- (4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclobutiloxi-6-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina,
20
- (5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-6-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina,
25
- (6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-ciclopropilmetoxi-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-N-metil-amino]-etoxi}-quinazolina,
30
- (7) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
35
- (8) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
35
- (9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
35
- (10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-((R)-6-metil-

-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

(11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[3-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

5

(12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina y

(13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-
10 -2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

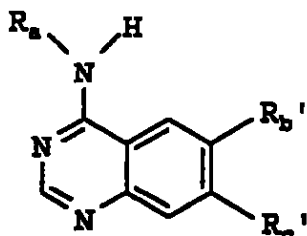
8.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

15 9.- Medicamento que contiene un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 8, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

20 10.- Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, para el tratamiento de pólipos, de enfermedades del tracto gastrointestinal, de los
25 conductos biliares y la vesícula biliar, así como de los riñones y la piel.

11.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según las reivindicaciones 1 a
30 8 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

12.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque
35 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



, (II)

en la que

R_a está definido como se ha mencionado en las reivindi-
5 caciones 1 a 7,

uno de los radicales R_b' o R_c' representa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi y

el otro de los radicales R_b' o R_c' representa un grupo
10 $Z_1-(CH_2)_m-O$, en el que

m está definido como se ha mencionado en las reivindi-
caciones 1 a 7 y

Z_1 significa un grupo lábil,
con un compuesto de la fórmula general

15

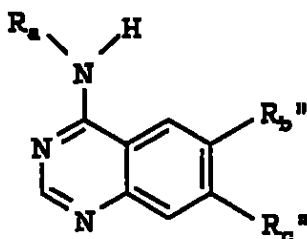


en la que

R_3 está definido como se ha mencionado en las reivindica-
20 ciones 1 a 7, o

b) se cicla un compuesto, eventualmente formado en la mezcla
de reacción, de la fórmula general

25



, (IV)

en la que

R_a está definido como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 7,

uno de los radicales R_b " o R_c " representa un grupo metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutylmetoxi o ciclopentylmetoxi y

el otro de los radicales R_b " o R_c " representa un grupo $R_3'-(CH_2)_m-O$, en el que

m está definido como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 7 y

R_3' significa un grupo $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ sustituido en los grupos metileno con uno o dos grupos metilo o etilo, en el que

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y,

en caso necesario, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la administración farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

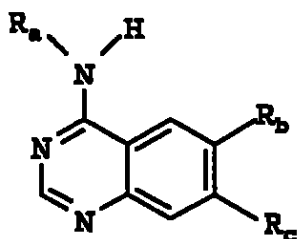
25

30

35

RESUMEN

La presente invención se refiere a heterociclos bicíclicos de la fórmula general



, (I)

10

en la que

R_a a R_c están definidos como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 7, a sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la transducción de señales inducida por tirosina-quinasa, a su empleo para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias, y a su preparación.



125

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03008749 00000000
Fecha (HND): 2003-02-05 16:40:29
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 175

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 6,762
FECHA : FEBRERO 3 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3136956	03/02/2003	27,709,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 10903-841-006-3

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(<)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(<)
Descripción de la invención.		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA	(X)	INCOMPLETA	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA
	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()

Firma Responsable:

Eduar Navarro
05-02-2003

Fecha