Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-107581

54. **TÍTULO** A-C fenilaminol-Quinazolinas / Quinolinas como inhibidoras de la tirosin Quinasa

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/517

71. **SOLICITANTE** Boehringer Ingelheim Pharma Gmbh y Co. KG

DOMICILIO Ingelheim. República federal de Alemania

74. **APODERADO** Emilio Ferrero cc. 408.019 de Usaquen

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04107581 00000000 Folios: 506
Fecha (AMD): 2004-10-26 17:33:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0020 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 GMBH & CO. KG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania

Domicilio: Ingelheim,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
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

2. **Birgit JUNG**
Schossäcker 9,
88471 Laupheim,
República Federal de Alemania

3. **Flavio SOLCA**
Gessigasse 10/6,
A-1230 Wien
Austria

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03062 Fecha: 25 de Marzo de 2003
Publicación Internacional No. WO 03/082290 A1 Fecha: 9 de Octubre de 2003

6 Título (54)

4-(N-FENILAMINO)-QUINAZOLINAS/QUINOLINAS COMO INHIBIDORAS DE LA TIROSIN QUINASA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/517

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	30 de Marzo de 2002	102 14 412.5
DE	13 de Julio de 2002	102 31 711.9

9 Comprobante de pago No.: 04-83.600 **Fecha:** 25 de octubre de 2004

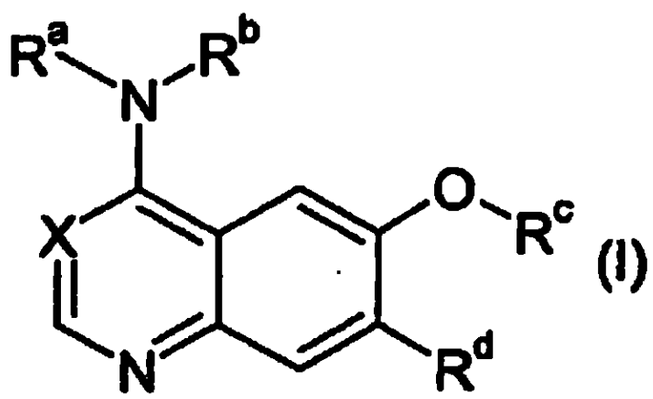
10

An xos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [x] 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.
- [x] 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 CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

13936
0569

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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, o 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, nombres de dominio, 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,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the *first as principal* and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case; and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

NOTARIO

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ

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.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March

en/in Ingelheim

por/by

Firma / Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COMO NOTARIO ... DE BOEHRINGER INGELHEIM ... FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL ... QUE HE TENIDO ...

21 OCT 2004

JUAN MANUEL ... NOTARIO

UR.Nr. 571/2003

4

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de 1. Heinz-Gerd Käs y 2. Michael Kompter es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania, que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo da fe.
Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 MARZO 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, a company currently existing and organized under the laws of Germany, that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

...e Notary Public
(Signature-seal)

Landgericht 15 Mainz

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 OCT 2004
JUAN MANUEL ... NOTARIO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

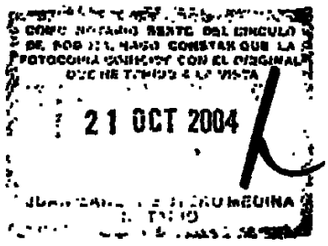
5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 269/2003
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:

KOSTENRECHNUNG:
Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: EUR 20.000,00
JVKostO v.26.7.57
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin


21 OCT 2004

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
21 OCT 2003

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER

6

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz — 6. el 24.03.03
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 269/2003
9. Sello — 10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

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

Bogotá, 7 de abril 2003

21 OCT 2004

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Luz Arriaga de
Herber
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 09 ABR 2002

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES E.

CUYA FIRMA AP
DOCUMENTO D
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO

21 OCT 2004

CAVELIER
AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Frank HIMMELSBACH
2. Birgit JUNG
3. Flavio SOLCA

domiciliado(s) en

1. Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach / Alemania

2. Schossaecker 9, 88471 Laupheim / Alemania

3. Gesslgasse 10/6, 1230 Wien / Austria

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: 4-(N-Fenilamino)-Quinazolinas) Quindinas como inhibidoras de tirosin quinasa

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Frank HIMMELSBACH
2. Birigt JUNG
3. Flavio SOLCA

of

1. Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach / Germany

2. Schossaecker 9, 88471 Laupheim / Germany

3. Gesslgasse 10/6, 1230 Wien / Austria

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"4-(N-Phenylamino)-Quinazolines / Quinolines as tyrosine kinase inhibitors"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

F. [signature]
1. Frank HIMMELSBACH

Birgit Jung
2. Birgit JUNG

3. Flavio SOLCA

- 2 -

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ___ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

Urkundenrolle I Nr. 494/2004

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Frank Himmelsbach, Diplom-Chemiker,
   geb. am 16.01.1958,
   wohnhaft in Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach,
   -persönlich bekannt-,

2. Frau Dr. Birgit Jung, Ärztin, geb. am 23.04.1959,
   wohnhaft in Schossäcker 9, 88471 Laupheim,
   -persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 30.08.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

[redacted]

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des (der) Notariat Biberach

Bestätigt
5 in Ravensburg 6 am 8. Sept. 2004
7 durch den Präsidenten des Landgerichts
8 unter Nr. 320/04
9 Siegel/Stempel 10 Unterschrift
Dr. Steinle

Landgericht Ravensburg

10

TRADUCCION OFICIAL No. 10438

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual 1. Frank HIMMELSBACH, 2. Birigt JUNG, 3. Flavio SOLCA, domiciliados en 1. Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach / Alemania, 2. Schossäcker 9, 88471 Laupheim / Alemania 3. Gessigasse 10/6, 1230 Viena / Austria, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención **"4-(N-fenilamino)-quinazolinas quinolinas como inhibidores de tirosin quinasa"** y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay dos firmas ilegibles.

Protocolo notarial I Nr. 494/2004

Notaría I Zeppelinring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

1. Frank HIMMELSBACH, Dipl. Químico, nacido el 16.01.1958, domiciliado en Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach, - a quien conozco en persona -

2. Birgit JUNG, médica, nacida el 23.04.1959, domiciliada en 2. Schossäcker 9, 88471 Laupheim - a quien conozco en persona -

Biberach, 30.08.2004

Notaría Biberach

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)

Notario Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg 6. el 8 de septiembre 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 320/04

9. Sello 10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 14 de octubre de 2004.

C. 2413

LUZ ARRIAGA DE HEINSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Injuabol

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Hecker

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA 21 OCT 2004

REPUBLICA DE COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 21 P 2:26

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

235208

Luz Amaya

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

22

Case 1-1317,1369

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N°.72-35
BOGOTA, 6 – COLOMBIA

- 1 -

12

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)
1. Frank HIMMELSBACH
2. Birgit JUNG
3. Flavio SOLCA

domiciliado(s) en
1. Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach / Alemania

2. Schossaecker 9, 88471 Laupheim / Alemania

3. Gesslgasse 10/6, 1230 Wien / Austria

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: 4-(4-Fenilamino)-Quinazolinas Quindinas como inhibidores de tirosin Quinasa

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
1. Frank HIMMELSBACH
2. Birigt JUNG
3. Flavio SOLCA

of
1. Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach / Germany

2. Schossaecker 9, 88471 Laupheim / Germany

3. Gesslgasse 10/6, 1230 Wien / Austria

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"4-(N-Phenylamino)-Quinazolines / Quinolines as tyrosine kinase inhibitors"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

1. Frank HIMMELSBACH

2. Birgit JUNG

Wien, 15.9.2004

3. Flavio SOLCA

- 2 -

13

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

14

Gebühr in Höhe von € 13,00 gem. § 14 TP 13 GebG idF BGBl I 144/2001 entrichtet.

B.R.Zl.: 561/2004

Ich bestätige die Echtheit der Unterschrift des Herrn **Doktor Flavio S o l c a**, geboren am 20.12.1962 (zwanzigsten Dezember neunzehnhundertzweiundsechzig), Biochemiker, Gesslgasse 10/6, A-1230 Wien. ———————————————

Pöggstall, am 15.9.2004 (fünfzehnten September zweitausendvier). ———————————————

Dr. Christoph VÖLKL
Öffentlicher Notar
Pöggstall, Niederösterreich

Dr. Christoph VÖLKL
öffentlicher Notar

Gebühr € 2,90
entrichtet

Apostille
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: / Pays: ÖSTERREICH
2. Diese öffentliche Urkunde / Le présent document officiel ist unterzeichnet von / a été signé par Dr. Christoph Völkl
3. in seiner Eigenschaft als / agissant en qualité de öffentlicher Notar
4. ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) / le sceau/timbre de Notars

Bestätigt / Ainsi fait

5. in / à (lieu) St. Pölten
6. am / le (date) 16. Sep. 2004
7. durch / par (autorité d'attestation) den Präsidenten
8. unter Zl. / sous N° Jv 3561-25/04 du registre
9. Siegel/Stempel / Sceau ou timbre
10. Unterschrift / Signature

Für den Präsidenten
VB HALLER BETTINA

Dr. Christoph VÖLKL
Öffentlicher Notar
Pöggstall, Niederösterreich

LANDESGERICHTES ST. PÖLTEN

TRADUCCION OFICIAL No. 10439

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual 1. Frank HIMMELSBACH, 2. Birigt JUNG, 3. Flavio SOLCA, domiciliados en 1. Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach / Alemania, 2. Schossäcker 9, 88471 Laupheim / Alemania 3. Gessigasse 10/6, 1230 Viena / Austria, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención **"4-(N-fenilamino)-quinazolinas quinolinas como inhibidores de tirosin quinasa"** y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

[Cancelados derechos por valor de € 13,00

Seg. Art. 14 TP 13 Ley de derechos en la
Versión de la Gaceta oficial I 144/2001.]

Protocolo notarial I Nr.561/2004

certificó la autenticidad de la firma del señor **Dr. Flavio SOLCA**, nacido el 20.12.1962 (20 de diciembre de 1962), bioquímico, domiciliado en Gessigasse 10/6, A- 1230 Viena.

Pöggstall, 15.9.2004 (quince de septiembre dos mil cuatro)

Dr. Christoph Völk, notario público, Pöggstall
(sello redondo en tinta)
Fdo.: firma ilegible
Notario público
(Hilo y oblea notarial)

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

16

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: AUSTRIA

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Dr. Christoph VÖLK

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en St. Pölten — 6. el 16 de septiembre 2004

7. por el Presidente — 8. bajo el No Jv 3561-25/04

9. Sello — 10. Firma

Tribunal Regional St. Pölten — Fdo.: ilegible

por el presidente:

VB HALLER BETTINA

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

Bogotá, 14 de octubre 2004

c. 2248

LUZ ARRIAGA DE HERSER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 5169 Minjusticia

COTEJO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Heder

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 21 OCT 2004

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 21 P 2:26

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Luz 275209

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

(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
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/082290 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 31/517, C07D 239/94, 405/12, 401/12, 413/12, 403/12, 498/08, 491/08, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03062

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. März 2003 (25.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 14 412.5 30. März 2002 (30.03.2002) DE
102 31 711.9 13. Juli 2002 (13.07.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Schosslicker 9, 88471 Laupheim (DE). SOLCA, Flavio [CH/AT]; Gentzgasse 10/6, A-1230 Wien (AT).

(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, HR, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

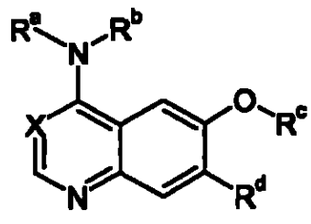
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF,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

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: 4-(N-PHENYLAMINO)-QUINAZOLINES / QUINOLINES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 4- (N-PHENYLAMINO) -CHINAZOLINE/CHINOLINE ALS TYROSINKINASEINHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the bicyclic heterocycles of the general formula (I), wherein R^a, R^b, R^c, R^d and X are defined as in claim 1, the tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof, especially the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, which have valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on tyrosine kinase-mediated signal transduction. The invention also relates to the use of the bicyclic heterocycles in the treatment of diseases, especially cancer diseases and of benign prostate hyperplasia (BPH), of diseases of the lung and the respiratory system, and further to the production of the bicyclic heterocycles.

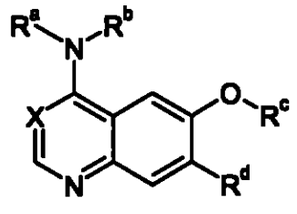
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R^a, R^b, R^c, R^d und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 03/082290 A1

Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 INGELHEIM

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

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



(I),

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R^a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe,

R^b eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 bis R^3 substituiert ist, wobei

R^1 und R^2, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4}-Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{2-3}-Alkenyl- oder C_{2-3}-Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

19

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

R^3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

R^c eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe und

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder eine 4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{2-4}-alkyl- oder eine C_{1-3}-Alkylsulfonylamino-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl- oder eine (2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine C_{1-4}-Alkylsulfonyl-, Chlor-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, Brom-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, Amino-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Morpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl- oder eine (4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonylgruppe,

eine C_{1-4}-Alkyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcarbonyl-, Tetrahydropyranylcarbonyl-, Amino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl- oder eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-4}-alkyl-carbonylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonyl-, (C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-,

21

Homopiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl-, Homopiperidin-1-ylsulfonyl-, Morpholin-4-ylsulfonyl-, Homomorpholin-4-ylsulfonyl-, Piperazin-1-ylsulfonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylsulfonyl-, Homopiperazin-1-ylsulfonyl- oder eine 4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei

R^6 eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Azetidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-yl-gruppe,

R^d ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxygruppe,

22

eine C_{1-4}-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine C_{2-4}-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei

R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R^7 eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, C_{3-6}-Cycloalkyloxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo-[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino-, C_{1-4}-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine C_{3-7}-Cycloalkyloxy- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxy-gruppe,

eine Tetrahydrofuranyl-C_{1-4}-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C_{1-4}-alkyloxygruppe,

eine C_{1-4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, wobei

23

R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellt,

oder eine C_{1-4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R^8 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten, und

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R^9 mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R^9 ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine C_{1-3}-Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Difluormethyl- Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R^9 mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^9 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein können, und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin ausgeschlossen ist.

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

24

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine durch die Reste R^1 bis R^3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinylgruppe,

eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder

eine Pyridyloxy- oder Pyridinylmethoxygruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist,

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe und

R^3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R^c eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe und

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{2-4}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonylamino-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl- oder (2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Chlor-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, Brom-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, Amino-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-sulfonyl- oder (Morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkylsulfonylgruppe,

eine C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylgruppe,

eine Formyl-, C_{1-3}-Alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcarbonyl-, Tetrahydropyranylcarbonyl-, Amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl- oder eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonyl-, (C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-,

26

Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C_{1-3}-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen, oder

eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei

R^6 eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei R^4 und R^5 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3}-Alkyloxygruppe,

eine Methoxygruppe, die durch ein bis drei Fluoratome substituiert ist,

22

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R^7 eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo-[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino-, C_{1-4}-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

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

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Ethinylphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R^5 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Aminocarbonylmethyl-, Methylaminocarbonylmethyl-, Dimethylaminocarbonylmethyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperazin-1-ylcarbonylmethyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl-, Morpholin-4-ylcarbonylmethyl-, 2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)ethyl- oder 3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)propylgruppe,

eine Ethyl-, Propyl-, 2-Hydroxyethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)propyl-, 2-(Propylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Propylcarbonylamino)propyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl-, 2-(Methylsulfonyl)ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl- oder eine 3-(Methylsulfonylamino)propylgruppe,

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl-, 2-(3-Oxo-morpholin-4-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl- oder eine 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethylgruppe,

eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl-, 3-(3-Oxo-morpholin-4-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl- oder eine 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propylgruppe,

eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, 3-Chlorpropylsulfonyl-, 2-(Morpholin-4-yl)-ethylsulfonyl- oder eine 3-(Morpholin-4-yl)-propylsulfonylgruppe,

eine Propyloxycarbonyl- oder Butyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, Acetyl-, Ethylcarbonyl-, Propylcarbonyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, Dimethylaminoacetyl-, Morpholin-4-ylacetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)propyl]carbonyl- oder eine Methylsulfonylacetylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei

R^6 eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R^7 eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Acetylamino-, Ethylcarbonylamino-, Propylcarbonylamino-, Butylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, Butyloxycarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino- oder Butylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

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

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl- oder eine 3-Ethinylphenylgruppe, oder

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluorbenzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Ethylamino, Dimethylamino-, Aminocarbonylmethylamino-, Methylaminocarbonylmethylamino-, Dimethylaminocarbonylmethylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylmethylamino-, [3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)propyl]amino-, [2-(Methylsulfonyl)ethyl]amino-, [3-

32

(Methylsulfonyl)propyl]amino- oder [2-(Methylsulfonylamino)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino- oder [2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino- oder [3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Aminomethylcarbonylamino-, Methylaminomethylcarbonylamino-, Dimethylaminomethylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylmethylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, Aminocarbonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino- oder N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-,

33

Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino- 3-Chlorpropylsulfonylamino-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonylamino- oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)-propyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)-ethyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyl-, 3-(Acetylamino)-propyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Propylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyl-, 3-(Methylsulfonylamino)-propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-ethyl- oder 3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyl-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyl-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Formyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Methylsulfonylacetyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl- oder Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

35

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-yl)butyloxygruppe,

eine 3-(Dimethylamino)propyloxy-, 3-(Diethylamino)propyloxy-, 3-[Bis-(2-methoxyethyl)-amino]propyloxy-, 3-(Piperazin-1-yl)propyloxy-, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyloxy- oder 3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)propyloxy-Gruppe,

eine 3-(Homomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-propyloxy- oder 3-(8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-propyloxy-Gruppe,

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy-Gruppe,

eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy-Gruppe,

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Amino)-ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Isobutylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methoxyacetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Piperidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe, 2-(Ethylsulfonylamino)-ethyloxy- oder 2-(Butylsulfonylamino)-ethyloxy-Gruppe, oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-(Amino)-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxy-Gruppe,

36

und

X ein Stickstoffatom bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Insbesondere bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b vorzugsweise eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe oder auch eine 3-Ethinylphenylgruppe,

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino-, N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-, 3-Chlorpropylsulfonylamino-, oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

37

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl-, Cyano-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Methylsulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-yl)butyloxygruppe,

eine 2-(3-Methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxygruppe,

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-Amino-ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy- oder 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-Amino-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxygruppe,

und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Unter den vorstehend beschriebenen bicyclischen Heterocyclen der allgemeinen Formel I sowie den jeweils als bevorzugt, besonders bevorzugt, ganz besonders bevorzugt und insbesondere bevorzugt gekennzeichneten Untergruppen sind jeweils diejenigen Verbindungen besonders hervorzuheben, in denen

(a) R^c eine in 4-Stellung substituierte Cyclohexylgruppe darstellt,

(b) R^c eine gegebenenfalls in 1-Stellung substituierte Pyrrolidin-3-ylgruppe darstellt,

(c) R^c eine gegebenenfalls in 1-Stellung substituierte Piperidin-3-ylgruppe darstellt,

(d) R^c eine gegebenenfalls in 1-Stellung substituierte Piperidin-4-ylgruppe darstellt,

(e) R^c eine Tetrahydrofuran-3-ylgruppe darstellt,

(f) R^c eine Tetrahydropyran-3-ylgruppe darstellt, oder

(g) R^c eine Tetrahydropyran-4-ylgruppe darstellt,

wobei R^a, R^b, R^d und X jeweils wie vorstehend erwähnt definiert sind.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

39

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

40

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin und

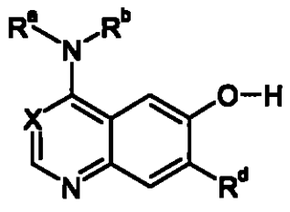
(22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

sowie deren Salze.

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

41

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



,(II)

in der

R^a, R^b, R^d und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z^1 - R^c \qquad ,(III)$$

in der

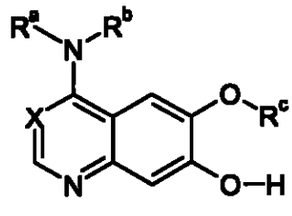
R^c wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z^1 eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der eingangs erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

92



,(IV)

in der R^a, R^b, R^c und X wie eingangs erwähnt definiert, sind mit einer mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z^2 - R^{d'} \qquad ,(V)$$

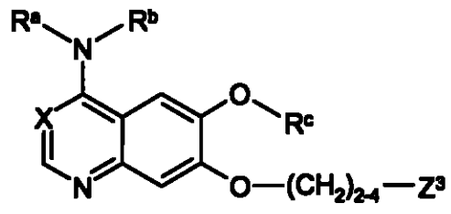
in der $R^{d'}$ eine C_{1-4}-Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert C_{2-4}-Alkylgruppe, wobei R^6 und R^7 wie eingangs erwähnt definiert sind, eine C_{1-4}-Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R^8 jeweils wie eingangs erwähnt definiert ist, darstellt und

Z^2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy- oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um ein Halogenatom wie ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder um eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die die Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie Kaliumcarbonat, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin durchgeführt. Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester durchgeführt.

43

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der eingangs erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene heterocyclischen Gruppe substituiert ist:Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



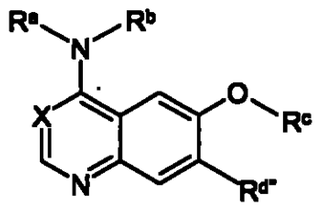
(VI),

in der R^a, R^b, R^c und X wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^3 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit

Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, wie beispielsweise Morpholin.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine Hydroxygruppe darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



(VII),

in der R^a, R^b, R^c und X wie eingangs erwähnt definiert sind und $R^{d''}$ eine in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe darstellt, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxygruppe, eine Trimethylsilyloxy-, Acetyloxy-, Benzoyloxy-, Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- oder Trityloxygruppe.

44

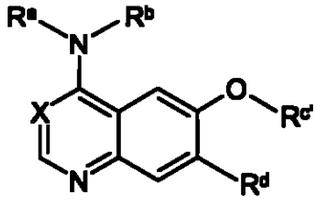
Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer 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.

Die Abspaltung eines Benzyl- oder Methoxybenzylrestes erfolgt beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls 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 Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

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

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine –NH-Gruppe enthält:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



(VIII),

45

in der R^a, R^b, R^d und X wie eingangs erwähnt definiert sind und $R^{c'}$ mit der Maßgabe die eingangs für R^c erwähnten Bedeutungen besitzt, daß R^c ein geschütztes Stickstoffatom enthält.

Übliche Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe sind beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe , wobei für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht kommt.

Die Abspaltung des 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 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.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes 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 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 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 mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie

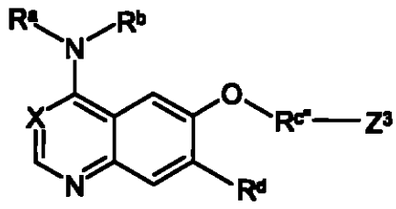
46

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.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkyaminogruppe oder durch eine über ein Stickstoffatom gebundenene, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(IX),

in der R^a, R^b, R^d und X wie eingangs erwähnt definiert sind, Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt, beispielsweise ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, und $R^{c'}$ mit der Maßgabe, daß ein an ein aliphatisches Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch die Gruppe Z^3 ersetzt ist, die für R^c eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, wie beispielsweise Morpholin.

47

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung, Cyanierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl-, Cyano- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, wobei als Acylierungsmittel beispielsweise Isocyanate, Carbamoylchloride, Carbonsäurehalogenide, Carbonsäureanhydride und Carbonsäuren mit Aktivierungsmitteln wie N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, als Sulfonylierungsmittel Sulfonylhalogenide und als Cyanierungsmittel Chlor- oder Bromcyan in Frage kommen, und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Chlor-C_{1-4}-alkylsulfonyl- oder Brom-C_{1-4}-alkylsulfonylgruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Amino-C_{1-4}-alkylsulfonylverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino- oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyliminogruppe enthält, so kann diese mittels Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure oder Trifluoressigsäure in eine entsprechende Amino-, Alkylamino- oder Iminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

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

Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

48

Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

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 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.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes 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 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 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 mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise 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 oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

49

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, 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 Umsetzen 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

50

kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XXII) oder den vorstehend beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten (z.B. Verbindungen der Formel IV bzw. VII und VIII), erhalten werden.

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 humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierten Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50% DMSO, 20 µl der Substrat-Lösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der

51

Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

Die Enzymassays wurden bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten ausgeführt und durch Zugabe von 50 µl einer Stopplösung (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4) beendet. 100 µl wurden auf eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte gebracht und 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Platte mit 200 µl einer Waschlösung (50 mM Tris, 0.05% Tween 20) gewaschen. Nach Zugabe von 100 µl eines HRPO-gelabelten anti-PY Antikörpers (PY20H Anti-PTyr:HRP von Transduction Laboratories, 250 ng/ml) wurde 60 Minuten inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 200 µl Waschlösung gewaschen. Die Proben wurden dann mit 100 µl einer TMB-Peroxidase-Lösung (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion gestoppt. Die Extinktion wurde bei OD_{450nm} mit einem ELISA-Leser gemessen. Alle Datenpunkte wurden als Triplikate bestimmt.

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC_{50}).

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-Rezeptorkinase IC_{50} [nM]
1	0.13
1(1)	0.12
1(2)	2

52

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-Rezeptorkinase IC_{50} [nM]
1(3)	1.1
1(4)	0.6
1(5)	0.6
1(6)	0.69
1(7)	1.6
2	4.5
2(1)	0.16
2(2)	0.22
3	0.9
3(1)	0.14
3(2)	0.22
3(7)	0.7
3(8)	0.6
3(9)	0.2
3(11)	0.1
3(15)	1
3(16)	1
3(17)	0.3
3(18)	0.4
3(20)	1
3(21)	0.4
4	0.41
4(1)	0.16
7(5)	1

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 neuro-

epithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

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, α1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

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.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumortherapie 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),

54

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 (z.B. Ambroxol, N-acetylcystein), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend (z.B. Theophylline oder Glucocorticoide) 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 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, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur 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 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, 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 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

55

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 10.84 g 4-Chlor-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin und 4.50 g 3-Chlor-4-fluoranilin in 300 ml Isopropanol wird vier Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Isopropanol nachgewaschen und mit 150 ml Methanol verrührt. Die Suspension wird noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abgesaugt. Der Filterkuchen wird mehrfach mit Methanol nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9.07 g (60 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

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

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

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

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.17 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 469, 471 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-chinazolin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 527, 529 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-acetoxy-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 334 $[M+H]^+$

(5) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(acetyloxy)-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.20 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 466, 468 $[M-H]^-$

(6) 4-[[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino]-6-(acetyloxy)-7-methoxy-chinazolin
Das eingesetzte 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-anilin (R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)) wurde durch Umsetzung des Natriumsalzes von 3-Hydroxypyridin mit 3-Methyl-4-fluor-nitrobenzol in Dimethylformamid und anschließender Hydrierung des so erhaltenen 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-nitrobenzols (R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)) in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle hergestellt.
R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 415 $[M-H]^-$

Beispiel II

4-Chlor-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 6-(Tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-3*H*-chinazolin-4-on mit Thionylchlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylformamid in Acetonitril unter Rückfluß.
R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Chlor-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-Chlor-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

57

R_f-Wert: 0.92 (Kieselgel, Essigester)

(3) 4-Chlor-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-chinazolin

Beispiel III

6-(Tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-3*H*-chinazolin-4-on

Ein Gemisch aus 15.08 g 2-Amino-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure und 14.40 g Formamidinacetat in 250 ml absolutem Ethanol wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 250 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und bei 70°C im Trockenschrank getrocknet.
Ausbeute: 10.00 g (65 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 353 $[M+H]^+$

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-((*S*)-Tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-3*H*-chinazolin-4-on
R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 339 $[M+H]^+$

(2) 6-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-3*H*-chinazolin-4-on
R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 346 $[M+H]^+$

(3) 6-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-hydroxy-3*H*-chinazolin-4-on
R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 362 $[M+H]^+$

Beispiel IV

2-Amino-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure

16.40 g 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure werden in Gegenwart von 1.64 g Raney-Nickel in 800 ml Methanol bei 55°C hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt, wobei das gewünschte Produkt auskristallisiert.

Ausbeute: 15.08 g (100 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Amino-4-benzyloxy-5-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure-benzylester

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 420 $[M+H]^+$

(2) 2-Amino-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

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

(3) 2-Amino-4-hydroxy-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

Beispiel V

2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure

Hergestellt durch Verseifung von 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure-benzylester mit 1 N Natronlauge in Methanol bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.20 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 374 $[M+H]^+$

Beispiel VI

2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-benzoesäure-benzylester

59

Zu 38 ml Tetrahydrofuran-4-ol in 228 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung 42.60 g Kalium-tert.-butanolat gegeben. Das Gemisch wir eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 22.90 g 6-Nitro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonsäure zugegeben. Nach 1.5 Stunden ist die Umsetzung laut Dünnschichtchromatogramm vollständig und es werden 28.94 ml Benzylbromid unter Eisbad-Kühlung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml 10%iger Zitronensäure versetzt und einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum bei 60 °C eingeengt und auf 800 ml Eiswasser gegeben. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.
Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, wobei als Nebenprodukt 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoesäure auskristallisiert. Diese wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Als Hauptprodukt bleibt 2-Nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-benzoesäure-benzylester zurück, welcher ohne weitere Reinigung zur Carbonsäure verseift wird (siehe Beispiel V).

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Nitro-4-benzyloxy-5-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure-benzylester
R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 450 $[M+H]^+$

(2) 2-Nitro-4-hydroxy-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure
Auf die Umsetzung mit Benzylbromid wird verzichtet.
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 381 $[M-H]^-$

Beispiel VII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Ein Gemisch aus 410 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid, 240 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin

60

und 360 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 80 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5 auf 90:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 370 mg (79 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 544, 546 $[M-H]^-$

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.38 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

Beispiel VIII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Hergestellt durch Behandlung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin mit konzentrierter Salzsäure in Dioxan bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 403, 405 $[M+H]^+$

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

61

(1) 6-(Piperidin-4-yloxy)-3*H*-chinazolin-4-on x 2 Trifluoressigsäure
Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 246 $[M+H]^+$

(2) 6-(Piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-chinazolin-4-on
Durchführung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 262 $[M+H]^+$

Beispiel IX

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Zu einem Gemisch aus 10.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin und 9.40 g 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-4-hydroxy-piperidin und 12.40 g Triphenylphosphin in 400 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus 7.80 ml Azodicarbonsäurediethylester in 100 ml Methylenchlorid getropft. Die Suspension wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2 auf 95:5) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Diisopropylether versetzt, über Nacht darin gerührt, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 5.34 g (34 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

Beispiel X

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(4-brom-butyloxy)-chinazolin

Ein Gemisch aus 500 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin, 165 µl 1-Brom-4-chlor-propan und 360 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten

62

organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohpodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 650 mg (97 % der Theorie)

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-(4-brom-butyloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 513, 515 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

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

Beispiel XI

1-(2-Hydroxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on

Hergestellt durch hydrogenolytische Spaltung von 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle in Methanol bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 159 $[M+H]^+$

Beispiel XII

1-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on

63

Hergestellt durch Umsetzung von 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on mit Methyliodid in Gegenwart von Kalium-tert.-butanolat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 249 $[M+H]^+$

Beispiel XIII

1-(2-Benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on

Hergestellt durch Behandeln von 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-(3-chlor-propyl)-harnstoff mit Kalium-tert.-butanolat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 235 $[M+H]^+$

Beispiel XIV

1-(2-Benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on

Hergestellt durch Umsetzung von 2-Benzyloxy-ethylamin mit 3-Chlor-propyl-isocyanat in Tetradydrofuran.

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 271, 273 $[M+H]^+$

Beispiel XV

3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexanol

Hergestellt durch Umsetzung von 3-Amino-cyclohexanol mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester in Gegenwart von Triethylamin in einem Gemisch aus Dioxan/Wasser (2:1) bei 50°C.

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 214 $[M-H]^-$

Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

64

(1) cis-4-[N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexanol

Die Umsetzung erfolgt in Methanol.

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 230 $[M+H]^+$

Beispiel XVI

6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-3*H*-chinazolin-4-on

Hergestellt durch Umsetzung von 6-(Piperidin-4-yloxy)-3*H*-chinazolin-4-on x 2 *Trifluoressigsäure* mit *Trifluoressigsäureanhydrid* in Gegenwart von *Triethylamin* in Tetrahydrofuran.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 342 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XVI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-chinazolin-4-on

Durchführung mit Trifluoressigsäuremethylester in Gegenwart von Hünigbase in Methanol.

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 358 $[M+H]^+$

Beispiel XVII

2-Nitro-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoesäure

Zu 25.14 g 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-ol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 21.00 g Kalium-tert.-butanolat gegeben, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wird. Das Gemisch wird noch 30 Minuten unter Eisbad-Kühlung nachgerührt, dann werden 11.60 g 5-Fluor-2-nitro-benzoesäure zugegeben. Nach weiteren drei Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verdünnter Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Aus dem Filtrat kristallisiert nach

15

längerem Stehenlassen weiteres Produkt aus, welches ebenfalls abgesaugt und getrocknet wird.

Ausbeute: 9.58 g (42 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 367$[M+H]^+$

Beispiel XVIII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-bromacetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-chloracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-chinazolin mit Bromessigsäurechlorid in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur. Man erhält ein Gemisch aus Brom- und Chlor-Verbindung.

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 493, 495, 497 $[M1+H]^+$ und 449, 451, 453 $[M2+H]^+$

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-chloracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Chloracetylchlorid.

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 477, 479, 481 $[M-H]^-$

Beispiel XIX

1-Methyl-3-[([1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodid

Hergestellt durch Umsetzung von 3-[([1,4]Oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol mit Methyliodid in Acetonitril bei Raumtemperatur. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Analog Beispiel XIX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Methyl-3-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodid

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(2) 1-Methyl-3-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodid

R_f-Wert: 0.02 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(3) 1-Methyl-3-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-3H-imidazol-1-ium-iodid

R_f-Wert: 0.01 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(4) 1-Methyl-3-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-3H-imidazol-1-ium-iodid

R_f-Wert: 0.03 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(5) 1-Methyl-3-[(N-methyl-N-3-methoxypropyl-amino)carbonyl]-3H-imidazol-1-ium-iodid

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel XX

3-[([1,4]Oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol

Hergestellt durch Umsetzung von [1,4]Oxazepan mit N,N'-Carbonyldiimidazol in Gegenwart von Triethylamin in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 196 $[M+H]^+$

Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[(cis-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(2) 3-[(2-Methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(3) 3-[(S,S)-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-3H-imidazol
R_f-Wert: 0.59 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

(4) 3-[(N-Methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-3H-imidazol
R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(5) 3-[(N-Methyl-N-3-methoxypropyl-amino)carbonyl]-3*H*-imidazol
R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel XXI

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

Hergestellt durch Behandlung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-chinazolin-hydrochlorid mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung in Methanol bei Raumtemperatur. Neben dem gewünschten Produkt wird als Nebenprodukt auch etwas 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin isoliert.
R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 483, 485 $[M-H]^-$

Analog Beispiel XXI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
Durchführung mit 40 %iger Natronlauge in Ethanol.
R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 292 $[M+H]^+$

(2) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 424, 426 $[M-H]^-$

(3) 4-[[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 373 $[M-H]^-$

Beispiel XXII

6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-3*H*-chinazolin-4-on

Hergestellt durch Umsetzung von 6-(1-Trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-chinazolin-4-on mit Acetanhydrid in Pyridin bei 80°C.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 400 $[M+H]^+$

Beispiel XXIII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(4-nitrophenyloxy)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

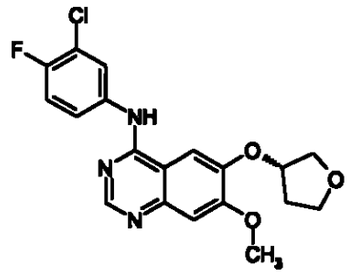
Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin (Beispiel 2(2)) mit Chlorameisensäure-(4-nitrophenyl)-ester.

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

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



69

300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin in 6 ml Acetonitril werden mit 114 µl (*R*)-3-Hydroxy-tetrahydrofuran und 370 mg Triphenylphosphin versetzt. Anschließend werden 234 µl Azodicarbonsäurediethylester zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/-Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.

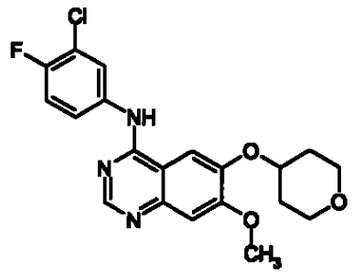
Ausbeute: 53 mg (15 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 178°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

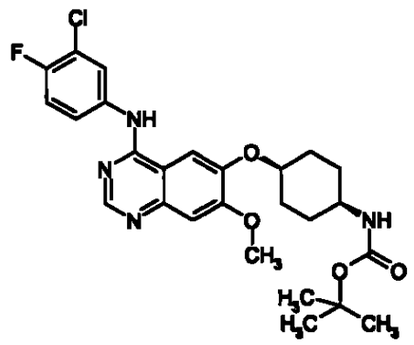
(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



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

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 404, 406 $[M+H]^+$

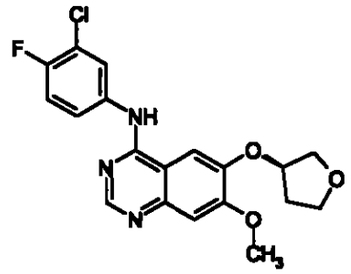
(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin



70

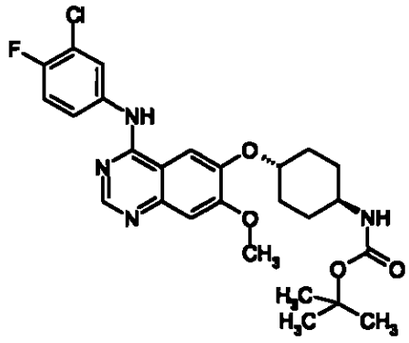
R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

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



R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

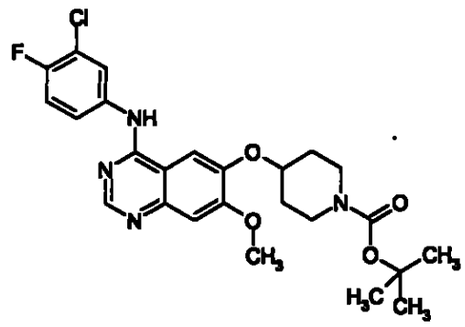
(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin



R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

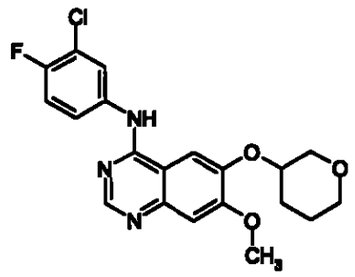
71



Schmelzpunkt: 184°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

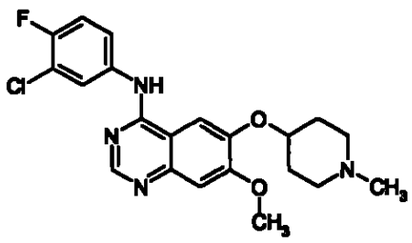
(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 404, 406 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



Schmelzpunkt: 218°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

72

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(*S*)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

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

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

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[2-(3-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethoxy]-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 235°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

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

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

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

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

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Durchführung mit Azodicarbonsäurediisopropylester in Methylenchlorid.

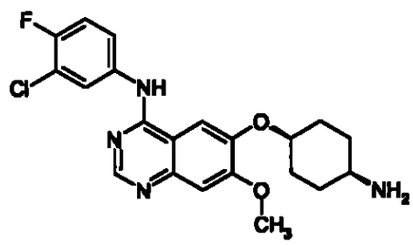
Schmelzpunkt: 231°C

73

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

Beispiel 2

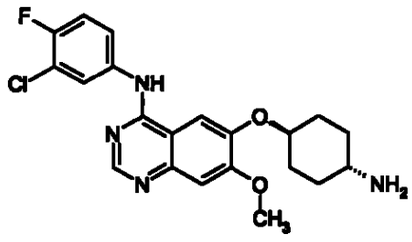
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin x Trifluoressigsäure



Hergestellt durch Behandlung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.
Schmelzpunkt: 221°C
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

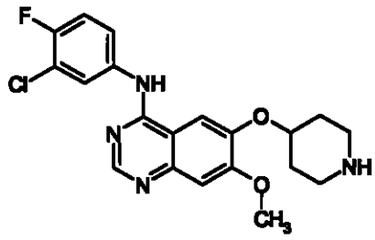
(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin x Trifluoressigsäure

74

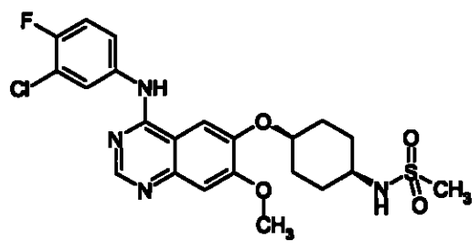


Schmelzpunkt: 232°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 403, 405 $[M+H]^+$

Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin x Trifluoressigsäure mit Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

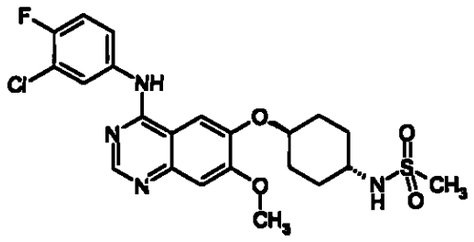
R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 40:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

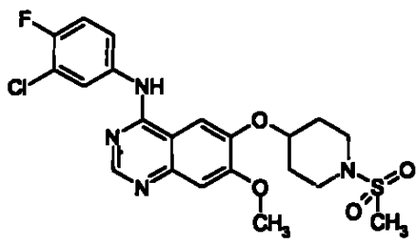
75



R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

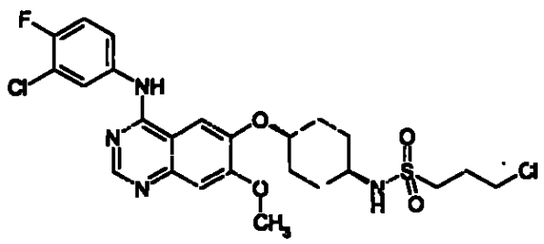
(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 481, 483 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(3-chlor-propyl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

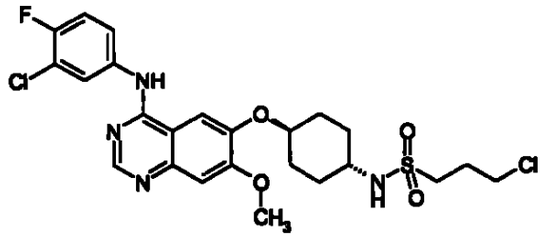


Die Umsetzung erfolgt mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid.

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 555, 557, 559 $[M-H]^-$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(3-chlor-propyl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

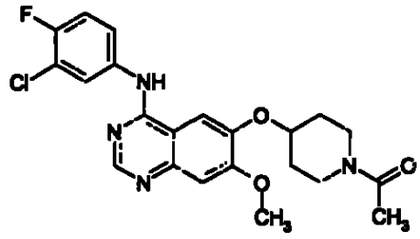


Die Umsetzung erfolgt mit 3-Chlorpropansulfonylchlorid.

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 557, 559, 561 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methylcarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

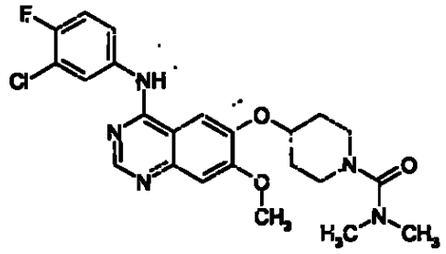


Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 216°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

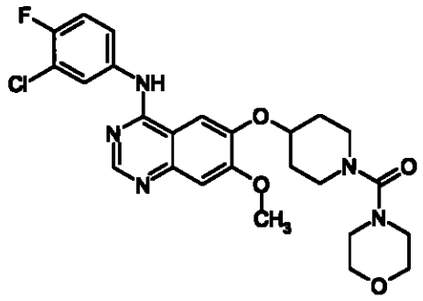


Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbamoylchlorid.

77

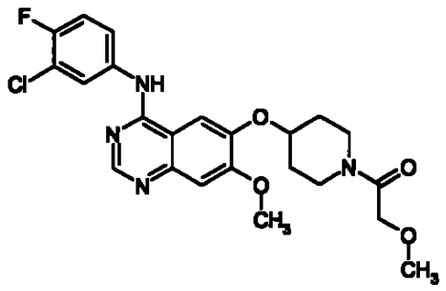
R_f-Wert: 0.28 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin



Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid in Acetonitril.
R_f-Wert: 0.37 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

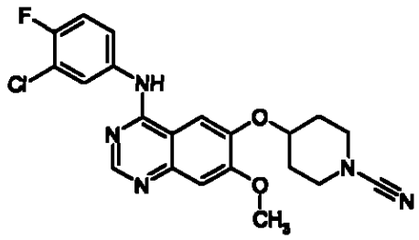
(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin



Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.
R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 475, 477 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

78

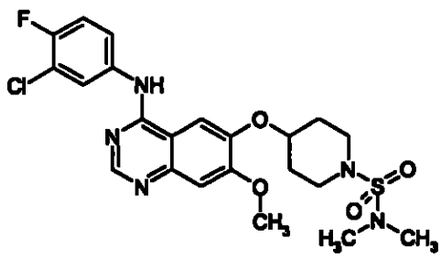


Die Umsetzung erfolgt mit Bromcyan in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 428, 430 $[M+H]^+$

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

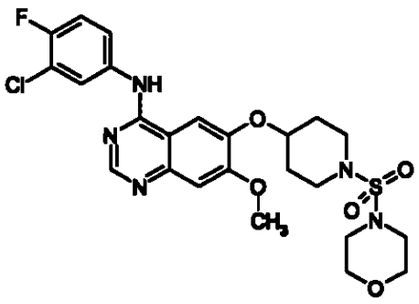


Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.24 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin



79

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.29 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 552, 554 $[M+H]^+$

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 481, 483 $[M+H]^+$

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-1-methansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 249°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 467, 469 $[M+H]^+$

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methansulfonylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.49 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

R_f-Wert: 0.51 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

80

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

Schmelzpunkt: 237°C

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 564, 566 $[M-H]^-$

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

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

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 493, 495 $[M-H]^-$

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid in Acetonitril.

Schmelzpunkt: 224°C

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

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 227°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 511, 513 $[M+H]^+$

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-3-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid in Acetonitril. Cis- und trans-Isomer werden chromatographisch über eine Kieselgelsäule getrennt.

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-3-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid in Acetonitril. Cis- und trans-Isomer werden chromatographisch über eine Kieselgelsäule getrennt.

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-acetylamino-propyloxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetylchlorid.

Schmelzpunkt: 225°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-methansulfonylamino-propyloxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 222°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 525, 527 $[M+H]^+$

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 451, 453 $[M+H]^+$

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 486, 488 $[M+H]^+$

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

82 90

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 415, 417 $[M+H]^+$

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(dimethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbamoylchlorid.

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 444, 446 $[M+H]^+$

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(dimethylamino)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbamoylchlorid.

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(2-methoxy-acetylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Chlorameisensäureisopropylester.

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 98:2:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Bromcyan in Methylenchlorid.

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

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 396, 398 $[M-H]^-$

(36) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

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

(37) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 522, 524 $[M+H]^+$

(38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid in Acetonitril.

Schmelzpunkt: 221°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(diethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Diethylcarbamoylchlorid.

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

89

(40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Piperidin-1-yl)carbonylchlorid.

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 512, 514 $[M-H]^-$

(41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Pyrrolidin-1-yl)carbonylchlorid.

Schmelzpunkt: 237°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(42) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (4-Methyl-piperazin-1-yl)carbonylchlorid-hydrochlorid.

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

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

(43) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

(44) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 234°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 473, 475 $[M+H]^+$

(45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

85

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylcarbamoylchlorid.

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

(47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.24 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 580, 582 $[M+H]^+$

(49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-dimethylaminosulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit N,N-Dimethylsulfamoylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 538, 540 $[M+H]^+$

(50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Ethansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

86

(51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-ethoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(52) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

(53) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-ethoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(54) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 525, 527 $[M+H]^+$

(55) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 560, 562 $[M+H]^+$

(56) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 519, 521 $[M+H]^+$

87

(57) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 281°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(58) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(2-methoxy-acetylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 264°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(59) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Piperidin-1-yl)carbonylchlorid.

Schmelzpunkt: 253°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 542, 544 $[M+H]^+$

(60) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (4-Methyl-piperazin-1-yl)carbonylchlorid-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 262°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 557, 559 $[M+H]^+$

(61) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-ethansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Ethansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.19 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 523, 525 $[M+H]^+$

(62) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

88

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R_f-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(63) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)sulfonylchlorid in Acetonitril.

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 566, 568 $[M+H]^+$

(64) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Acetanhydrid.

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 417 $[M+H]^+$

(65) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit Methoxyessigsäurechlorid.

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 447 $[M+H]^+$

(66) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 453 $[M+H]^+$

(67) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 488 $[M+H]^+$

89

(68) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

(69) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(70) 4-{[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino}-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-methansulfonat

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 536 $[M+H]^+$

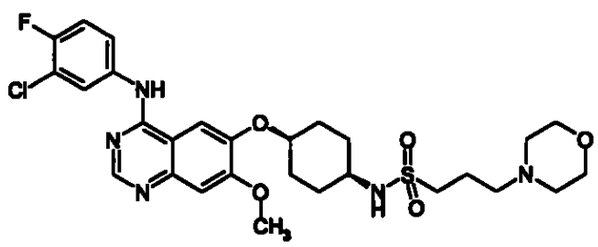
(71) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 587, 589 $[M+H]^+$

<u>Beispiel 4</u>

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



Zu 60 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-[(3-chlor-propyl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin in 2 ml Acetonitril werden 23 µl Morpholin gegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) als Laufmittel gereinigt.

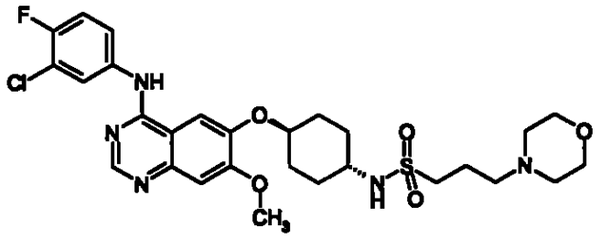
Ausbeute: 18 mg (27% der Theorie)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 608, 610 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 608, 610 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[4-(morpholin-4-yl)-butyloxy]-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumiodid in N-Methyl-pyrrolidon bei 100°C.

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 40:10:0.5)

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

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[4-(morpholin-4-yl)-butyloxy]-chinazolin

91

Durchführung in Gegenwart von Natriumcarbonat und Natriumiodid in N-Methylpyrrolidon bei 100°C.

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80:20:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)acetyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)acetyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Durchführung in Gegenwart von Hünigbase in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Beispiel 5

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

100
92

Eine Lösung aus 370 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(*S*)-1-(tert.-butyloxy-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxy-chinazolin in 5 ml Dioxan wird mit 0.32 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit reichlich Dioxan nachgewaschen. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und durch Zugabe der gleichen Menge Essigester wieder ausgefällt. Der so erhaltene weiße Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (57 % derTheorie)

Schmelzpunkt: 281°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 389, 391 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 263°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 403, 505 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 277°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 446, 448 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-amino-ethoxy)-chinazolin-dihydrochlorid

Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

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

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 433, 435 $[M+H]^+$

93

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-amino-propyloxy)-chinazolin-dihydrochlorid

Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.44 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Methanol/5%ige wässrige Natriumchlorid-Lösung = 7:3)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 447, 449 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-chinazolin-dihydrochlorid

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

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

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

(8) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 375 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 251°C

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

(10) 4-[[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid

94

R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 458 $[M+H]^+$

(11) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid
R_f-Wert: 0.38 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 507, 509 $[M-H]^-$

(12) 4-{[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino}-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid
R_f-Wert: 0.58 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 472 $[M+H]^+$

(13) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid
R_f-Wert: 0.48 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 523, 525 $[M+H]^+$

Beispiel 6

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

Ein Gemisch aus 9.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-chinazolin-hydrochlorid und 50 ml Trifluoressigsäure wird 1.5 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand in 10 ml Acetonitril aufgenommen. Diese Lösung wird unter kräftigem Rühren auf 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft. Nach 1.5 Stunden wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Das Rohprodukt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 5.90 g (87 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 376, 378 $[M+H]^+$

Beispiel 7

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

Ein Gemisch aus 300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin, 130 mg 3-(Morpholin-4-yl)-propylchlorid und 530 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 25 ml Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 250 mg (63 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 205°C
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[2-(morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin
R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 40:10:0.5)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 418, 420 $[M+H]^+$

96

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

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

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

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

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

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 448, 450 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethoxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 533, 535 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 547, 549 $[M+H]^+$

Beispiel 8

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-chinazolin

Eine Lösung aus 4.55 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-trifluoracetyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin-hydrochlorid in 35 ml Methanol wird mit 13 ml 3 N Natronlauge versetzt und ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung

97

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.00 g (89 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.48 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 373, 375 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 447, 449 $[M+H]^+$

Beispiel 9

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(ethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin mit Ethylisocyanat in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(isopropylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 236°C

Massenspektrum (ESI$^-$): m/z = 486, 488 $[M-H]^-$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(phenylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:0.1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 522, 524 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(ethylamino)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

Beispiel 10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-chinazolin mit 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 10 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-chinazolin

R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 251°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 460, 462 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 233°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 245°C

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxyethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 178°C

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

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 234°C

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 514, 516 $[M+H]^+$

Beispiel 11

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Zu einem Gemisch aus 300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid, 82 mg Tetrahydropyran-4-carbonsäure und 0.54 ml Hünigbase in 5 ml N,N-Dimethylformamid werden 90 mg 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol und 250 mg 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit 25 ml Essigester versetzt und mit Wasser, 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die

100

organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit wenig Essigester verrührt, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 250 mg (77 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 529, 531 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 543, 545 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 243°C

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 487, 489 $[M-H]^-$

Beispiel 12

101

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[([1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Zu 900 mg 1-Methyl-3-[([1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodid in 10 ml Methylenchlorid werden 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid und 1.05 ml Triethylamin gegeben. Die gelbliche Suspension wird ca. 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Methylenchlorid versetzt und mit Wasser sowie 10%iger Zitronensäure extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak als Laufmittel chromatographiert. Das gewünschte Produkt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 800 mg (80 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 193°C

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 171°C

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 532, 534 $[M+H]^+$

Beispiel 13

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin

Zu 175 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin in 1 ml Tetrahydrofuran werden 35 µl 37 %ige wässrige Formalinlösung und 110 mg Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 5 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und das Gemisch wird gründlich durchgerührt. Dann werden 20 ml Essigester zugegeben und die wässrige Phase wird abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 144 mg (80 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)
Massenspektrum (ESI$^+$): m/z = 461, 463 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 389 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-hydrochlorid

Durchführung mit Acetaldehyd

R_f-Wert: 0.44 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

(5) 4-{[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino}-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 472 $[M+H]^+$

(6) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 523, 525 $[M+H]^+$

Beispiel 14

104

4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Ein Gemisch aus 3.00 g 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin, 4.50 g 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-4-(p-toluolsulfonyloxy)-piperidin und 2.90 g Kaliumcarbonat in 30 ml N,N-Dimethylformamid wird zwei Tage bei 60 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit 200 ml Essigester versetzt und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 3.25 g (67 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 475 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 14 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 376 $[M+H]^+$

(2) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(3) 4-{[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino}-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 459 $[M+H]^+$

(4) 4-{[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino}-6-(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

105

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 558 $[M+H]^+$

(5) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 609, 611 $[M+H]^+$

(6) 4-{[3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]amino}-6-[trans-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
Das eingesetzte Alkylierungsmittel, cis-4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-1-(4-methylphenylsulfonyloxy)-cyclohexan (Massenspektrum (ESI^+): m/z = 370 $[M+H]^+$), wurde durch Umsetzung von cis-4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexanol mit 4-Methylphenyl-sulfonylchlorid in Pyridin hergestellt.
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 572 $[M+H]^+$

(7) 4-({3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl}amino)-6-[trans-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
Das eingesetzte Alkylierungsmittel, cis-4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-1-(4-methylphenylsulfonyloxy)-cyclohexan (Massenspektrum (ESI^+): m/z = 370 $[M+H]^+$), wurde durch Umsetzung von cis-4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexanol mit 4-Methylphenyl-sulfonylchlorid in Pyridin hergestellt.
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 623, 625 $[M+H]^+$

Beispiel 15

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

Ein Gemisch aus 410 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid, 240 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin und 360 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 80 mg N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2-brom-ethylamin zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit

Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5 auf 90:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 370 mg (79 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.33 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 544, 546 $[M-H]^-$

Analog Beispiel 15 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.38 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

Beispiel 16

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(4-nitrophenyloxy)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin mit 3-Methoxypropylamin bei 60°C.

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 518, 520 $[M+H]^+$

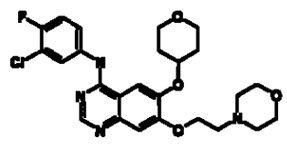
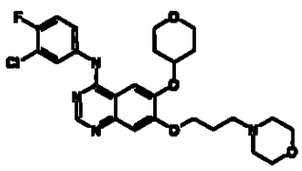
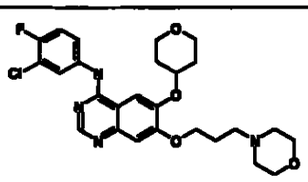
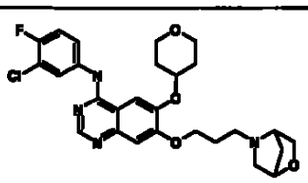
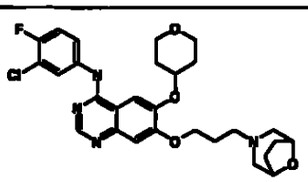
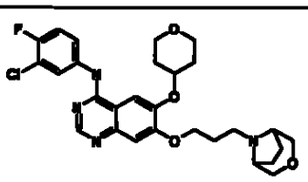
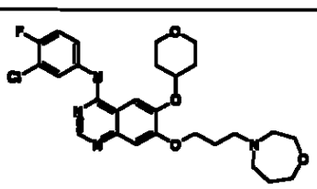
Analog Beispiel 16 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methoxyethyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin

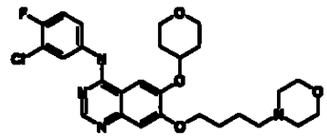
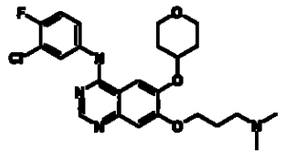
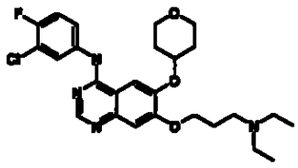
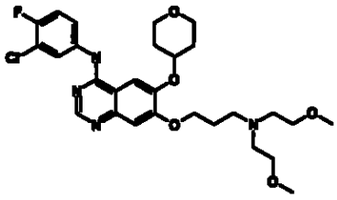
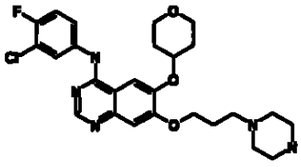
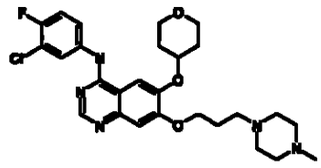
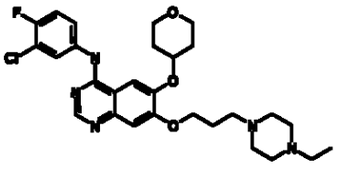
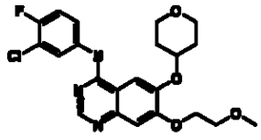
Massenspektrum (ESI^+): m/z = 504, 506 $[M+H]^+$.

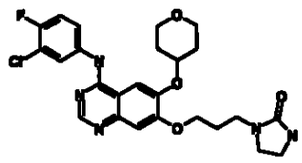
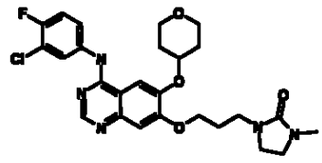
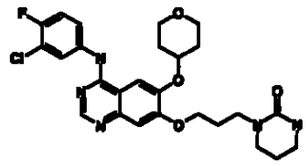
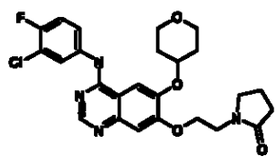
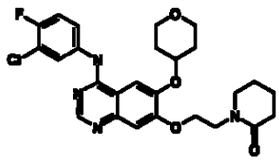
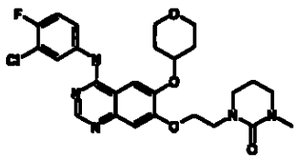
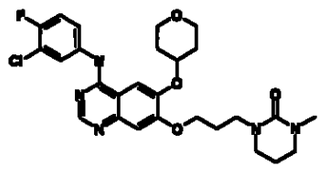
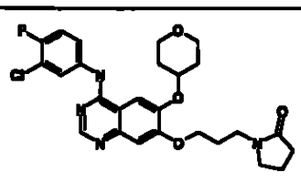
107

Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

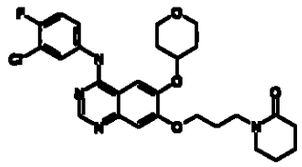
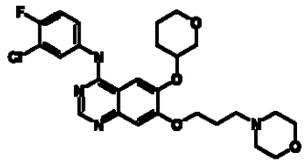
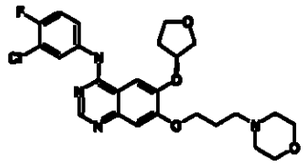
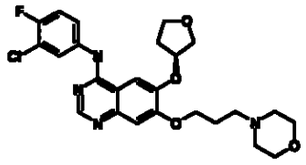
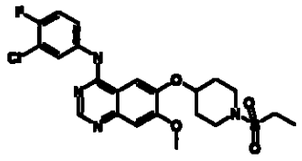
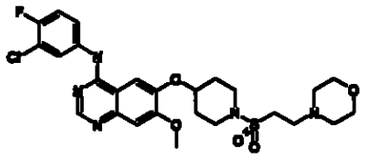
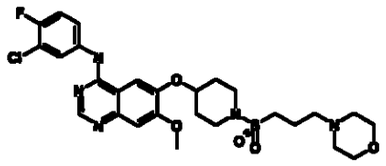
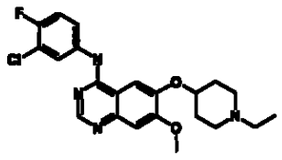
Beispiel-Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

108

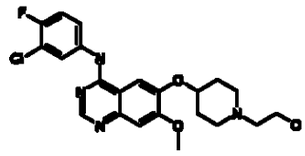
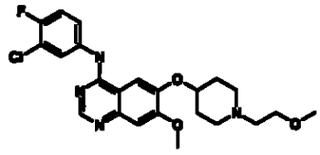
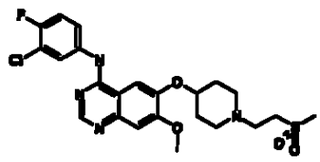
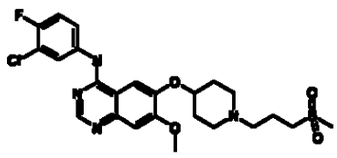
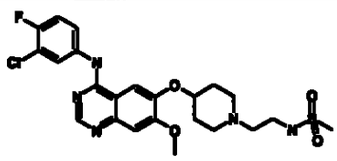
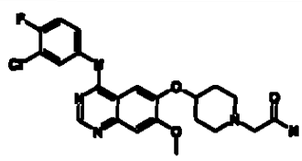
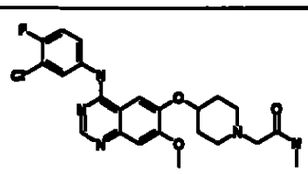
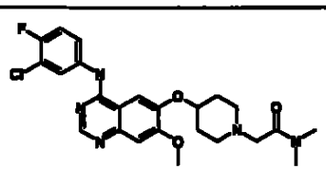
Beispiel-Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

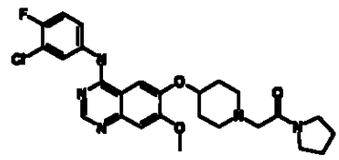
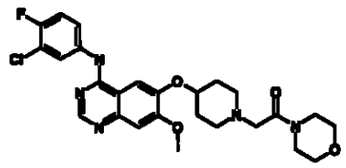
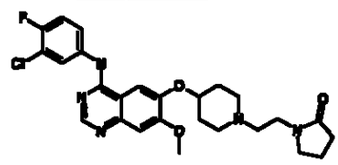
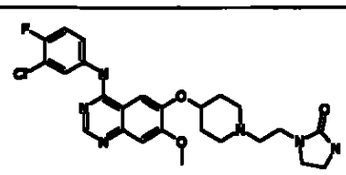
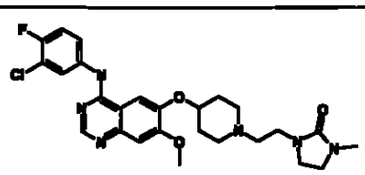
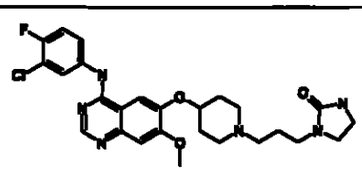
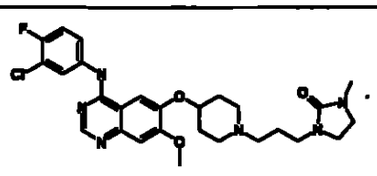
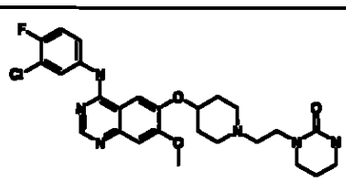
110

Beispiel-Nr.	Struktur
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	

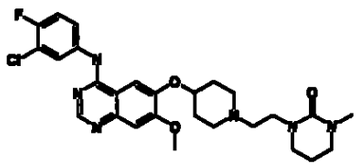
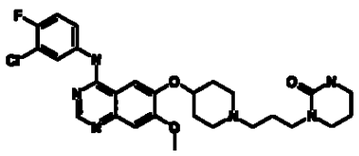
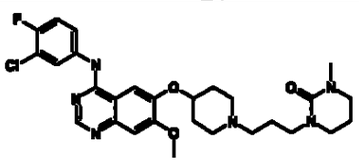
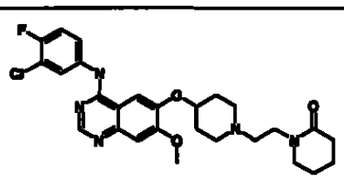
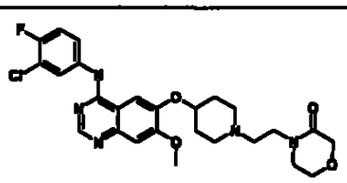
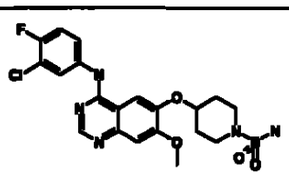
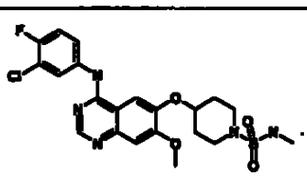
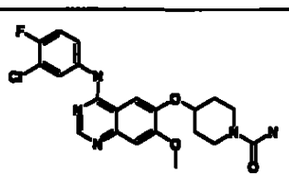
111

Beispiel-Nr.	Struktur
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	

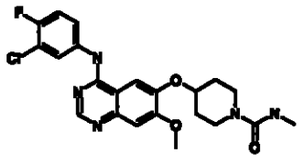
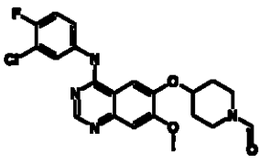
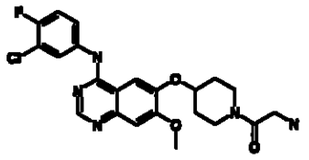
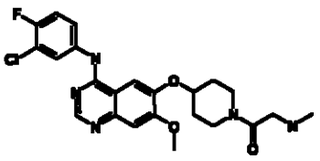
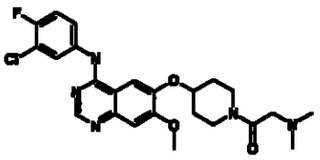
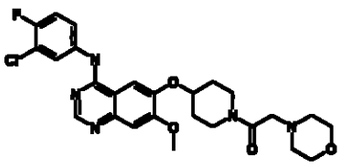
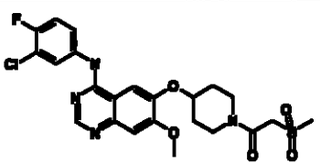
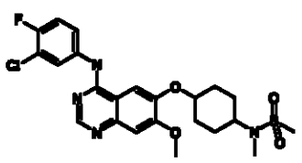
112
120

Beispiel-Nr.	Struktur
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

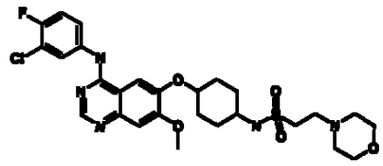
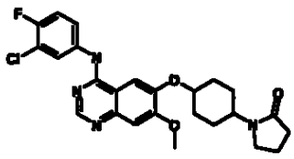
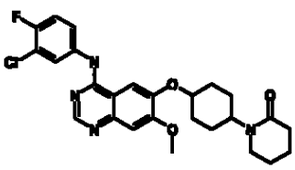
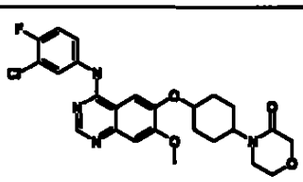
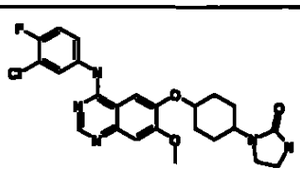
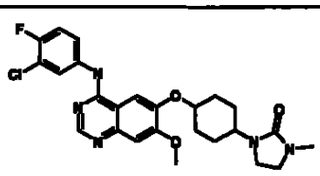
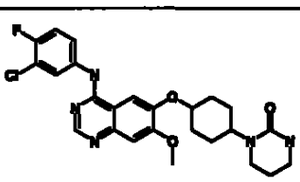
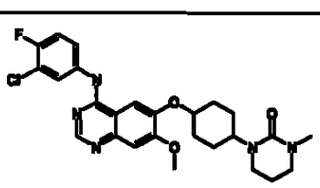
113

Beispiel-Nr.	Struktur
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

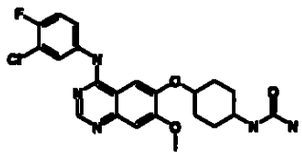
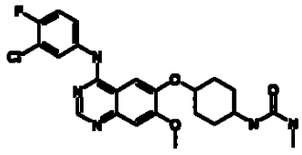
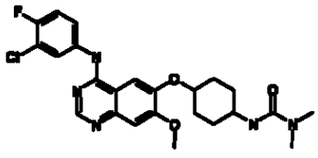
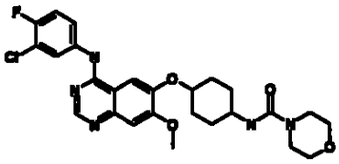
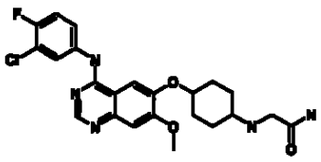
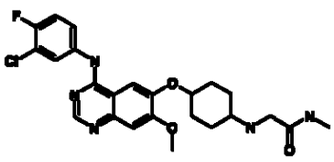
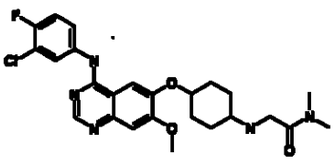
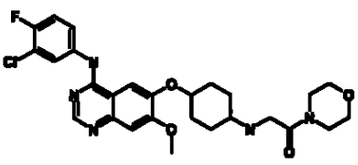
119

Beispiel-Nr.	Struktur
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

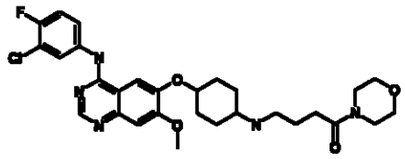
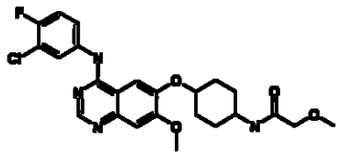
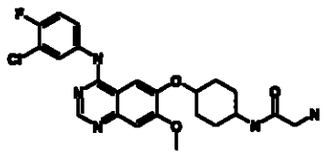
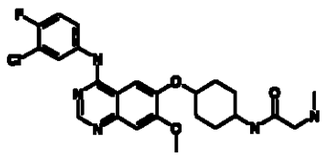
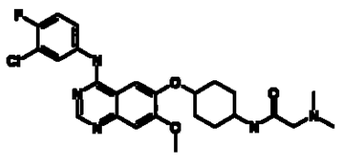
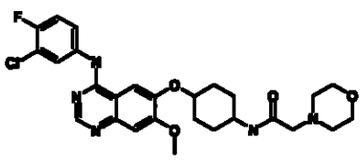
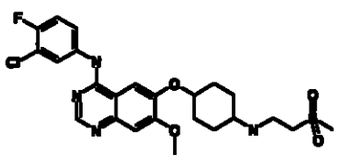
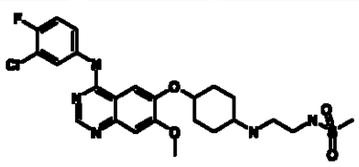
115

Beispiel-Nr.	Struktur
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

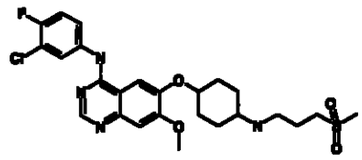
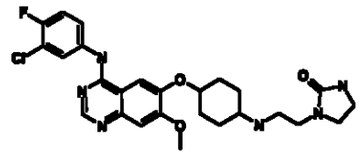
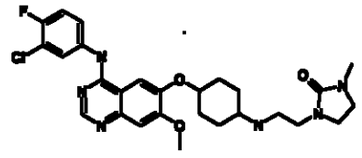
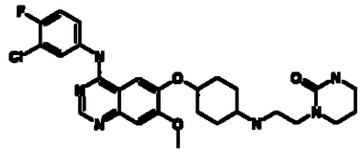
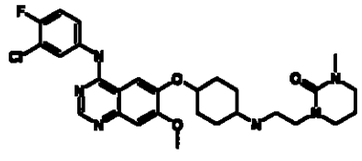
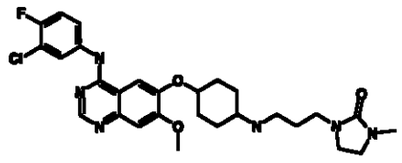
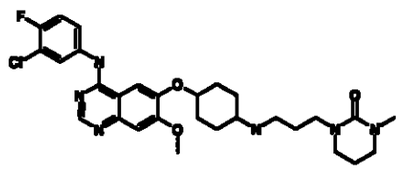
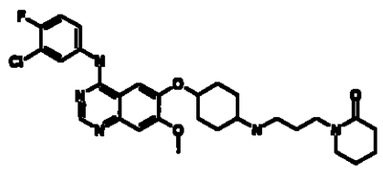
116

Beispiel-Nr.	Struktur
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

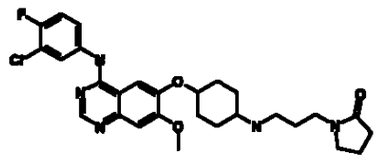
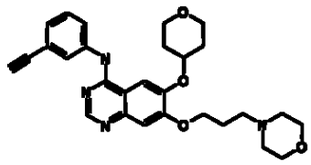
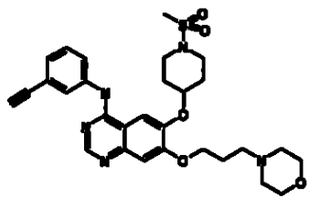
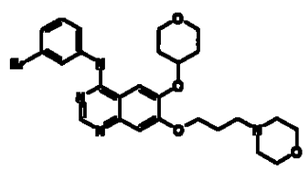
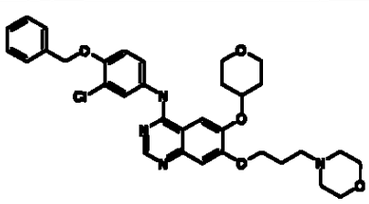
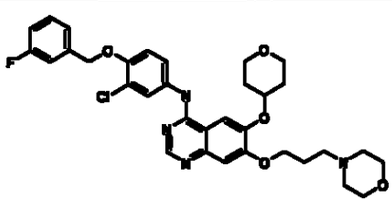
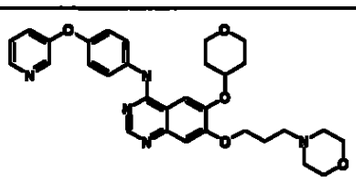
117

Beispiel-Nr.	Struktur
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

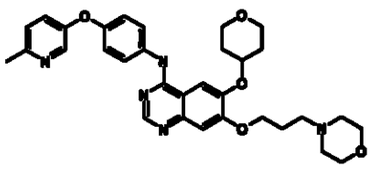
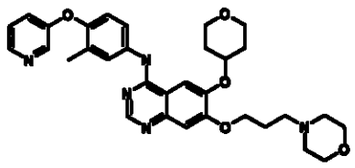
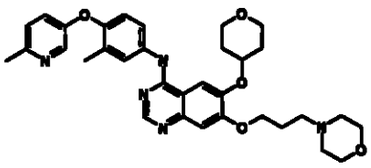
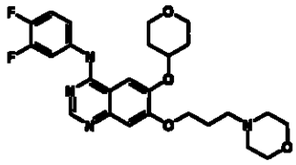
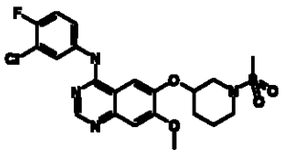
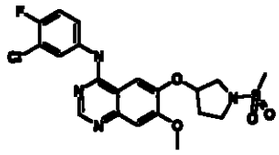
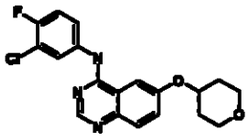
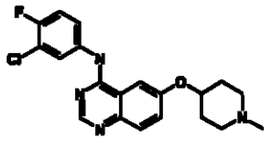
118

Beispiel-Nr.	Struktur
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	

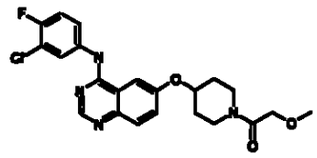
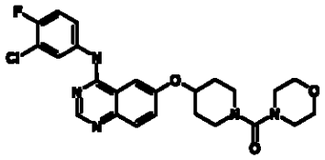
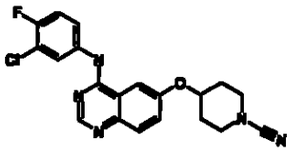
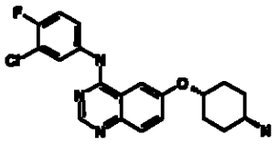
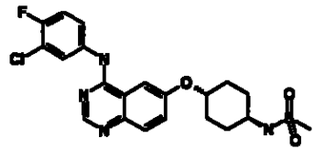
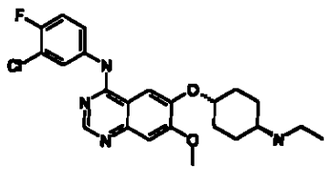
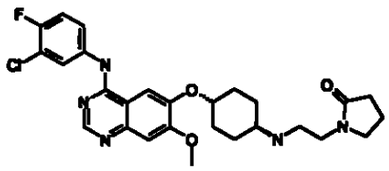
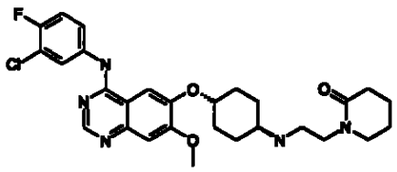
119

Beispiel-Nr.	Struktur
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

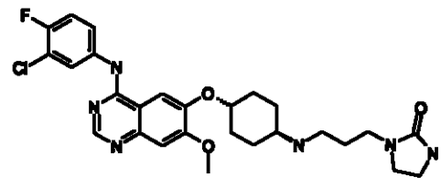
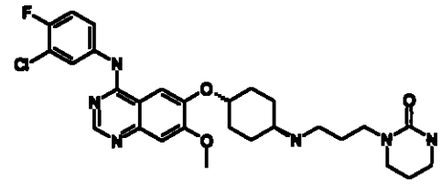
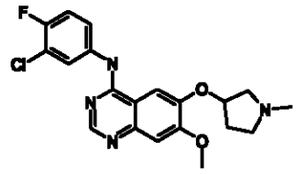
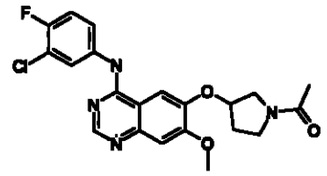
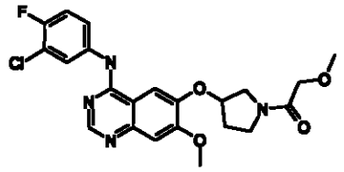
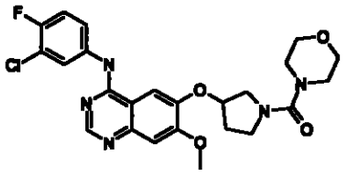
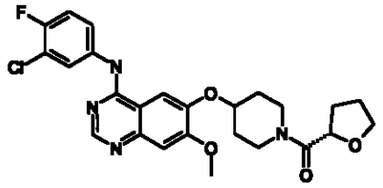
120

Beispiel-Nr.	Struktur
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	

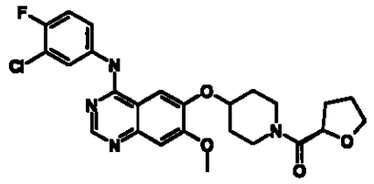
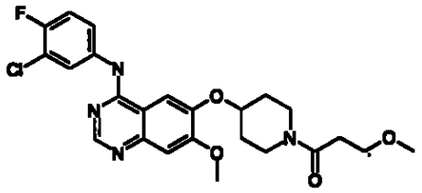
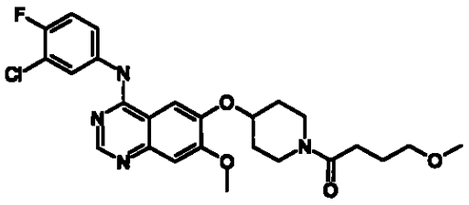
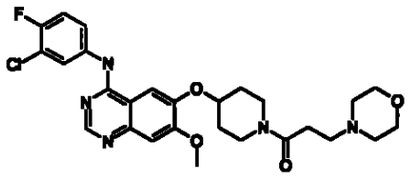
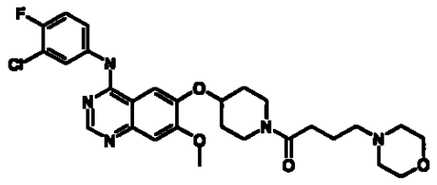
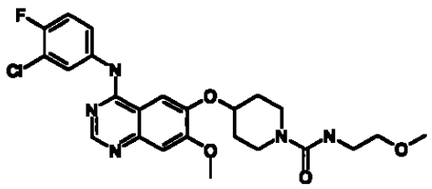
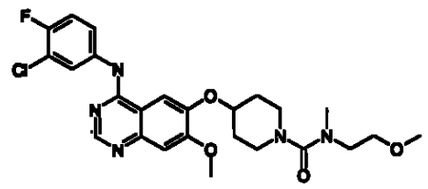
121

Beispiel-Nr.	Struktur
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	

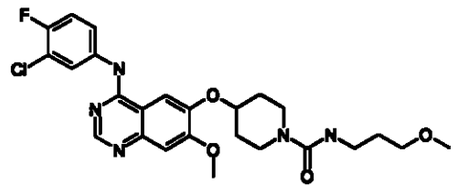
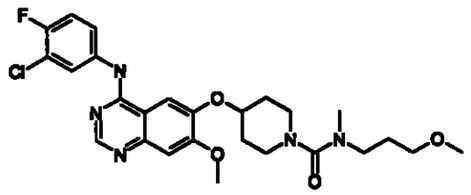
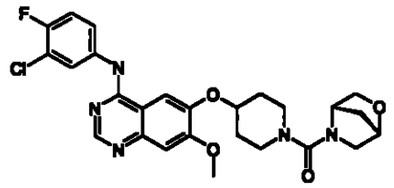
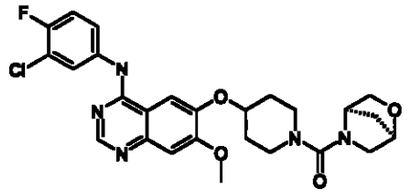
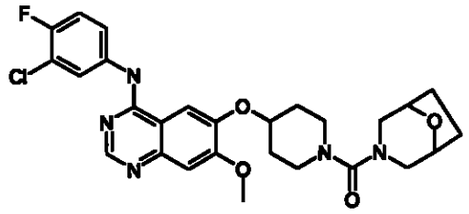
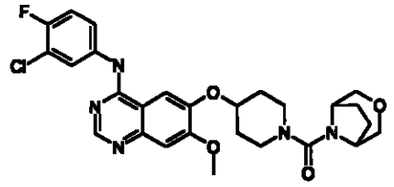
122/30

Beispiel-Nr.	Struktur
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	

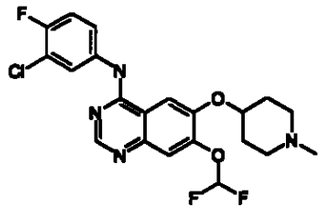
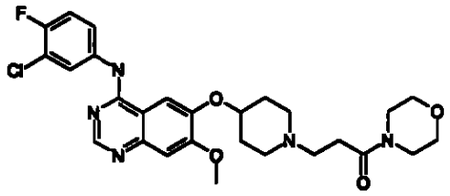
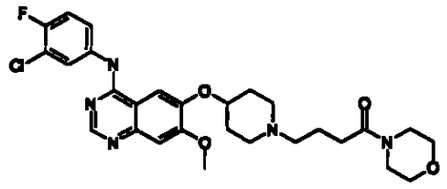
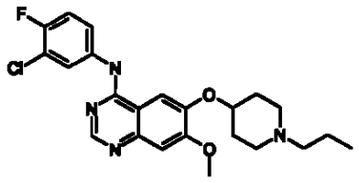
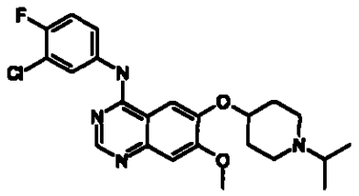
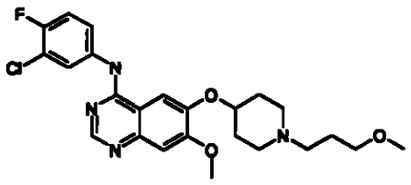
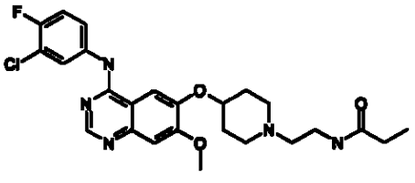
123

Beispiel-Nr.	Struktur
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

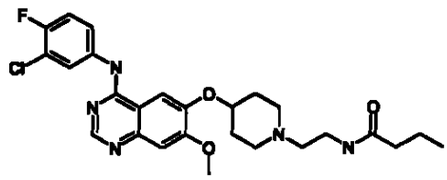
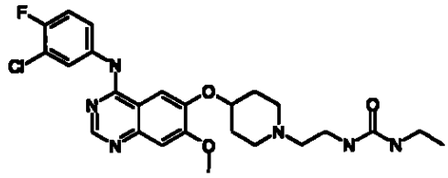
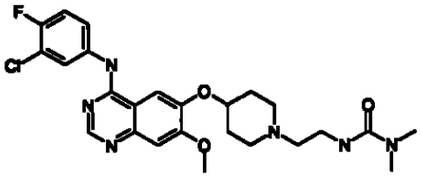
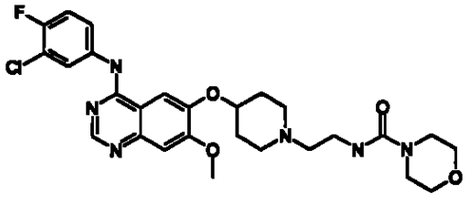
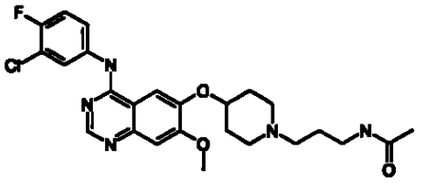
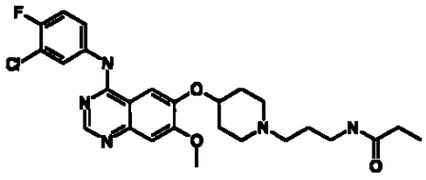
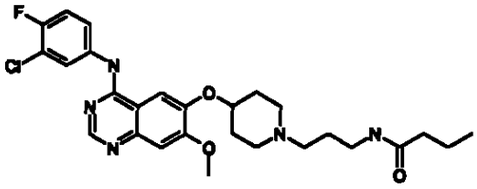
124

Beispiel-Nr.	Struktur
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	

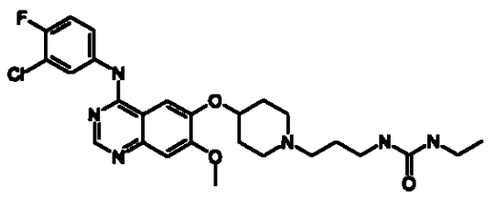
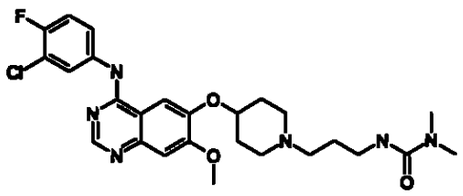
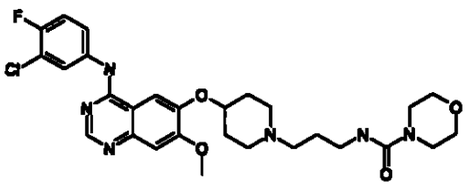
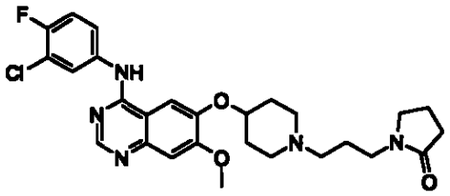
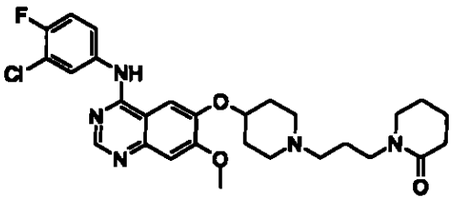
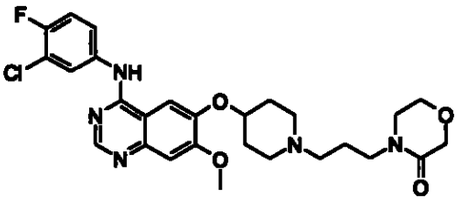
125

Beispiel-Nr.	Struktur
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	

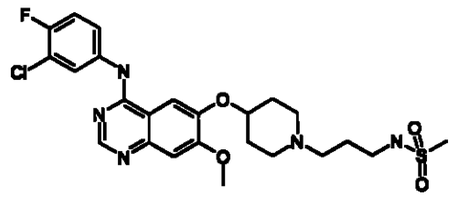
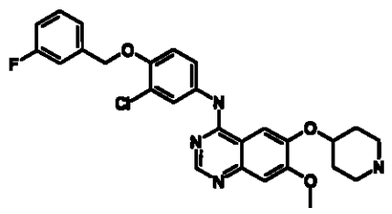
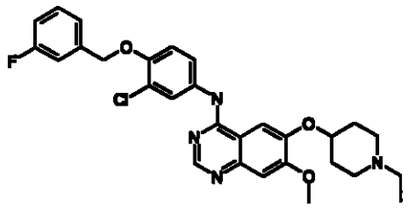
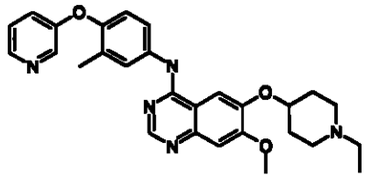
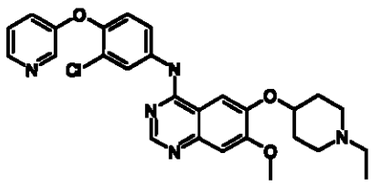
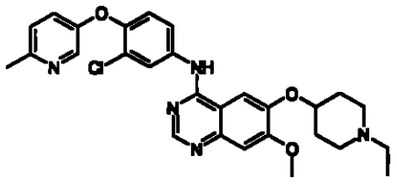
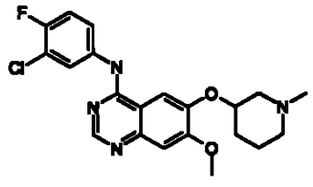
126

Beispiel-Nr.	Struktur
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	

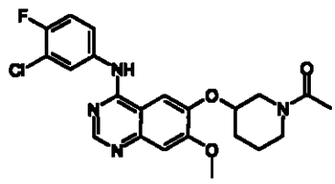
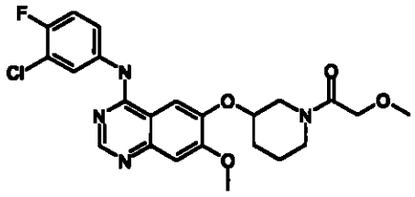
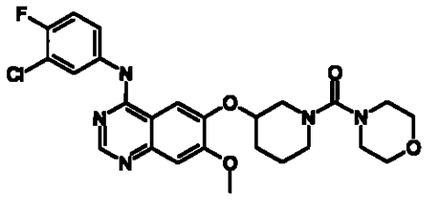
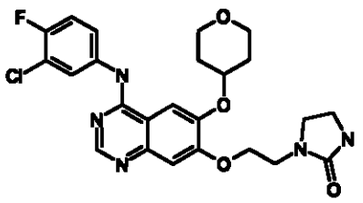
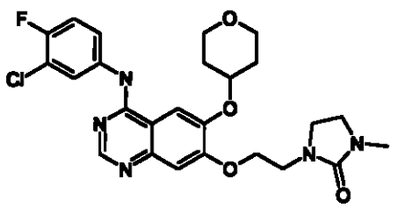
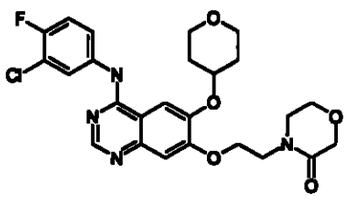
127

Beispiel-Nr.	Struktur
(153)	
(154)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	

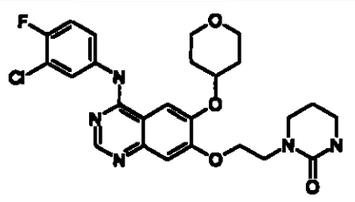
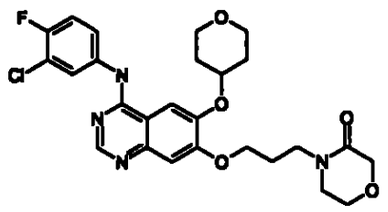
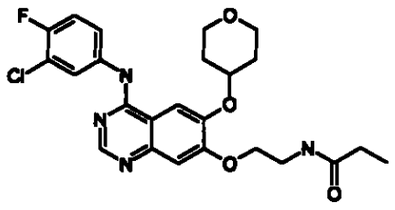
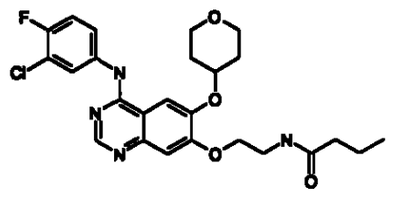
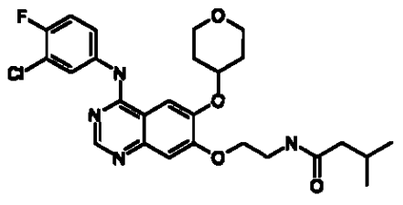
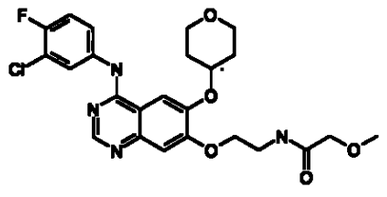
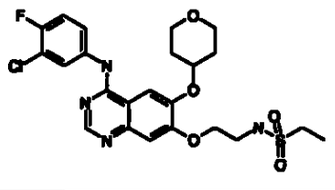
128

Beispiel-Nr.	Struktur
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	

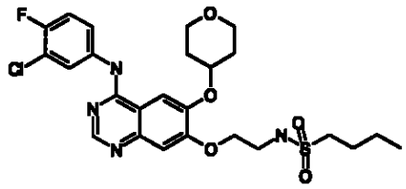
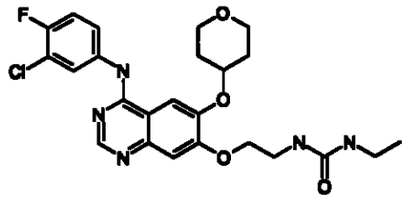
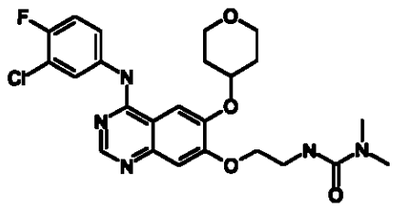
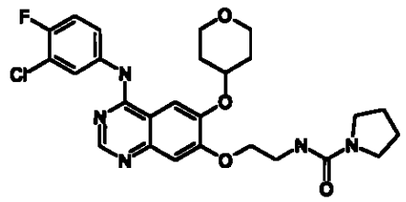
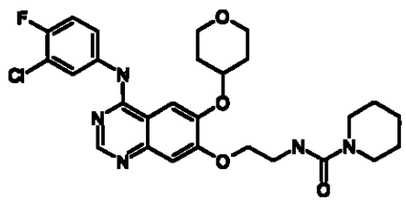
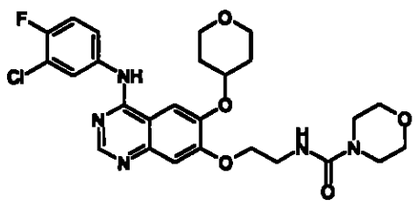
129

Beispiel-Nr.	Struktur
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	

130

Beispiel-Nr.	Struktur
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(178)	
(179)	
(180)	

131

Beispiel-Nr.	Struktur
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

132
440

Beispiel 16

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75.0	mg
Calciumphosphat	93.0	mg
Maisstärke	35.5	mg
Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
Magnesiumstearat	1.5	mg
	230.0	mg

Herstellung:

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 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.

Kerngewicht:	230	mg
Stempel:	9	mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 17

133

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	100.0 mg
Milchzucker	80.0 mg
Maisstärke	34.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
Magnesiumstearat	2.0 mg
	220.0 mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig 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.

Tablettengewicht:	220 mg	
Durchmesser:	10 mm,	biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 18

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	150.0 mg
Milchzucker pulv.	89.0 mg
Maisstärke	40.0 mg
Kolloide Kieselgelsäure	10.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
Magnesiumstearat	1.0 mg

139

300.0 mg

Herstellung:

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 Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300	mg
Stempel:	10	mm, flach

Beispiel 19

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150.0	mg
Maisstärke getr.	ca.	180.0	mg
Milchzucker pulv.	ca.	87.0	mg
Magnesiumstearat		3.0	mg
ca.		420.0	mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

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

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 20

135

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

Herstellung:

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

Beispiel 21

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1.00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
Rohrzucker	10.00 g
Glycerin	5.00 g
Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
Aroma	0.30 g
Wasser dest.ad 100.00 ml	

Herstellung:

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

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 22

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10.0	mg
0.01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest ad	2.0	ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 23

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50.0	mg
0.01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad 10.0	ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 24

137

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5.0	mg
Lactose für Inhalationszwecke	15.0	mg
	20.0	mg

Herstellung:

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

Kapselgewicht: 70.0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 25

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz		2.500	mg
Benzalkoniumchlorid		0.001	mg
1N-Salzsäure q.s.			
Ethanol/Wasser (50/50)	ad	15.000	mg

Herstellung:

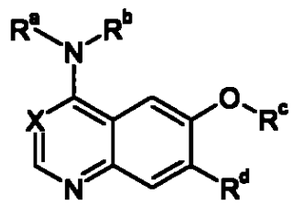
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

138

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



(I),

in denen

R^a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe,

R^b eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 bis R^3 substituiert ist, wobei

R^1 und R^2, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4}-Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{2-3}-Alkenyl- oder C_{2-3}-Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

R^3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

R^c eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe und

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder eine 4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{2-4}-alkyl- oder eine C_{1-3}-Alkylsulfonylamino-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (3-Oxomorpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl- oder eine (2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine C_{1-4}-Alkylsulfonyl-, Chlor-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, Brom-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, Amino-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-

140

sulfonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Morpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonyl- oder eine (4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulfonylgruppe,

eine C_{1-4}-Alkyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcarbonyl-, Tetrahydropyranylcarbonyl-, Amino-C_{1-4}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkylcarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylcarbonyl-, (4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl- oder eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-4}-alkyl-carbonylgruppe, oder

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-, (C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl-, Homopiperidin-1-ylsulfonyl-, Morpholin-4-ylsulfonyl-, Homomorpholin-4-ylsulfonyl-, Piperazin-1-ylsulfonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylsulfonyl-, Homopiperazin-1-ylsulfonyl- oder eine 4-C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei

101

R^6 eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Azetidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-yl-gruppe,

R^d ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxygruppe,

eine C_{1-4}-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine C_{2-4}-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei

R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

142

R^7 eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, C_{3-6}-Cycloalkyloxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo-[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder C_{1-3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino-, C_{1-4}-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine C_{3-7}-Cycloalkyloxy- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyloxygruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxy-gruppe,

eine Tetrahydrofuranyl-C_{1-4}-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C_{1-4}-alkyloxygruppe,

eine C_{1-4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, wobei

R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellt,

oder eine C_{1-4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R^8 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R^9 mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R^9 ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine C_{1-3}-Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Difluormethyl- Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R^9 mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^9 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein können, und

soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

mit der Maßgabe, daß die Verbindung 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin ausgeschlossen ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine durch die Reste R^1 bis R^3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

144

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinylgruppe,

eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert ist, oder

eine Pyridyloxy- oder Pyridinylmethoxygruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist,

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe und

R^3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R^c eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe und

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{2-4}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonylamino-C_{2-4}-alkylgruppe,

145

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl- oder (2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylgruppe,

eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Chlor-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, Brom-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, Amino-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulfonyl- oder (Morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkylsulfonylgruppe,

eine C_{1-4}-Alkyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, C_{1-3}-Alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranylcarbonyl-, Tetrahydropyranylcarbonyl-, Amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl- oder eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonylgruppe, oder

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonyl-, (C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-(C_{1-3}-Alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C_{1-3}-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei

146

R^6 eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydro-pyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei R^4 und R^5 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3}-Alkyloxygruppe,

eine Methoxygruppe, die durch ein bis drei Fluoratome substituiert ist,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R^7 eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo-

[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino-, C_{1-4}-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Ethinylphenyl-, 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenyl-gruppe,

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluor-benzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

148

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^4-N-R^5 substituiert ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom,eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R^5 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Aminocarbonylmethyl-, Methylaminocarbonylmethyl-, Dimethylaminocarbonylmethyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperazin-1-ylcarbonylmethyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl-, Morpholin-4-ylcarbonylmethyl-, 2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)ethyl- oder 3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)propylgruppe,

eine Ethyl-, Propyl-, 2-Hydroxyethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)propyl-, 2-(Propylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Propylcarbonylamino)propyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl-, 2-(Methylsulfonyl)ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl- oder eine 3-(Methylsulfonylamino)propylgruppe,

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl-, 2-(3-Oxo-morpholin-4-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl- oder eine 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethylgruppe,

eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl-, 3-(3-Oxo-morpholin-4-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl- oder eine 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propylgruppe,

eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, 3-Chlorpropylsulfonyl-, 2-(Morpholin-4-yl)-ethylsulfonyl- oder eine 3-(Morpholin-4-yl)-propylsulfonylgruppe,

eine Propyloxycarbonyl- oder Butyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, Acetyl-, Ethylcarbonyl-, Propylcarbonyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, Dimethylaminoacetyl-, Morpholin-4-ylacetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)propyl]carbonyl- oder eine Methylsulfonylacetylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R^6 substituiert ist, wobei

R^6 eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei

150

R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R^7 eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Acetylamino-, Ethylcarbonylamino-, Propylcarbonylamino-, Butylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, Butyloxycarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino- oder Butylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert ist, wobei R^6 und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

151

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Bromphenyl-, 3,4-Difluorphenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl- oder eine 3-Ethinylphenylgruppe, oder

eine 3-Chlor-4-benzyloxy-phenyl-, 3-Chlor-4-[(3-fluorbenzyl)oxy]-phenyl-, 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 4-[(6-Methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl-, 3-Methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-, 3-Chlor-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl-Gruppe,

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Ethylamino, Dimethylamino-, Aminocarbonylmethylamino-, Methylaminocarbonylmethylamino-, Dimethylaminocarbonylmethylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylmethylamino-, [3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)propyl]amino-, [2-(Methylsulfonyl)ethyl]amino-, [3-(Methylsulfonyl)propyl]amino- oder [2-(Methylsulfonylamino)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino-, [2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino- oder [2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino-Gruppe substituiert ist,

152

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine [3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl]amino-, [3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino- oder [3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Aminomethylcarbonylamino-, Methylaminomethylcarbonylamino-, Dimethylaminomethylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylmethylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, Aminocarbonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino- oder N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino- 3-Chlorpropylsulfonylamino-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonylamino- oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylamino-gruppe substituiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)-propyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)-ethyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyl-, 3-(Acetylamino)-propyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Propylcarbonylamino)-propyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)-propyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyl-, 3-(Methylsulfonylamino)-propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-ethyl- oder 3-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyl-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyl-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Formyl-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Methylsulfonylacetyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl- oder Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, [2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]sulfonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-yl)butyloxygruppe,

eine 3-(Dimethylamino)propyloxy-, 3-(Diethylamino)propyloxy-, 3-[Bis-(2-methoxyethyl)-amino]propyloxy-, 3-(Piperazin-1-yl)propyloxy-, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyloxy- oder 3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)propyloxy-Gruppe

155

eine 3-(Homomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-propyloxy- oder 3-(8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-propyloxy-Gruppe,

eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(3-Oxomorpholin-4-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy- oder 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy-Gruppe,

eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(3-Oxomorpholin-4-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyloxy-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy- oder 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy-Gruppe,

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Amino)-ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Propylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Isobutylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methoxyacetylamino)-ethyloxy-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Piperidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyloxy-, 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe, 2-(Ethylsulfonylamino)-ethyloxy- oder 2-(Butylsulfonylamino)-ethyloxy-Gruppe, oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-(Amino)-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxy-Gruppe,

und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe oder eine 3-Ethinylphenylgruppe,

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino-, N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino-, N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-, 3-Chlorpropylsulfonylamino- oder [3-(Morpholin-4-yl)-propyl]sulfonylaminogruppe substituiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe,

157

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl-, Cyano-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Methylsulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine 2-(Morpholin-4-yl)ethyloxy-, 3-(Morpholin-4-yl)propyloxy- oder 4-(Morpholin-4-yl)butyloxygruppe,

eine 2-(3-Methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxygruppe,

eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-ethyloxy-, 2-Amino-ethyloxy-, 2-(Acetylamino)-ethyloxy- oder 2-(Methylsulfonylamino)-ethyloxygruppe oder

eine 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-propyloxy-, 3-Amino-propyloxy-, 3-(Acetylamino)-propyloxy- oder 3-(Methylsulfonylamino)-propyloxygruppe,

und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

158

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(e) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(h) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(i) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(k) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulfonyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(l) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(m) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

(n) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

(o) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(p) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

(q) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(r) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(s) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(t) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(u) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,

(v) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin und

(w) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

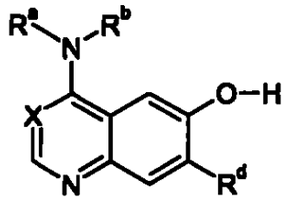
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



,(II)

in der

R^a, R^b, R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

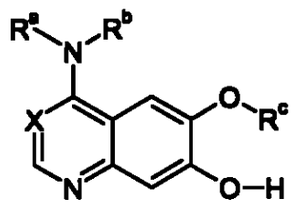
$$Z^1 - R^c \qquad (III)$$

in der

R^c wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und Z^1 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



(IV)

in der R^a, R^b, R^c und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert, sind mit einer mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z^2 - R^d \qquad (V)$$

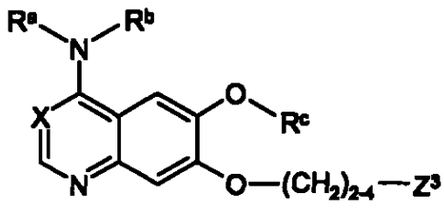
in der R^d eine C_{1-4}-Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert C_{2-4}-Alkylgruppe, wobei R^6 und R^7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, eine C_{1-4}-Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R^8 jeweils wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, und

162

Z^2 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene heterocyclischen Gruppe substituiert ist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



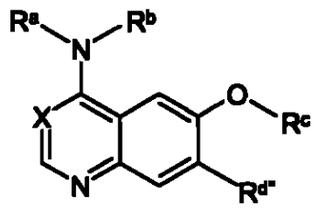
(VI),

in der R^a, R^b, R^c und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt, mit

Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine Hydroxygruppe darstellt,

ein Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel

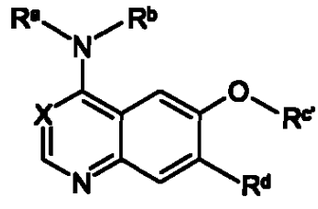


(VII),

in der R^a, R^b, R^c und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und $R^{d'}$ eine in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe darstellt, abgespalten wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine –NH-Gruppe enthält,

ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

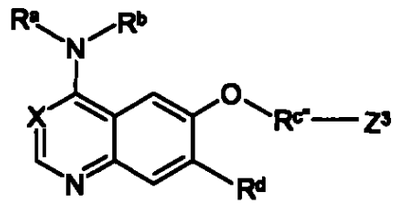


(VIII),

in der R^a, R^b, R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und $R^{c'}$ mit der Maßgabe die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R^c erwähnten Bedeutungen besitzt, daß R^c ein geschütztes Stickstoffatom enthält, abgespalten wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkyaminogruppe oder durch eine über ein Stickstoffatom gebundenene, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe enthält,

ein Verbindung der allgemeinen Formel



(IX),

in der R^a, R^b, R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt und $R^{c''}$ mit der Maßgabe, daß ein an ein aliphatisches Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch die Gruppe Z^3 ersetzt ist, die für R^c in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt Bedeutungen besitzt,

mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung, Cyanierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl-, Cyano- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Chlor-C_{1-4}-alkylsulfonyl- oder eine Brom-C_{1-4}-alkylsulfonylgruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Amino-C_{1-4}-alkylsulfonylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino- oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyliminogruppe enthält, mittels Behandlung mit einer Säure in eine entsprechende Amino-, Alkylamino- oder Iminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

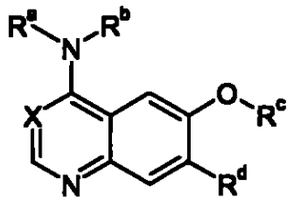
gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

165

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



(I),

in der

R^a, R^b, R^c, R^d und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

166

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
1/1317		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 03/ 03062	25/03/2003	30/03/2002
Anmelder		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer 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:

   4-(N-PHENYLAMINO)-CHINAZOLINE/CHINOLINE ALS TYROSINKINASEINHIBITOREN

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/517 C07D239/94 C07D405/12 C07D401/12 C07D413/12
C07D403/12 C07D498/08 C07D491/08 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)
EPO-Internal, WPI Data, 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.
X	WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7 March 2002 (2002-03-07) page 31; example I page 34; example III page 45 -page 56; examples claims	1-11
X	WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7 March 2002 (2002-03-07) page 28; example I page 49 -page 68; examples claims	1-11

-/-

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

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 May 2003	06/06/2003

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03062

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 55141 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21 September 2000 (2000-09-21) examples claims	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/03062

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0218372	A	07-03-2002	DE	10042059 A1	07-03-2002
			AU	9548101 A	13-03-2002
			WO	0218372 A1	07-03-2002
			US	2002049197 A1	25-04-2002
WO 0218351	A	07-03-2002	DE	10042058 A1	07-03-2002
			AU	8769401 A	13-03-2002
			WO	0218351 A1	07-03-2002
			NO	20030870 A	25-02-2003
			US	2002082271 A1	27-06-2002
WO 0055141	A	21-09-2000	DE	19911509 A1	21-09-2000
			AU	3166700 A	04-10-2000
			BG	105893 A	31-05-2002
			BR	0009076 A	26-12-2001
			CA	2368059 A1	21-09-2000
			CN	1343201 T	03-04-2002
			CZ	20013326 A3	12-12-2001
			EE	200100484 A	16-12-2002
			WO	0055141 A1	21-09-2000
			EP	1163227 A1	19-12-2001
			HU	0201832 A2	28-12-2002
			JP	2002539199 T	19-11-2002
			NO	20014487 A	14-09-2001
			PL	350522 A1	16-12-2002
			SK	13032001 A3	04-06-2002
			TR	200102782 T2	22-04-2002
			US	2002177601 A1	28-11-2002

INTERNATI NALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03062

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/517 C07D239/94 C07D405/12 C07D401/12 C07D413/12
C07D403/12 C07D498/08 C07D491/08 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07) Seite 31; Beispiel I Seite 34; Beispiel III Seite 45 -Seite 56; Beispiele Ansprüche	1-11
X	WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07) Seite 28; Beispiel I Seite 49 -Seite 68; Beispiele Ansprüche	1-11

-/--

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

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

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

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
30. Mai 2003	06/06/2003

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

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03062

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 55141 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21. September 2000 (2000-09-21) Beispiele Ansprüche	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03062

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0218372	A	07-03-2002	DE	10042059 A1	07-03-2002
			AU	9548101 A	13-03-2002
			WO	0218372 A1	07-03-2002
			US	2002049197 A1	25-04-2002
WO 0218351	A	07-03-2002	DE	10042058 A1	07-03-2002
			AU	8769401 A	13-03-2002
			WO	0218351 A1	07-03-2002
			NO	20030870 A	25-02-2003
			US	2002082271 A1	27-06-2002
WO 0055141	A	21-09-2000	DE	19911509 A1	21-09-2000
			AU	3166700 A	04-10-2000
			BG	105893 A	31-05-2002
			BR	0009076 A	26-12-2001
			CA	2368059 A1	21-09-2000
			CN	1343201 T	03-04-2002
			CZ	20013326 A3	12-12-2001
			EE	200100484 A	16-12-2002
			WO	0055141 A1	21-09-2000
			EP	1163227 A1	19-12-2001
			HU	0201832 A2	28-12-2002
			JP	2002539199 T	19-11-2002
			NO	20014487 A	14-09-2001
			PL	350522 A1	16-12-2002
			SK	13032001 A3	04-06-2002
			TR	200102782 T2	22-04-2002
			US	2002177601 A1	28-11-2002

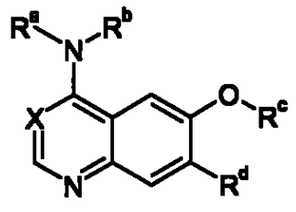
1780

173

80371fftlatest

Bicyclic heterocyclic compounds, pharmaceutical compositions containing these compounds, their use and process for preparing them

The present invention relates to bicyclic heterocyclic groups of general formula



(I),

the tautomers, the stereoisomers, the mixtures and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, the use thereof for treating diseases, particularly tumoral diseases, as well as benign prostate hyperplasia (BPH), diseases of the lungs and respiratory tract, and the preparation thereof.

In the above general formula I

R^a denotes a hydrogen atom or a C_{1-4}-alkyl group,

R^b denotes a phenyl or 1-phenylethyl group, wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R^1 to R^3, while

> R^1 and R^2, which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,
>
> a C_{1-4}-alkyl, hydroxy, C_{1-4}-alkoxy, C_{2-3}-alkenyl or C_{2-3}-alkynyl group,
>
> an aryl, aryloxy, arylmethyl or arylmethoxy group,

a heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylmethyl or heteroarylmethoxy group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms or

a cyano, nitro or amino group, and

R^3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or

a methyl or trifluoromethyl group,

R^c denotes a cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group which is substituted in each case by a group R^4-N-R^5, while

R^4 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group and

R^5 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group,

an aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, homopiperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl or a 4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl group,

a hydroxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, piperidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{2-4}-alkyl or

a C_{1-3}-alkylsulphonylamino-C_{2-4}-alkyl group,

a (2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (3-oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl or a (2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl group,

a C_{1-4}-alkylsulphonyl, chloro-C_{1-4}-alkylsulphonyl, bromo-C_{1-4}-alkylsulphonyl, amino-C_{1-4}-alkylsulphonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-4}-alkylsulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (pyrrolidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (piperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (morpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkyl-sulphonyl, (homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl or a (4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl group,

a C_{1-4}-alkyloxycarbonyl group,

a formyl, C_{1-4}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, tetrahydropyranylcarbonyl, amino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, pyrrolidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, piperidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, morpholin-4-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl or a C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl group,

a cyano, aminocarbonyl, C_{1-3}-alkyl-aminocarbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonyl, (C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, N-(C_{1-3}-alkyl)-N-(C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, arylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-

ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, homopiperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl, homopiperazin-1-ylcarbonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl, aminosulphonyl, C_{1-3}-alkyl-aminosulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulphonyl, pyrrolidin-1-yl-sulphonyl, piperidin-1-ylsulphonyl, homopiperidin-1-ylsulphonyl, morpholin-4-ylsulphonyl, homomorpholin-4-ylsulphonyl, piperazin-1-ylsulphonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylsulphonyl, homopiperazin-1-ylsulphonyl or a 4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-ylsulphonyl group,

a cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group which is substituted in each case by a group R^6, where

R^6 denotes a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

an azetidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

or a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom or a fluorine, chlorine or bromine atom,

a hydroxy group,

a C_{1-4}-alkyloxy group,

a methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

an ethyloxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C_{2-4}-alkyloxy group which is substituted by a group R^6 or R^7, while

R^6 is as hereinbefore defined and

R^7 denotes a hydroxy, C_{1-3}-alkyloxy, C_{3-6}-cycloalkyloxy, amino, C_{1-3}-alkylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, homopiperidin-1-yl, morpholin-4-yl, homomorpholin-4-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, piperazin-1-yl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl or C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-yl group, or

a formylamino, C_{1-4}-alkylcarbonylamino, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino, C_{1-4}-alkyloxycarbonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, piperazin-1-ylcarbonylamino, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino or a C_{1-4}-alkylsulphonylamino group,

a C_{3-7}-cycloalkyloxy or C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-4}-alkyloxy group,

a tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy or tetrahydropyran-4-yloxy group,

178

a tetrahydrofuranyl-C_{1-4}-alkyloxy or tetrahydropyranyl-C_{1-4}-alkyloxy group,

a C_{1-4}-alkoxy group which is substituted by a pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group substituted in the 1 position by the group R^8, while

R^8 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group,

or a C_{1-4}-alkoxy group which is substituted by a morpholinyl group substituted in the 4 position by the group R^8, while R^8 is as hereinbefore defined, and

X denotes a methyne group substituted by a cyano group or a nitrogen atom, and

by the aryl groups mentioned in the definition of the above groups is meant in each case a phenyl group which is mono- or disubstituted by R^9, while the substituents may be identical or different and

R^9 denotes a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or a C_{1-3}-alkyl, hydroxy, C_{1-3}-alkyloxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy or cyano group,

by the heteroaryl groups mentioned in the definition of the above groups is meant a pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl group, while the abovementioned heteroaryl groups are each mono- or disubstituted by the group R^9, while the substituents may be identical or different and R^9 is as hereinbefore defined, and

the abovementioned pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl groups may be substituted in each case by one or two C_{1-3}-alkyl groups, and

unless otherwise stated, the abovementioned alkyl groups may be straight-chained or branched,

with the proviso that the compound 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-

179

tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline is excluded.

Preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a phenyl group substituted by the groups R^1 to R^3, while

R^1 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a methyl, trifluoromethyl or ethynyl group,

a phenyloxy or phenylmethoxy group, while the phenyl moiety of the abovementioned groups is optionally substituted by a fluorine or chlorine atom, or

a pyridyloxy or pyridinylmethoxy group, while the pyridinyl moiety of the abovementioned groups is optionally substituted by a methyl or trifluoromethyl group,

R^2 denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom or a methyl group and

R^3 denotes a hydrogen atom,

R^c denotes a cyclopentyl group which is substituted in the 3 position by a group R^4-N-R^5, while

R^4 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group and

R^5 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group,

an aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl,

180

4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl or morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl group,

a hydroxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{2-4}-alkyl or C_{1-3}-alkylsulphonylamino-C_{2-4}-alkyl group,

a (2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (3-oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl or (2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl group,

a C_{1-3}-alkylsulphonyl, chloro-C_{2-4}-alkylsulphonyl, bromo-C_{2-4}-alkylsulphonyl, amino-C_{2-4}-alkylsulphonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{2-4}-alkylsulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkylsulphonyl, (pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulphonyl, (piperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulphonyl or (morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkylsulphonyl group,

a C_{1-4}-alkyloxy-carbonyl group,

a formyl, C_{1-3}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, tetrahydropyranylcarbonyl, amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, piperidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, morpholin-4-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl or a C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl group,

a cyano, aminocarbonyl, C_{1-3}-alkyl-aminocarbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-

carbonyl, (C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, N-(C_{1-3}-alkyl)-N-(C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, C_{1-3}-alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C_{1-3}-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl, aminosulphonyl, C_{1-3}-alkyl-aminosulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulphonyl, pyrrolidin-1-yl-sulphonyl, piperidin-1-ylsulphonyl or a morpholin-4-ylsulphonyl group, or

a cyclopentyl group which is substituted in the 3 position by a group R^6, while

R^6 denotes a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^4-N-R^5, while R^4 and R^5 are as hereinbefore defined,

a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^6, while R^6 is as hereinbefore defined,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined, or

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a C_{1-3}-alkyloxy group,

a methoxy group which is substituted by one to three fluorine atoms,

an ethyloxy group which is substituted in the 2 position by a group R^6 or R^7, while R^6 is as hereinbefore defined and

R^7 denotes a hydroxy, C_{1-3}-alkyloxy, amino, C_{1-3}-alkylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, homomorpholin-4-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, piperazin-1-yl or a 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl group, or

a formylamino, C_{1-4}-alkylcarbonylamino, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino, C_{1-4}-alkyloxycarbonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, piperazin-1-ylcarbonylamino, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- morpholin-4-ylcarbonylamino or a C_{1-4}-alkylsulphonylamino group,

a propyloxy group which is substituted in the 3 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, or

a butyloxy group which is substituted in the 4 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, and

X denotes a nitrogen atom,

while, unless stated otherwise, the abovementioned alkyl groups may be straight-chained or branched,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

Particularly preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a 3-ethynylphenyl, 3-bromophenyl, 3,4-difluorophenyl or 3-chloro-4-fluoro-phenyl group,

a 3-chloro-4-benzyloxy-phenyl, 3-chloro-4-[(3-fluoro-benzyl)oxy]-phenyl, 4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 3-methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-chloro-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl or 3-chloro-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl group,

R^c denotes a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^4-N-R^5, while

R^4 denotes a hydrogen atom, a methyl or ethyl group and

R^5 denotes a hydrogen atom, a methyl, aminocarbonylmethyl, methylaminocarbonylmethyl, dimethylaminocarbonylmethyl, pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl, piperidin-1-ylcarbonylmethyl, piperazin-1-ylcarbonylmethyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl, morpholin-4-ylcarbonylmethyl, 2-(morpholin-4-yl-carbonyl)ethyl or 3-(morpholin-4-yl-carbonyl)propyl group,

an ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(butyloxycarbonylamino)-ethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-(acetylamino)ethyl, 3-(acetylamino)propyl, 2-(ethylcarbonylamino)ethyl, 3-(ethylcarbonylamino)propyl, 2-(propylcarbonylamino)ethyl, 3-(propylcarbonylamino)propyl, 2-

(ethylaminocarbonylamino)ethyl, 3-(ethylaminocarbonylamino)propyl, 2-(dimethylaminocarbonylamino)ethyl, 3-(dimethylaminocarbonylamino)propyl, 2-(morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl, 3-(morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 2-(methylsulphonylamino)ethyl or a 3-(methylsulphonylamino)propyl group,

a 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl, 2-(3-oxomorpholin-4-yl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl, 2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl or a 2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl group,

a 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(2-oxopiperidin-1-yl)propyl, 3-(3-oxomorpholin-4-yl)propyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl, 3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl or a 3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl group,

a methylsulphonyl, ethylsulphonyl, 3-chloropropylsulphonyl, 2-(morpholin-4-yl)-ethylsulphonyl or a 3-(morpholin-4-yl)-propylsulphonyl group,

a propyloxycarbonyl or butyloxycarbonyl group,

a formyl, acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethyl)carbonyl, (3-methoxypropyl)carbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydropyran-4-ylcarbonyl, aminoacetyl, methylaminoacetyl, dimethylaminoacetyl, morpholin-4-ylacetyl, [2-(morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl, [3-(morpholin-4-yl)propyl]carbonyl or a methylsulphonylacetyl group,

a cyano, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, (2-methoxyethyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl, (3-methoxypropyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(3-

methoxypropyl)-aminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, 2-methylmorpholin-4-ylcarbonyl, 2,6-dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl, aminosulphonyl, methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl or a morpholin-4-ylsulphonyl group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^6, while

R^6 denotes a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a methoxy, difluoromethoxy or ethyloxy group,

an ethyloxy group which is substituted in the 2 position by a group R^6 or R^7, while R^6 is as hereinbefore defined and

R^7 denotes a hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, dimethylamino, diethylamino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, homomorpholin-4-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl or 4-ethylpiperazin-1-yl group, or

an acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, butylcarbonylamino, methoxyacetylamino, butyloxycarbonylamino, ethylaminocarbonylamino, dimethylaminocarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, methylsulphonylamino, ethylsulphonylamino or butylsulphonylamino group,

a propyloxy group which is substituted in the 3 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, or

a butyloxy group which is substituted in the 4 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, and

X denotes a nitrogen atom,

while, unless stated otherwise, the abovementioned alkyl groups may be straight-chained or branched,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

Most particularly preferred compounds of general formula I are those wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a 3-bromophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl or a 3-ethynylphenyl group, or

a 3-chloro-4-benzyloxy-phenyl, 3-chloro-4-[(3-fluorbenzyl)oxy]-phenyl, 4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 3-methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-chloro-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl or 3-chloro-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl group,

R^c denotes a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position by an amino, acetylamino, tert.-butyloxycarbonylamino or methylsulphonylamino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by an amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, aminocarbonylmethylamino, methylaminocarbonylmethylamino, dimethylaminocarbonylmethylamino, morpholin-4-ylcarbonylmethylamino, [3-(morpholin-4-ylcarbonyl)propyl]amino, [2-(methylsulphonyl)ethyl]amino, [3-(methylsulphonyl)propyl]amino or [2-(methylsulphonylamino)ethyl]amino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a [2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino or [2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a [3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxopiperidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino or [3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by an acetylamino, N-(acetyl)-methylamino, aminomethylcarbonylamino, methylaminomethylcarbonylamino, dimethylaminomethylcarbonylamino, morpholin-4-ylmethylcarbonylamino, methoxyacetylamino, N-(methoxyacetyl)-methylamino, tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino, N-(tetrahydropyran-4-

ylcarbonyl)-methylamino, tert.-butyloxycarbonylamino, N-(tert.-butyloxycarbonyl)-methylamino, aminocarbonylamino, methylaminocarbonylamino, N-(ethylaminocarbonyl)-methylamino, dimethylaminocarbonylamino, N-(dimethylaminocarbonyl)-methylamino, N-(piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, N-(morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino or N-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a methylsulphonylamino, N-(methylsulphonyl)-methylamino, ethylsulphonylamino, N-(ethylsulphonyl)-methylamino, dimethylaminosulphonylamino, N-(dimethylaminosulphonyl)-methylamino, morpholin-4-ylsulphonylamino, N-(morpholin-4-ylsulphonyl)-methylamino- 3-chloropropylsulphonylamino, [2-(morpholin-4-yl)-ethyl]sulphonylamino or [3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino- group,

a pyrrolidin-3-yl group,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, acetyl, methoxyacetyl, tert.-butyloxycarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-3-yl group,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, acetyl, methoxyacetyl, tert.-butyloxycarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, ethyl,

propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)-ethyl, 3-(methylsulphonyl)-propyl, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl, 2-aminoethyl, 2-(acetylamino)-ethyl, 2-(ethylcarbonylamino)-ethyl, 2-(propylcarbonylamino)-ethyl, 2-(ethylaminocarbonylamino)-ethyl, 2-(dimethylaminocarbonylamino)-ethyl, 2-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyl, 3-(acetylamino)-propyl, 3-(ethylcarbonylamino)-propyl, 3-(propylcarbonylamino)-propyl, 3-(ethylaminocarbonylamino)-propyl, 3-(dimethylaminocarbonylamino)-propyl, 3-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-propyl, 2-(methylsulphonylamino)-ethyl, 3-(methylsulphonylamino)-propyl, (aminocarbonyl)methyl, (methylaminocarbonyl)methyl, (dimethylaminocarbonyl)methyl, (pyrrolidin-1-ylcarbonyl)methyl, (morpholin-4-ylcarbonyl)methyl, 2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-ethyl or 3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-propyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)-ethyl, 2-(3-oxomorpholin-4-yl)-ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl, 2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl, 2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl or 2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl, 3-(2-oxopiperidin-1-yl)-propyl, 3-(3-oxomorpholin-4-yl)-propyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-propyl, 3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyl, 3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl or 3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a formyl, acetyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethyl)carbonyl, (3-methoxypropyl)carbonyl, methylsulphonylacetyl, aminoacetyl, methylaminoacetyl, (dimethylamino)acetyl, (morpholin-4-yl)acetyl, [2-(morpholin-4-yl)-ethyl]carbonyl, [3-(morpholin-4-yl)-propyl]carbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl or tetrahydropyran-4-ylcarbonyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a cyano,

aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, (2-methoxyethyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl, (3-methoxypropyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, 2-methylmorpholin-4-ylcarbonyl, 2,6-dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl, isopropyloxycarbonyl or tert.-butyloxycarbonyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a methylsulphonyl, ethylsulphonyl, [2-(morpholin-4-yl)-ethyl]sulphonyl, [3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl or morpholin-4-ylsulphonyl group, or

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a methoxy, difluoromethoxy or ethyloxy group,

a 2-(morpholin-4-yl)ethyloxy, 3-(morpholin-4-yl)propyloxy or 4-(morpholin-4-yl)butyloxy group,

a 3-(dimethylamino)propyloxy, 3-(diethylamino)propyloxy, 3-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]propyloxy, 3-(piperazin-1-yl)propyloxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyloxy or 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyloxy group,

a 3-(homomorpholin-4-yl)-propyloxy, 3-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-propyloxy, 3-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-propyloxy or 3-(8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-propyloxy group,

a 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(3-

oxomorpholin-4-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy or 2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy group,

a 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyloxy, 3-(2-oxopiperidin-1-yl)-propyloxy, 3-(3-oxomorpholin-4-yl)-propyloxy, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-propyloxy, 3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyloxy, 3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy or 3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy group,

a 2-(methoxy)-ethyloxy, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyloxy, 2-(amino)-ethyloxy, 2-(acetylamino)-ethyloxy, 2-(ethylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(propylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(isobutylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(methoxyacetylamino)-ethyloxy, 2-(ethylaminocarbonylamino)-ethyloxy, 2-(dimethylaminocarbonylamino)-ethyloxy, 2-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(piperidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(methylsulphonylamino)-ethyloxy group, 2-(ethylsulphonylamino)-ethyloxy or 2-(butylsulphonylamino)-ethyloxy group, or

a 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy, 3-(amino)-propyloxy, 3-(acetylamino)-propyloxy or 3-(methylsulphonylamino)-propyloxy group,

and

X denotes a nitrogen atom,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

Particularly preferred compounds of general formula I are those wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b preferably denotes a 3-chloro-4-fluoro-phenyl group or also a 3-ethynylphenyl group,

R^c denotes a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position by an amino, acetylamino, tert.-butyloxycarbonylamino or methylsulphonylamino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by an amino, methylamino, dimethylamino, acetylamino, N-(acetyl)-methylamino, methoxyacetylamino, N-(methoxyacetyl)-methylamino, tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino, N-(tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino, tert.-butyloxycarbonylamino, N-(tert.-butyloxycarbonyl)-methylamino, N-(ethylaminocarbonyl)-methylamino, dimethylaminocarbonylamino, N-(dimethylaminocarbonyl)-methylamino, N-(piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, N-(morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino, N-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino, methylsulphonylamino, N-(methylsulphonyl)-methylamino, ethylsulphonylamino, N-(ethylsulphonyl)-methylamino, dimethylaminosulphonylamino, N-(dimethylaminosulphonyl)-methylamino, morpholin-4-ylsulphonylamino, N-(morpholin-4-ylsulphonyl)-methylamino, 3-chloropropylsulphonylamino, or [3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino group,

a pyrrolidin-3-yl group,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a tert.-butyloxycarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-3-yl group,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a tert.-butyloxycarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-4-yl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, (aminocarbonyl)methyl, (dimethylaminocarbonyl)methyl, (morpholin-4-

ylcarbonyl)methyl, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethyl, 2-aminoethyl, 2-(acetylamino)ethyl, 2-(methylsulphonylamino)ethyl, cyano, acetyl, methoxyacetyl, (dimethylamino)acetyl, (morpholin-4-yl)acetyl, tetrahydropyran-4-ylcarbonyl, ethylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, 2-methylmorpholin-4-ylcarbonyl, 2,6-dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl, isopropyloxycarbonyl, tert.-butyloxycarbonyl, methylsulphonyl, dimethylaminosulphonyl or morpholin-4-ylsulphonyl group, or

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a methoxy or ethyloxy group,

a 2-(morpholin-4-yl)ethyloxy, 3-(morpholin-4-yl)propyloxy or 4-(morpholin-4-yl)butyloxy group,

a 2-(3-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy group,

a 2-(methoxy)-ethyloxy, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyloxy, 2-amino-ethyloxy, 2-(acetylamino)-ethyloxy or 2-(methylsulphonylamino)-ethyloxy group or

a 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy, 3-amino-propyloxy, 3-(acetylamino)-propyloxy or 3-(methylsulphonylamino)-propyloxy group,

and

X denotes a nitrogen atom,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

Of the bicyclic heterocyclic groups of general formula I ás described above as well as the sub-groups specified as being preferred, particularly preferred, most particularly preferred and especially preferred, special mention should be made of those compounds wherein

(a) R^c denotes a cyclohexyl group substituted in the 4 position,

(b) R^c denotes a pyrrolidin-3-yl group optionally substituted in the 1 position,

(c) R^c denotes a piperidin-3-yl group optionally substituted in the 1 position,

(d) R^c denotes a piperidin-4-yl group optionally substituted in the 1 position,

(e) R^c denotes a tetrahydrofuran-3-yl group,

(f) R^c denotes a tetrahydropyran-3-yl group, or

(g) R^c denotes a tetrahydropyran-4-yl group,

while R^a, R^b, R^d and X in each case are as hereinbefore defined.

The following are mentioned as examples of particularly preferred compounds of general formula I:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(5) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-methanesulphonylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(6) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(7) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(8) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(9) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(10) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(11) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(12) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(13) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(14) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(15) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-

piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline,

(16) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline,

(17) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(19) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(20) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-quinazoline,

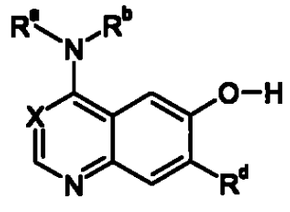
(21) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methanesulphonylamino-ethoxy)-quinazoline and

(22) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline,

as well as their salts.

The compounds of general formula I may be prepared for example by the following methods:

a) reacting a compound of general formula



,(II)

wherein

R^a, R^b, R^d and X are as hereinbefore defined, with a compound of general formula

$$Z^1 - R^c \qquad ,(III)$$

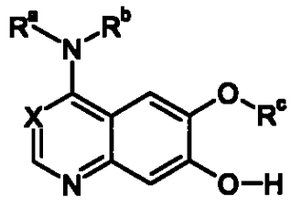
wherein

R^c is as hereinbefore defined and Z^1 denotes a leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom, a sulphonyloxy group such as a methanesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy group or a hydroxy group.

With a compound of general formula III wherein Z^1 denotes a hydroxy group, the reaction is carried out in the presence of a dehydrating agent, preferably in the presence of of a phosphine and an azodicarboxylic acid derivative such as e.g. triphenylphosphine/diethyl azodicarboxylate, conveniently in a solvent such as methylene chloride, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, toluene or ethylenglycoldiethylether at temperatures between -50 and 150°C, but preferably at temperatures between -20 and 80°C.

b) In order to prepare compounds of general formula I wherein R^d denotes one of the optionally substituted alkyloxy groups mentioned hereinbefore:

reacting a compound of general formula


,(IV)

wherein R^a, R^b, R^c and X are as hereinbefore defined, with a compound of general formula

$$Z^2 - R^{d'} \qquad ,(V)$$

wherein $R^{d'}$ denotes a C_{1-4}-alkyl group, a methyl group substituted by 1 to 3 fluorine atoms, an ethyl group substituted by 1 to 5 fluorine atoms, a C_{2-4}-alkyl group substituted by a group R^6 or R^7, where R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, a C_{1-4}-alkyl group which is substituted by a pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group substituted in the 1 position by the group R^8, or a C_{1-4}-alkyl group which is substituted by a morpholinyl group substituted in the 4 position by the group R^8, while R^8 in each case is as hereinbefore defined, and

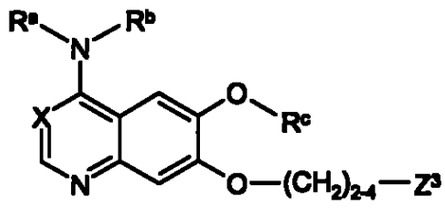
Z^2 denotes a leaving group such as a halogen atom, an alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy or a hydroxy group.

If the leaving group is a halogen atom such as a chlorine, bromine or iodine atom or an alkylsulphonyloxy or arylsulphonyloxy group such as the methanesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy group, the reaction is preferably carried out in the presence of an organic or inorganic base such as potassium carbonate, sodium hydride or N-ethyl-diisopropylamine. If the leaving group is a hydroxy group, the reaction is carried out in the presence of a dehydrating agent, preferably in the presence of a phosphine and an azodicarboxylic acid derivative such as e.g. triphenylphosphine/diethyl azodicarboxylate.

c) In order to prepare compounds of general formula I wherein R^d denotes

one of the abovementioned alkyloxy groups which is substituted by an optionally substituted amino, alkylamino or dialkylamino group or by an optionally substituted heterocyclic group bound via an iminonitrogen atom:

reacting a compound of general formula



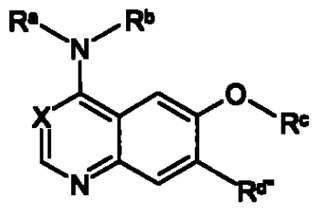
(VI),

wherein R^a, R^b, R^c and X are as hereinbefore defined and Z^3 denotes a leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom or a sulphonyloxy group such as a methanesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy group,

with ammonia, a corresponding, optionally substituted alkylamine, dialkylamine or an imino compound or the suitable salts or derivatives thereof, such as morpholine, for example.

d) In order to prepare compounds of general formula I wherein R^d denotes a hydroxy group:

Cleaving a protecting group from a compound of general formula



(VII),

wherein R^a, R^b, R^c and X are as hereinbefore defined and $R^{d'}$ denotes a group which may be converted into a hydroxy group, for example an optionally

substituted benzyloxy group, a trimethylsilyloxy, acetyloxy, benzoyloxy, methoxy, ethoxy, tert-butoxy or trityloxy group.

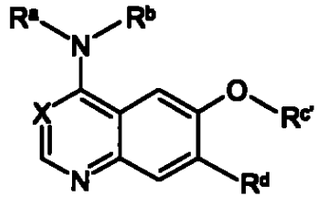
The protecting group is cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxan/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

However, a benzyl or methoxybenzyl group is cleaved, for example, hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at ambient temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or benzyl group is cleaved for example by treating with an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or hydrobromic acid or by treating with iodotrimethylsilane, optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxan, methanol or diethyl ether.

e) In order to prepare compounds of general formula I wherein R^c contains a -NH- group:

cleaving a protecting group from a compound of general formula



(VIII),

wherein R^a, R^b, R^d and X are as hereinbefore defined and $R^{c'}$ has the meanings given for R^c hereinbefore, with the proviso that R^c contains a protected nitrogen atom.

Conventional protecting groups for an amino, alkylamino or imino group are for example the formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group, while for the amino group the phthalyl group is an additional possibility.

The protecting group is cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxan/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is cleaved, for example hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at ambient temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

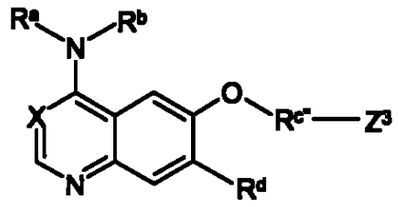
A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with iodotrimethylsilane optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxan, methanol or diethyl ether.

A trifluoroacetyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent such as acetic acid at temperatures between 50 and 120°C or by treating with sodium hydroxide solution, optionally in the presence of a solvent such as tetrahydrofuran at temperatures between 0 and 50°C.

A phthalyl group is preferably cleaved in the presence of hydrazine or a primary amine such as methylamine, ethylamine or n-butylamine in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water or dioxane at temperatures between 20 and 50°C.

f) In order to prepare compounds of general formula I wherein R^c contains an alkyl group substituted by an optionally substituted amino, alkylamino or dialkyamino group or by an optionally substituted heterocyclic group bound via a nitrogen atom:

reacting a compound of general formula



(IX),

wherein R^a, R^b, R^d and X are as hereinbefore defined, Z^3 denotes a leaving group, for example a halogen atom such as a chlorine or bromine atom, or a sulphonyloxy group such as a methanesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy group, and $R^{c''}$ has the meanings given for R^c hereinbefore with the proviso that a hydrogen atom bound to an aliphatic carbon atom is replaced by the group Z^3,

with ammonia, a corresponding, optionally substituted alkylamine, dialkylamine or an imino compound or the appropriate salts or derivatives thereof, such as morpholine, for example.

If according to the invention a compound of general formula I is obtained which contains an amino, alkylamino or imino group, this may be converted by acylation, cyanation or sulphonylation into a corresponding acyl, cyano or sulphonyl compound of general formula I, the acylating agents being for example isocyanate, carbamoyl chloride, carboxylic acid halide, carboxylic acid anhydride and carboxylic acids with activating agents such as N,N'-carbonyldiimidazole, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide or O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborate, the sulphonylating agents being sulphonyl halides and the cyanating agents being chlorine or bromocyanogen, and/or

if a compound of general formula I is obtained which contains an amino, alkylamino or imino group, this may be converted by alkylation or reductive alkylation into a corresponding alkyl compound of general formula I and/or

if a compound of general formula I is obtained which contains a chloro-C_{1-4}-alkylsulphonyl or bromo-C_{1-4}-alkylsulphonyl group, this may be converted by reaction with an amine into a corresponding amino-C_{1-4}-alkylsulphonyl compound
and/or

If a compound of general formula I is obtained which contains a tert.-butyloxycarbonylamino, N-alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino or a N-tert.-butyloxycarbonylimino group, this may be converted into a corresponding amino, alkylamino or imino compound of general formula I by treatment with an acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid.

In the reactions described hereinbefore, any reactive groups present such as hydroxy, carboxy or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction.

For example, a protecting group for a hydroxy group may be a trimethylsilyl, acetyl, trityl, benzyl or tetrahydropyranyl group.

Protecting groups for an amino, alkylamino or imino group may be a formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group, for example.

Any protecting group used is optionally subsequently cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxan/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is cleaved, for example, hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at ambient temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with iodotrimethylsilane optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxan, methanol or diethyl ether.

A trifluoroacetyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent such as acetic acid at temperatures between 50 and 120°C or by treating with sodium hydroxide solution, optionally in the presence of a solvent such as tetrahydrofuran at temperatures between 0 and 50°C.

Moreover, the compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers, as mentioned hereinbefore. Thus, for example, cis/trans mixtures may be resolved into their cis and trans isomers, and compounds with at least one optically active carbon atom may be separated into their enantiomers.

Thus, for example, the cis/trans mixtures may be resolved by chromatography into the cis and trans isomers thereof, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known per se (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known per se, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, aspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)-or (-)-menthyloxycarbonyl.

Furthermore, the compounds of formula I may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this

purpose include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

The compounds of general formulae II to I used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained by methods known from the literature (cf. Examples I to XXII) or the methods described hereinbefore, optionally with the additional use of protecting groups (e.g. compounds of formula IV or VII and VIII).

As already mentioned hereinbefore, the compounds of general formula I according to the invention and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an inhibiting effect on signal transduction mediated by the Epidermal Growth Factor receptor (EGF-R), whilst this may be achieved for example by inhibiting ligand bonding, receptor dimerisation or tyrosine kinase itself. It is also possible that the transmission of signals to components located further down is blocked.

The biological properties of the new compounds were investigated as follows:

The inhibition of human EGF-receptor kinase was determined using the cytoplasmic tyrosine kinase domain (methionine 664 to alanine 1186 based on the sequence published in Nature 309 (1984), 418). For this the protein was expressed in Sf9 insect cells as GST fusion protein using the Baculovirus expression system.

The enzyme activity was measured in the presence or absence of the test compounds in serial dilutions. The polymer pEY (4:1) obtained from SIGMA was used as the substrate. Biotinylated pEY (bio-pEY) was added as the tracer substrate. 100 µl of reaction solution contained 10 µl of the inhibitor in 50% DMSO, 20 µl of the substrate solution (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM magnesium acetate, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) and 20 µl of enzyme preparation. The enzyme reaction was started by the addition of 50 µl of a 100 µM ATP solution in 10 mM of magnesium chloride. The dilution of the

707

enzyme preparation was adjusted so that the incorporation of phosphate in the bio-pEY was linear in terms of time and quantity of enzyme. The enzyme preparation was diluted in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM common salt, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT and 10% glycerol.

The enzyme assays were carried out at ambient temperature over a period of 30 minutes and ended by the addition of 50 µl of a stopping solution (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4). 100 µl were placed on a streptavidine-coated microtitre plate and incubated for 60 minutes at ambient temperature. Then the plate was washed with 200 µl of a wash solution (50 mM Tris, 0.05% Tween 20). After the addition of 100 µl of an HRPO-labelled anti-PY antibody (PY20H Anti-PTyr:HRP made by Transduction Laboratories, 250 ng/ml) the preparation was incubated for 60 minutes. Then the microtitre plate was washed three times with 200 µl of wash solution. The samples were then combined with 100 µl of a TMB-peroxidase solution (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories). After 10 minutes the reaction was stopped. The extinction was measured at OD_{450nm} with an ELISA reader. All the results were measured three times.

The data were adapted by iterative calculation using an analytical pogramme for sigmoidal curves (Graph Pad Prism Version 3.0) with a variable Hill pitch. All the iterative data produced had a correlation coefficient of more than 0.9 and the upper and lower values of the curves showed a spread of at least a factor of 5. The active substance concentration which inhibits the activity of EGF receptor kinase by 50% (IC_{50}) was derived from the curves.

The following results were obtained:

Compound (Example Nr.)	Inhibition of EGF-receptor kinase IC_{50} [nM]
1	0.13
1(1)	0.12
1(2)	2
1(3)	1.1
1(4)	0.6
1(5)	0.6
1(6)	0.69
1(7)	1.6
2	4.5
2(1)	0.16
2(2)	0.22
3	0.9
3(1)	0.14
3(2)	0.22
3(7)	0.7
3(8)	0.6
3(9)	0.2
3(11)	0.1
3(15)	1
3(16)	1
3(17)	0.3
3(18)	0.4
3(20)	1
3(21)	0.4
4	0.41
4(1)	0.16
7(5)	1

The compounds of general formula I according to the invention thus inhibit signal transduction by tyrosine kinases, as demonstrated by the example of the human EGF receptor, and are therefore useful for treating pathophysiological processes caused by hyperfunction of tyrosine kinases. These are e.g. benign or malignant tumours, particularly tumours of epithelial and neuroepithelial origin, metastasisation and the abnormal proliferation of vascular endothelial cells (neoangiogenesis).

The compounds according to the invention are also useful for preventing and treating diseases of the airways and lungs which are accompanied by increased or altered production of mucus caused by stimulation by tyrosine kinases, e.g. in inflammatory diseases of the airways such as chronic bronchitis, chronic obstructive bronchitis, asthma, bronchiectasis, allergic or non-allergic rhinitis or sinusitis, cystic fibrosis, α1-antitrypsin deficiency, or coughs, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis and hyperreactive airways.

The compounds are also suitable for treating diseases of the gastrointestinal tract and bile duct and gall bladder which are associated with disrupted activity of the tyrosine kinases, such as may be found e.g. in chronic inflammatory changes such as cholecystitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, and ulcers in the gastrointestinal tract or such as may occur in diseases of the gastrointestinal tract which are associated with increased secretions, such as Ménétrier's disease, secreting adenomas and protein loss syndrome.

In addition, the compounds of general formula I and the physiologically acceptable salts thereof may be used to treat other diseases caused by abnormal function of tyrosine kinases, such as e.g. epidermal hyperproliferation (psoriasis), benign prostate hyperplasia (BPH), inflammatory processes, diseases of the immune system, hyperproliferation of haematopoietic cells, the treatment of nasal polyps, etc.

By reason of their biological properties the compounds according to the invention may be used on their own or in conjunction with other pharmacologically active compounds, for example in tumour therapy, in monotherapy or in conjunction with other anti-tumour therapeutic agents, for example in combination with topoisomerase inhibitors (e.g. etoposide), mitosis inhibitors (e.g. vinblastine), compounds which interact with nucleic acids (e.g. cis-platin, cyclophosphamide, adriamycin), hormone antagonists (e.g. tamoxifen), inhibitors of metabolic processes (e.g. 5-FU etc.), cytokines (e.g. interferons), antibodies, etc. For treating respiratory tract diseases, these compounds may be used on their own or in conjunction with other therapeutic agents for the airways, such as substances with a secretolytic (e.g. ambroxol, N-acetylcysteine) , broncholytic (e.g. tiotropium or ipratropium or fenoterol, salmeterol, salbutamol) and/or anti-inflammatory activity (e.g. theophylline or glucocorticoids). For treating diseases in the region of the gastrointestinal tract, these compounds may also be administered on their own or in conjunction with substances having an effect on motility or secretion. These combinations may be administered either simultaneously or sequentially.

These compounds may be administered either on their own or in conjunction with other active substances by intravenous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal or intranasal route, by inhalation or transdermally or orally, whilst aerosol formulations are particularly suitable for inhalation.

For pharmaceutical use the compounds according to the invention are generally used for warm-blooded vertebrates, particularly humans, in doses of 0.01-100 mg/kg of body weight, preferably 0.1-15 mg/kg. For administration they are formulated with one or more conventional inert carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, stearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof in conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions, solutions, sprays or suppositories.

211

The following Examples are intended to illustrate the present invention without restricting it:

Preparation of the starting compounds:

Example I

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-quinazoline-hydrochloride

A mixture of 10.84 g 4-chloro-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-quinazoline and 4.50 g 3-chloro-4-fluoranilin in 300 ml isopropanol is refluxed for four hours and then left to stand overnight at ambient temperature. The precipitate formed is suction filtered, washed with isopropanol and stirred with 150 ml of methanol. The suspension is stirred for another half hour at ambient temperature and then suction filtered. The filter cake is washed repeatedly with methanol and dried.
Yield: 9.07 g (60 % of theory)
R_f value: 0.27 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 1:1)
Mass spectrum (ESI^-): m/z = 478, 480 $[M-H]^-$

The following compounds are obtained analogously to Example I:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-quinazoline-hydrochloride
R_f value: 0.34 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 1:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 466, 468 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline-hydrochloride
R_f value: 0.17 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 469, 471 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-quinazoline-hydrochloride

R_f value: 0.70 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 527, 529 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-acetoxy-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.59 (silica gel, ethyl acetate)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 334 $[M+H]^+$

Example II

4-chloro-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-quinazoline

Prepared by reacting 6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-3*H*-quinazoline-4-on with thionyl chloride in the presence of N,N-dimethylformamide in acetonitrile at reflux temperature.

R_f value: 0.90 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

The following compounds are obtained analogously to Example II:

(1) 4-chloro-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-quinazoline

R_f value: 0.85 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

213

(2) 4-chloro-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline

R_f value: 0.92 (silica gel, ethyl acetate)

(3) 4-chloro-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-quinazoline

Example III

6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-3*H*-quinazoline-4-on

A mixture of 15.08 g 2-amino-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoic acid and 14.40 g formamidine acetate in 250 ml of absolute ethanol is refluxed overnight. The cooled reaction mixture is combined with 250 ml of water. The precipitate formed is suction filtered and dried at 70°C in the drying cupboard.

Yield: 10.00 g (65 % of theory)

R_f value: 0.40 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 353 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example III:

(1) 6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-benzyloxy-3*H*-quinazolin-4-one

R_f value: 0.60 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 339 $[M+H]^+$

(2) 6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-3*H*-quinazolin-4-one

R_f value: 0.48 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 346 $[M+H]^+$

(3) 6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-hydroxy-3*H*-quinazolin-4-one

R_f value: 0.35 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 362 $[M+H]^+$

Example IV

2-amino-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoic acid

16.40 g 2-nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoic acid are hydrogenated in the presence of 1.64 g Raney nickel in 800 ml of methanol at 55°C, until the calculated amount of hydrogen has been taken up. The catalyst is filtered off and the filtrate evaporated down, whereupon the desired product crystallises out.

Yield: 15.08 g (100 % of theory)

R_f value: 0.60 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

The following compounds are obtained analogously to Example IV:

(1) benzyl 2-amino-4-benzyloxy-5-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoate

R_f value: 0.70 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 1:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 420 $[M+H]^+$

(2) 2-amino-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoic acid

R_f value: 0.43 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 337 $[M+H]^+$

(3) 2-amino-4-hydroxy-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoic acid

R_f value: 0.23 (silica gel, methylene chloride/methanol/acetic acid = 90:10:1)

Example V

2-nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoic acid

Prepared by saponification of benzyl 2-nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoate with 1 N sodium hydroxide solution in methanol at ambient temperature.

R_f value: 0.20 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 374 $[M+H]^+$

Example VI

Benzyl 2-nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-benzoate

42.60 g potassium-tert.-butoxide are added to 38 ml of tetrahydrofuran-4-ol in 228 ml N,N-dimethylformamide while cooling with an ice bath. The mixture is stirred for one hour at ambient temperature, then 22.90 g 6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxylic acid are added. After 1.5 hours the reaction is complete according to thin layer chromatography and 28.94 ml of benzylbromide are added dropwise while cooling with an ice bath. The reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature, combined with 100 ml 10% citric acid and stirred for another day at ambient temperature. Then the reaction mixture is evaporated down in vacuo at 60 °C and added to 800 ml ice water. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the combined extracts are washed with water and saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated.

The residue is stirred with diethyl ether, while 2-nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzoic acid crystallises out as a by-product. This is filtered off and the filtrate is evaporated down. The main product remaining is benzyl 2-nitro-4-benzyloxy-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-benzoate, which is

saponified without any further purification to form carboxylic acid (see Example V).

The following compounds are obtained analogously to Example VI:

(1) benzyl 2-nitro-4-benzyloxy-5-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoate
R_f value: 0.75 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 1:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 450 $[M+H]^+$

(2) 2-nitro-4-hydroxy-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoic acid
No reaction is carried out with benzyl bromide.
R_f value: 0.40 (silica gel, methylene chloride/methanol/acetic acid = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^-): m/z = 381 $[M-H]^-$

Example VII

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

A mixture of 410 mg 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride, 240 mg N-(tert.-butyloxycarbonyl)-2-bromo-ethylamine and 360 mg potassium carbonate in 5 ml N,N-dimethylformamide is stirred overnight at ambient temperature. Then a further 80 mg of N-(tert.-butyloxycarbonyl)-2-bromo-ethylamine are added and the reaction mixture is stirred for a further four hours at ambient temperature. For working up it is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is chromatographed through a silica gel column with ethyl acetate/methanol (95:5 to 90:1) as eluant.
Yield: 370 mg (79 % of theory)
R_f value: 0.33 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^-$): m/z = 544, 546 [M-H]$^-$

The following compound is obtained analogously to Example VII:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

R_f value: 0.38 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

Example VIII

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

Prepared by treating 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline with concentrated hydrochloric acid in dioxane at ambient temperature.

R_f value: 0.53 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 403, 405 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Analog Example VIII:

(1) 6-(piperidin-4-yloxy)-3*H*-quinazolin-4-one x 2 trifluoroacetic acid

Carried out with trifluoroacetic acid in methylene chloride.

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 246 $[M+H]^+$

(2) 6-(piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-quinazolin-4-one

Carried out with trifluoroacetic acid in methylene chloride.

R_f value: 0.60 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 262 $[M+H]^+$

Example IX

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

A solution of 7.80 ml diethyl azodicarboxylate in 100 ml methylene chloride is added dropwise to a mixture of 10.00 g 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline and 9.40 g 1-(tert.-butyloxycarbonyl)-4-hydroxy-piperidine and 12.40 g triphenylphosphine in 400 ml methylene chloride at ambient temperature. The suspension is stirred for three days at ambient temperature and then suction filtered. The filtrate is evaporated and chromatographed through a silica gel column with methylene chloride/methanol (98:2 auf 95:5) as eluant. The crude product obtained is combined with diisopropylether, stirred overnight therein, suction filtered and dried.
Yield: 5.34 g (34 % of theory)
R_f value: 0.46 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

Example X

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(4-bromo-butyloxy)-quinazoline

A mixture of 500 mg 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline, 165 µl 1-bromo-4-chloro-propane and 360 mg potassium carbonate in 5 ml N,N-dimethylformamide is stirred overnight at 80°C. For working up the reaction mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The crude product is further reacted without any more purification.
Yield: 650 mg (97 % of theory)

The following compounds are obtained analogously to Example X:

219

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-(4-bromo-butyloxy)-quinazoline

R_f value: 0.84 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 513, 515 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline

R_f value: 0.38 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 543, 545 $[M+H]^+$

Example XI

1-(2-hydroxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on

Prepared by hydrogenolytically cleaving 1-(2-benzyloxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-one in the presence of palladium on activated charcoal in methanol at ambient temperature.

R_f value: 0.23 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 159 $[M+H]^+$

Example XII

1-(2-benzyloxy-ethyl)-3-methyl-tetrahydropyrimidin-2-on

Prepared by reacting 1-(2-benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-one with methyl iodide in the presence of potassium-tert.-butoxide in N,N-dimethylformamide at ambient temperature.

R_f value: 0.62 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 249 $[M+H]^+$

Example XIII

1-(2-benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-on

Prepared by treating 1-(2-benzyloxy-ethyl)-3-(3-chloro-propyl)-urea with potassium-tert.-butoxide in N,N-dimethylformamide at ambient temperature.
R_f value: 0.42 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 235 $[M+H]^+$

Example XIV

1-(2-benzyloxy-ethyl)-tetrahydropyrimidin-2-one

Prepared by reacting 2-benzyloxy-ethylamine with 3-chloro-propyl-isocyanate in tetrahydrofuran.
R_f value: 0.73 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 271, 273 $[M+H]^+$

Example XV

3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexanol

Prepared by reacting 3-amino-cyclohexanol with di-tert.butyl pyrocarbonate in the presence of triethylamine in a mixture of dioxan/water (2:1) at 50°C.
R_f value: 0.34 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^-): m/z = 214 $[M-H]^-$

The following compounds are obtained analogously to Example XV:

(1) cis-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexanol
The reaction takes place in methanol.
R_f value: 0.70 (silica gel, ethyl acetate)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 230 $[M+H]^+$

Example XVI

6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-3*H*-quinazolin-4-one

Prepared by reacting 6-(piperidin-4-yloxy)-3*H*-quinazolin-4-one x 2 trifluoroacetic acid with trifluoroacetic acid anhydride in the presence of triethylamine in tetrahydrofuran.
R_f value: 0.48 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 342 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example XVI:

(1) 6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-quinazolin-4-one
Carried out with methyl trifluoroacetate in the presence of Hünig base in methanol.
R_f value: 0.80 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 358 $[M+H]^+$

Example XVII

2-nitro-5-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzoic acid

21.00 g potassium-tert.-butoxide are added batchwise to 25.14 g 1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-ol in 120 ml N,N-dimethylformamide while cooling with an ice bath, while the temperature is kept below 10°C. The mixture is stirred for a further 30 minutes while cooling with an ice bath, then 11.60 g of 5-fluoro-2-nitro-benzoic acid are added. After another three hours the reaction mixture is poured onto water, adjusted to pH 1 with conc. hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with dilute citric acid solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is triturated with diethyl ether, suction filtered and dried. More product crystallises out of the filtrate after standing for some time, and this is also suction filtered and dried.
Yield: 9.58 g (42 % of theory)

R_f value: 0.43 (silica gel, methylene chloride/methanol/acetic acid = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 367$[M+H]^+$

Example XVIII

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-bromacetyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline and 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-chloracetyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline

Prepared by reacting 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-quinazoline with bromoacetic acid chloride in the presence of Hünig base in tetrahydrofuran at ambient temperature. A mixture of the bromine and chlorine compounds is obtained.
R_f value: 0.43 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 493, 495, 497 $[M1+H]^+$ and 449, 451, 453 $[M2+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example XVIII:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-chloracetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
The reaction takes place with chloroacetyl chloride.
R_f value: 0.59 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^-): m/z = 477, 479, 481 $[M-H]^-$

Example XIX

1-methyl-3-[([1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodide

Prepared by reacting 3-[([1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazole with methyl iodide in acetonitrile at ambient temperature. The crude product is reacted further without any more purification.

The following compounds are obtained analogously to Example XIX:

230
223

(1) 1-methyl-3-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodide

R_f value: 0.12 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

(2) 1-methyl-3-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazol-1-ium-iodide

R_f value: 0.02 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Example XX

3-[([1,4]oxazepan-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazole

Prepared by reacting [1,4]oxazepan with N,N'-carbonyldiimidazole in the presence of triethylamine in tetrahydrofuran at ambient temperature.

R_f value: 0.30 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 196 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example XX:

(1) 3-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazole

R_f value: 0.46 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

(2) 3-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-3*H*-imidazole

R_f value: 0.43 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Example XXI

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline

---

Prepared by treating 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-quinazoline-hydrochloride with saturated sodium hydrogen carbonate solution in methanol at ambient temperature. In addition to the desired product, some 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline is also isolated as a by-product.

R_f value: 0.20 (silica gel, methylene chloride/methanol = 20:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 483, 485 $[M-H]^-$

The following compounds are obtained analogously to Example XXI:

(1) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline
Carried out with 40 % sodium hydroxide solution in ethanol.

R_f value: 0.32 (silica gel, ethyl acetate)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 292 $[M+H]^+$

Example XXII

6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-acetoxy-3*H*-quinazolin-4-one

Prepared by reacting 6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-hydroxy-3*H*-quinazolin-4-one with acetic anhydride in pyridine at 80°C.

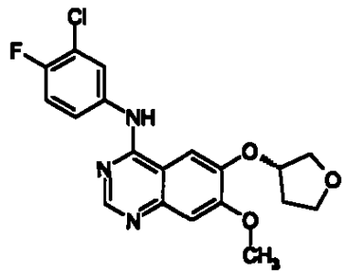
R_f value: 0.60 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 400 $[M+H]^+$

Preparation of the end compounds:

Example 1

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



300 mg of 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline in 6 ml acetonitrile are combined with 114 µl (*R*)-3-hydroxy-tetrahydrofuran and 370 mg triphenylphosphine. Then 234 µl diethyl azodicarboxylate are added and the reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature. For working up the reaction mixture is filtered and the filtrate evaporated down in vacuo. The crude product is purified by chromatography over a silica gel column with ethyl acetate/methanol (95:5) as

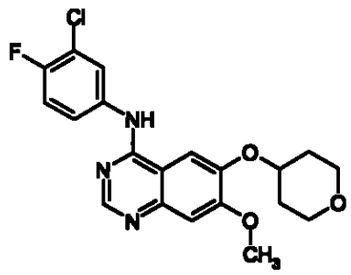
eluant.

Yield: 53 mg (15 % of theory)
melting point: 178°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

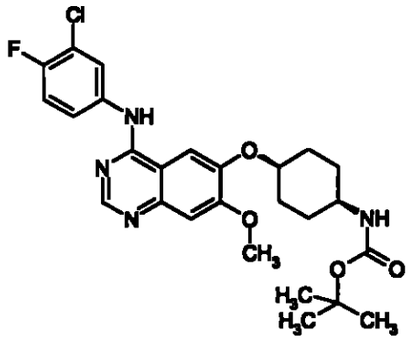
The following compounds are obtained analogously to Example 1:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



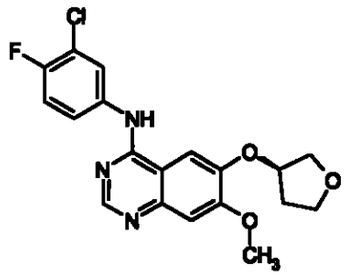
R_f value: 0.54 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 404, 406 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline



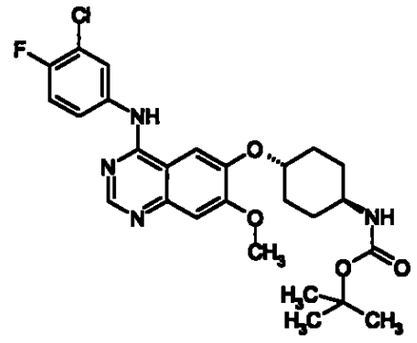
R_f value: 0.70 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



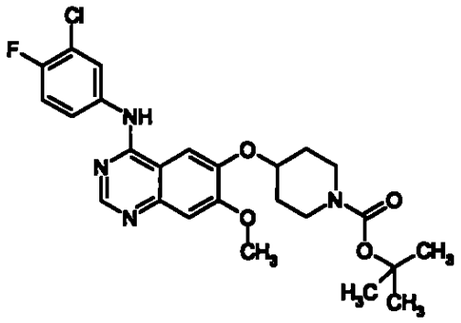
R_f value: 0.64 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline



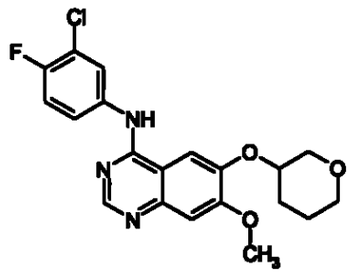
R_f value: 0.65 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline



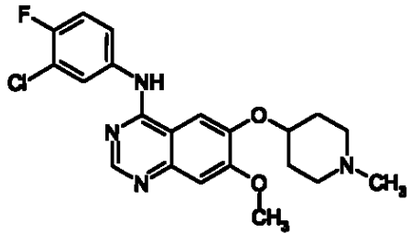
melting point: 184°C
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



R_f value: 0.52 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 404, 406 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



melting point: 218°C
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(8) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[(*S*)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
Carried out with diisopropyl azodicarboxylate in methylene chloride.
R_f value: 0.51 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
Carried out with diisopropyl azodicarboxylate in methylene chloride.
R_f value: 0.56 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^-): m/z = 501, 503 $[M-H]^-$

(10) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[2-(3-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethoxy]-quinazoline

Carried out with diisopropyl azodicarboxylate in methylene chloride.

melting point: 235°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

Carried out with diisopropyl azodicarboxylate in methylene chloride.

R_f value: 0.68 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 515, 517 $[M-H]^-$

(12) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

Carried out with diisopropyl azodicarboxylate in methylene chloride.

R_f value: 0.37 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 531, 533 $[M+H]^+$

(13) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

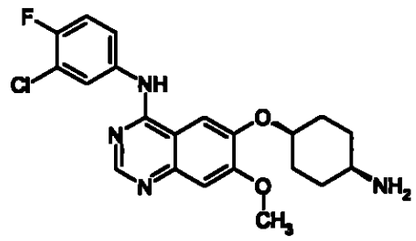
Carried out with diisopropyl azodicarboxylate in methylene chloride.

melting point: 231°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 531, 533 $[M+H]^+$

Example 2

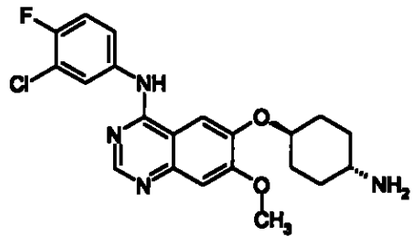
4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline x trifluoroacetic acid



Prepared by treating 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline with trifluoroacetic acid in methylene chloride at ambient temperature.
melting point: 221°C
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

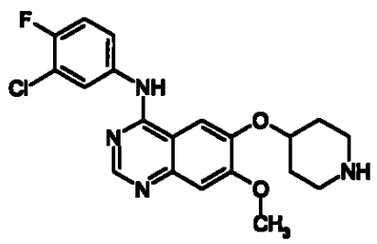
The following compounds are obtained analogously to Example 2:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



Mass spectrum (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline x trifluoroacetic acid

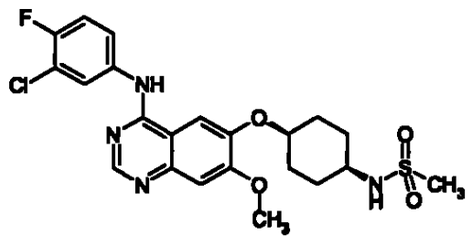


melting point: 232°C

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 403, 405 $[M+H]^+$

Example 3

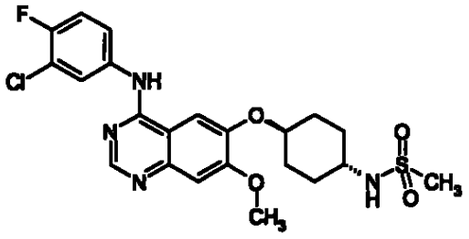
4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-methanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



Prepared by reacting 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline x trifluoroacetic acid with methanesulphonic acid chloride in the presence of Hünig base in tetrahydrofuran at ambient temperature.
R_f value: 0.77 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 40:10:1)
Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 3:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-methanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

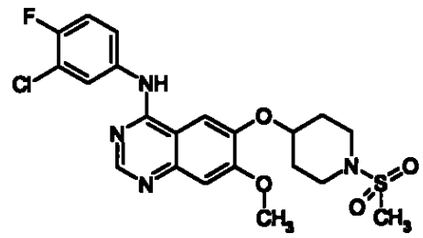


R_f value: 0.20 (silica gel, ethyl acetate)
Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

240

233

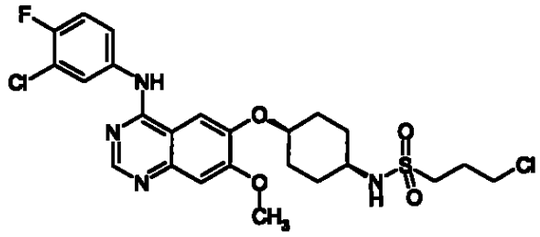
(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



R_f value: 0.59 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 481, 483 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(3-chloro-propyl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

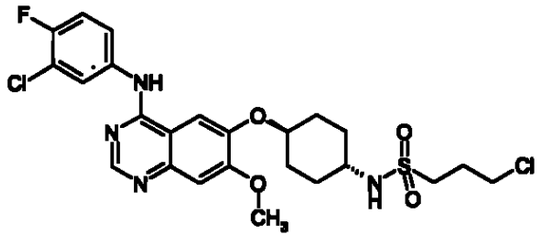


The reaction takes place with 3-chloropropansulphonyl chloride.

R_f value: 0.79 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 555, 557, 559 $[M-H]^-$

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(3-chloro-propyl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

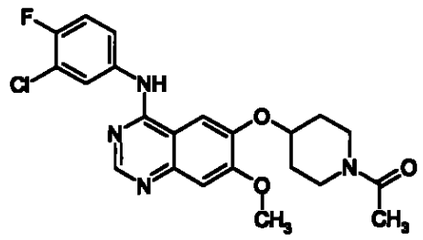


The reaction takes place with 3-chloropropanesulphonyl chloride.

R_f value: 0.42 (silica gel, ethyl acetate)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 557, 559, 561 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methylcarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

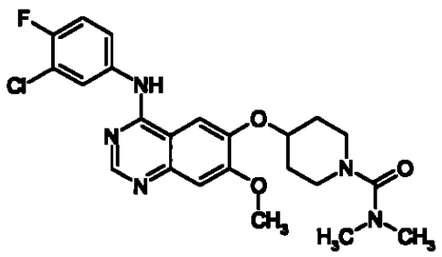


The reaction takes place with acetic anhydride.

melting point: 216°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

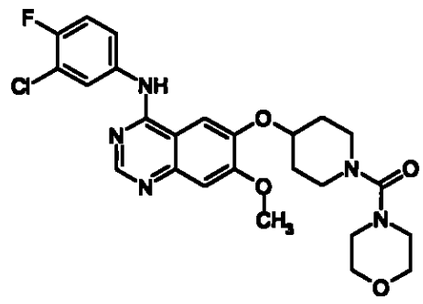


The reaction takes place with N,N-dimethylcarbamoylchloride.

R_f value: 0.28 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

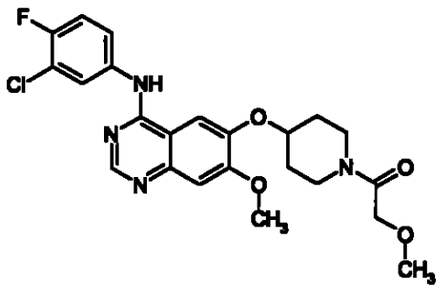


The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride in acetonitrile.

R_f value: 0.37 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

(8) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

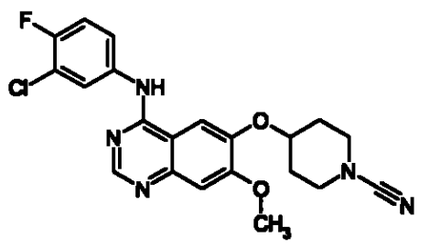


The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.80 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

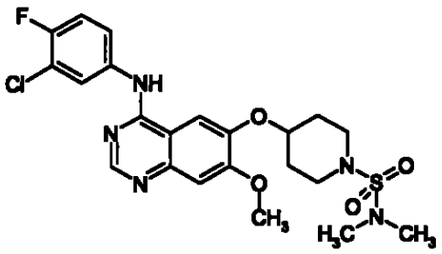
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 475, 477 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



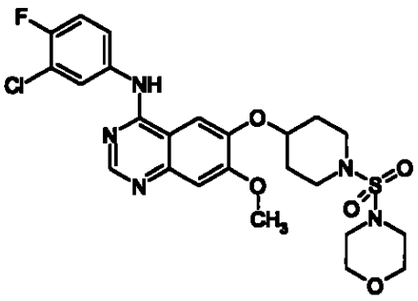
The reaction takes place with bromocyanogen in methylene chloride.
R_f value: 0.40 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 428, 430 $[M+H]^+$

(10) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)sulphonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline



The reaction takes place with N,N-dimethylsulphamoylchloride in acetonitrile.
R_f value: 0.24 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline



The reaction takes place with (morpholin-4-yl)sulphonyl chloride in acetonitrile.
R_f value: 0.29 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

237

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 552, 554 $[M+H]^+$

(12) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.33 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 481, 483 $[M+H]^+$

(13) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-1-methanesulphonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

melting point: 249°C

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 467, 469 $[M+H]^+$

(14) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-methanesulphonylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.49 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

(15) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride.

R_f value: 0.51 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(16) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with N,N-dimethylsulphamoylchloride in acetonitrile.

R_f value: 0.69 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

(17) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride in acetonitrile.

R_f value: 0.38 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(18) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)sulphonyl chloride in acetonitrile.

melting point: 237°C

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 564, 566 $[M-H]^-$

(19) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(3-methanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.66 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 493, 495 $[M-H]^-$

(20) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-quinazoline

The reaction takes place with acetylchloride in acetonitrile.

melting point: 224°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 475, 477 $[M+H]^+$

(21) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methanesulphonylamino-ethoxy)-quinazoline

melting point: 227°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 511, 513 $[M+H]^+$

(22) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-3-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetylchloride in acetonitrile. Cis- and trans-isomer are separated by chromatography over a silica gel column.

R_f value: 0.43 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous

ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(23) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-3-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetylchloride in acetonitrile. Cis- and trans-isomer are separated by chromatography over a silica gel column.

R_f value: 0.49 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(24) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-acetylamino-propyloxy)-quinazoline

The reaction takes place with acetylchloride.

melting point: 225°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(25) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-methanesulphonylamino-propyloxy)-quinazoline

melting point: 222°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 525, 527 $[M+H]^+$

(26) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline

R_f value: 0.44 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 451, 453 $[M+H]^+$

(27) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride in acetonitrile.

R_f value: 0.40 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 486, 488 $[M+H]^+$

(28) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-

240

quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride.

R_f value: 0.50 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 415, 417 $[M+H]^+$

(29) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

The reaction takes place with N,N-dimethylcarbamoylchloride.

R_f value: 0.47 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 444, 446 $[M+H]^+$

(30) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride.

R_f value: 0.50 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(31) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with N,N-dimethylcarbamoylchloride.

R_f value: 0.40 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(32) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(2-methoxy-acetylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.35 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(33) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.41 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(34) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-isopropyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with isopropyl chloroformate.

R_f value: 0.67 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 98:2:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(35) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-quinazoline

The reaction takes place with bromocyanogen in methylene chloride.

R_f value: 0.49 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 396, 398 $[M-H]^-$

(36) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)sulphonyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

The reaction takes place with N,N-dimethylsulphamoylchloride in acetonitrile.

R_f value: 0.34 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 480, 482 $[M+H]^+$

(37) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)sulphonyl chloride in acetonitrile.

R_f value: 0.15 (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 1:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 522, 524 $[M+H]^+$

(38) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride in acetonitrile.

melting point: 221°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(39) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(diethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with N,N-diethylcarbamoylchloride.

R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 95:5:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

(40) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (piperidin-1-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.51 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 95:5:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 512, 514 $[M-H]^-$

(41) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (pyrrolidin-1-yl)carbonylchloride.

melting point: 237°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(42) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (4-methyl-piperazin-1-yl)carbonylchloride-hydrochloride.

R_f value: 0.28 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 527, 529 $[M-H]^-$

(43) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methanesulphonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place in methylene chloride.

R_f value: 0.71 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

250
243

(44) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride.

melting point: 234°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 473, 475 $[M+H]^+$

(45) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(46) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with N,N-dimethylcarbamoylchloride.

R_f value: 0.51 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

(47) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.50 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(48) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)sulphonyl chloride in acetonitrile.

R_f value: 0.24 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 580, 582 $[M+H]^+$

(49) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-dimethylaminosulphonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with N,N-dimethylsulphamoylchloride in acetonitrile.

R_f value: 0.53 (silica gel, ethyl acetate)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 538, 540 $[M+H]^+$

(50) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with ethanesulphonic acid chloride in methylene chloride.

R_f value: 0.41 (silica gel, ethyl acetate)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

(51) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-ethoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.48 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(52) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline

R_f value: 0.50 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

(53) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-ethoxy-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.40 (silica gel, methylene chloride/methanol = 20:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(54) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline

R_f value: 0.47 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 525, 527 $[M+H]^+$

(55) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.48 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 560, 562 $[M+H]^+$

(56) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.48 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 519, 521 $[M+H]^+$

(57) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride.

melting point: 281°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(58) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(2-methoxy-acetylamino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

melting point: 264°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(59) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (piperidin-1-yl)carbonylchloride.

melting point: 253°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 542, 544 $[M+H]^+$

(60) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

206

The reaction takes place with (4-methyl-piperazin-1-yl)carbonylchloride-hydrochloride.

melting point: 262°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 557, 559 $[M+H]^+$

(61) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-ethanesulphonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with ethanesulphonic acid chloride in methylene chloride.

R_f value: 0.19 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 523, 525 $[M+H]^+$

(62) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.33 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(63) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)sulphonyl chloride in acetonitrile.

R_f value: 0.81 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 566, 568 $[M+H]^+$

(64) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with acetic anhydride.

R_f value: 0.30 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 417 $[M+H]^+$

(65) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with methoxyacetic acid chloride.

R_f value: 0.37 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 447 $[M+H]^+$

(66) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.59 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 453 $[M+H]^+$

(67) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.43 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 488 $[M+H]^+$

(68) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methanesulphonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.50 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

(69) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

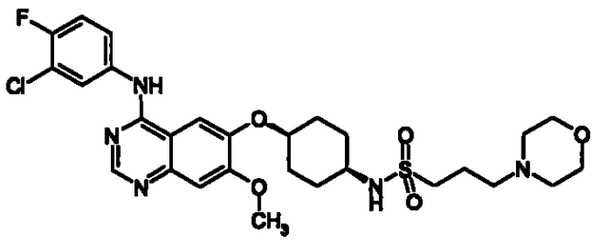
The reaction takes place with (morpholin-4-yl)carbonylchloride.

R_f value: 0.54 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

Example 4

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



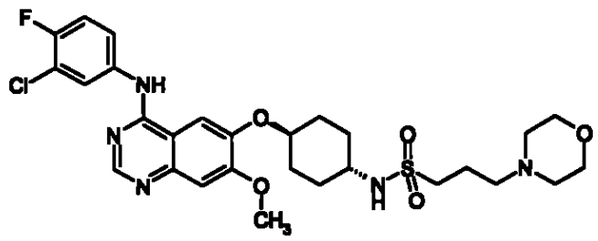
23 µl of morpholine are added to 60 mg of 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(3-chloro-propyl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline in 2 ml acetonitrile and the reaction mixture is refluxed overnight. For working up the mixture is taken up in ethyl acetate and washed with water. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated down. The crude product is purified through a silica gel column with methylene chloride/methanol (9:1) as eluant.
Yield: 18 mg (27% of theory)

R_f value: 0.36 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 608, 610 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 4:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-[[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline



R_f value: 0.16 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 608, 610 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[4-(morpholin-4-yl)-butyloxy]-quinazoline

Carried out in the presence of sodium carbonate and sodium iodide in N-methylpyrrolidone at 100°C.

R_f value: 0.18 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 40:10:0.5)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 531, 533 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[4-(morpholin-4-yl)-butyloxy]-quinazoline

Carried out in the presence of sodium carbonate and sodium iodide in N-methylpyrrolidone at 100°C.

R_f value: 0.32 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 80:20:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)acetyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

Carried out in the presence of Hünig base in tetrahydrofuran at ambient temperature.

R_f value: 0.30 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline

Carried out in the presence of Hünig base in tetrahydrofuran at ambient temperature.
R_f value: 0.11 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

Carried out in the presence of Hünig base in tetrahydrofuran at ambient temperature.
R_f value: 0.19 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)acetyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

Carried out in the presence of Hünig base in tetrahydrofuran at ambient temperature.
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Example 5

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

A solution of 370 mg 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[(*S*)-1-(tert.-butyloxy-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxy-quinazoline in 5 ml dioxane is combined with 0.32 ml concentrated hydrochloric acid and stirred overnight at ambient temperature. The precipitate formed is suction filtered and washed

with copious amounts of dioxane. The crude product is dissolved in a little methanol and re-precipitated by the addition of the same amount of ethyl acetate. The white solid thus obtained is suction filtered and dried.

Yield: 200 mg (57 % of theory)

melting point: 281°C

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 389, 391 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 5:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

melting point: 263°C

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 403, 505 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

melting point: 277°C

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 446, 448 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(3-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-amino-ethoxy)-quinazoline-dihydrochloride

Carried out with isopropanolic hydrochloric acid (5-6 M) in methylene chloride.

R_f value: 0.58 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 433, 435 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(3-amino-propyloxy)-quinazoline-dihydrochloride

Carried out with isopropanolic hydrochloric acid (5-6 M) in methylene chloride.

R_f value: 0.44 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck),

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 447, 449 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-quinazoline-dihydrochloride

R_f value: 0.50 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 416, 418 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

Carried out with isopropanolic hydrochloric acid (5-6 M) in methylene chloride.

R_f value: 0.35 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

(8) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

Carried out with isopropanolic hydrochloric acid (5-6 M) in methylene chloride.

R_f value: 0.50 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 375 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride

260
253

melting point: 251°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

Example 6

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline

---

A mixture of 9.00 g 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-benzyloxy-quinazoline-hydrochloride and 50 ml trifluoroacetic acid is heated to 100°C for 1.5 hours. Then the reaction mixture is evaporated and the residue is taken up in 10 ml acetonitrile. This solution is added dropwise to 100 ml saturated sodium hydrogen carbonate solution with vigorous stirring. After 1.5 hours the precipitate formed is suction filtered and washed several times with water. The crude product is stirred with diethyl ether, suction filtered and dried.

Yield: 5.90 g (87 % of theory)

R_f value: 0.21 (silica gel, ethyl acetate)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 6:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline

R_f value: 0.44 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 376, 378 $[M+H]^+$

Example 7

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-quinazoline

A mixture of 300 mg 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline, 130 mg 3-(morpholin-4-yl)-propylchloride and 530 mg potassium carbonate in 5 ml N,N-dimethylformamide is stirred overnight at 80°C. For working up the reaction mixture is diluted with 25 ml of water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is stirred with diethyl ether, suction filtered and dried.

Yield: 250 mg (63 % of theory)

melting point: 205°C

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 7:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[2-(morpholin-4-yl)-ethoxy]-quinazoline

R_f value: 0.33 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 40:10:0.5)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline

R_f value: 0.76 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 418, 420 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-quinazoline

R_f value: 0.20 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 501, 503$[M-H]^-$

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-[2-(morpholin-4-yl)-ethoxy]-quinazoline

R_f value: 0.19 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline

R_f value: 0.57 (silica gel, methylene chloride /methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 448, 450 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethoxy]-quinazoline

R_f value: 0.64 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 95:5:0.1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 533, 535 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy]-quinazoline

R_f value: 0.74 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 95:5:0.1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 547, 549 $[M+H]^+$

Example 8

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-quinazoline

A solution of 4.55 g 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-trifluoroacetyl-piperidin-4-yloxy)-quinazoline-hydrochloride in 35 ml methanol is combined with 13 ml (3 N) sodium hydroxide solution and stirred for about half an hour at ambient temperature. For working up the reaction mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is stirred with diethyl ether, suction filtered and dried.
Yield: 3.00 g (89 % of theory)
R_f value: 0.48 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 373, 375 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 8:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline
R_f value: 0.20 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
R_f value: 0.10 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 447, 449 $[M+H]^+$

Example 9

257

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(ethylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

Prepared by reacting 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline with ethyl isocyanate in tetrahydrofuran at ambient temperature.

R_f value: 0.53 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 9:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(isopropylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

melting point: 236°C

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 486, 488 $[M-H]^-$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(phenylamino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.70 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 95:5:0.1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 522, 524 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(ethylamino)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.38 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

Example 10

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

Prepared by reacting 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-quinazoline with 2-chloro-N,N-dimethylacetamide in the presence of

potassium carbonate in N,N-dimethylformamide at ambient temperature.

R_f value: 0.24 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 10:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

R_f value: 0.42 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

melting point: 251°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 460, 462 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

melting point: 233°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

melting point: 245°C

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Example 11

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

---

90 mg 1-hydroxy-1*H*-benzotriazole and 250 mg 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate are added to a mixture of 300 mg 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride, 82 mg tetrahydropyran-4-carboxylic acid and 0.54 ml Hünig base in 5 ml N,N-dimethylformamide. The reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature. For working up it is combined with 25 ml ethyl acetate and washed with water, 10% potassium carbonate solution and saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is stirred with a little ethyl acetate, suction filtered and dried.
Yield: 250 mg (77 % of theory)

R_f value: 0.43 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 11:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.44 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 529, 531 $[M+H]^+$

through a silica gel column with methylene chloride/methanol/conc. ammonia as eluant. The desired product is stirred with diethyl ether, suction filtered and dried.

Yield: 800 mg (80 % of theory)

R_f value: 0.30 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 12:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.41 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.50 (silica gel, ethyl acetate/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Example 13

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline

261

35 µl 37 % aqueous formalin solution and 110 mg of sodium triacetoxyborohydride are added to 175 mg 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline in 1 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred for about four hours at ambient temperature. For working up 5 ml saturated sodium hydrogen carbonate solution are added and the mixture is stirred thoroughly. Then 20 ml ethyl acetate are added and the aqueous phase is separated off. The organic phase is washed with water and saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is stirred with diisopropylether, suction filtered and dried.

Yield: 144 mg (80 % of theory)

R_f value: 0.80 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 60:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 13:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline

R_f value: 0.85 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 60:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 461, 463 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-hydrochloride

R_f value: 0.26 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 389 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.80 (aluminium oxide, methylene chloride/methanol = 9:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

Example 14

4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

---

A mixture of 3.00 g 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-quinazoline, 4.50 g 1-(tert.-butyloxycarbonyl)-4-(p-toluolsulphonyloxy)-piperidin and 2.90 g potassium carbonate in 30 ml N,N-dimethylformamide is stirred for two days at 60 °C. For working up the mixture is combined with 200 ml ethyl acetate and extracted with water. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated. The crude product is purified over a silica gel column with methylene chloride/methanol/conc. ammonia as eluant.

Yield: 3.25 g (67 % of theory)

R_f value: 0.25 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 95:5:1)

Mass spectrum (ESI$^+$): m/z = 475 $[M+H]^+$

The following compounds are obtained analogously to Example 14:

270
263

(1) 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline

R_f value: 0.40 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 376 $[M+H]^+$

Example 15

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

---

A mixture of 410 mg of 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline-dihydrochloride, 240 mg of N-(tert.-butyloxycarbonyl)-2-bromo-ethylamine and 360 mg of potassium carbonate in 5 ml N,N-dimethylformamide is stirred overnight at ambient temperature.

Then another 80 mg N-(tert.-butyloxycarbonyl)-2-bromo-ethylamine are added and the reaction mixture is stirred for a further four hours at ambient temperature.

For working up it is diluted with water and extracted with ethyl acetate.

The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and evaporated.

The residue is chromatographed through a silica gel column with ethyl acetate/methanol (95:5 to 90:1) as eluant.

Yield: 370 mg (79 % of theory)

R_f value: 0.33 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^-): m/z = 544, 546 $[M-H]^-$

The following compound is obtained analogously to Example 15:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-quinazoline

R_f value: 0.38 (Reversed phase ready-made TLC plate (E. Merck), acetonitrile/water/ trifluoroacetic acid = 50:50:1)

Mass spectrum (ESI^+): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

Example 16

4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

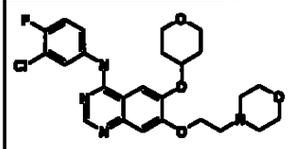
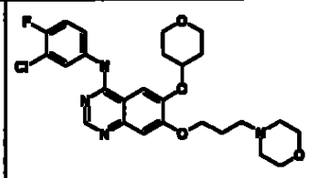
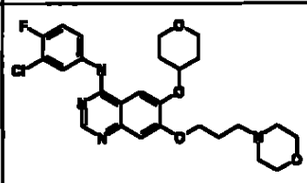
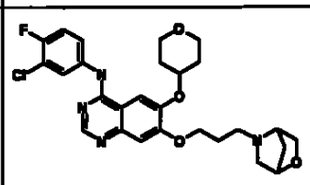
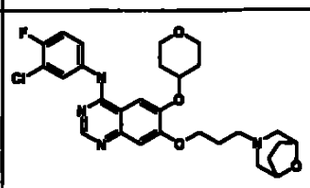
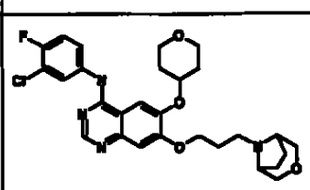
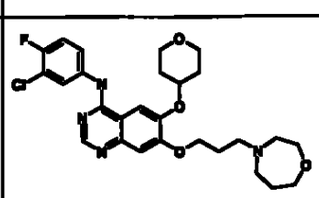
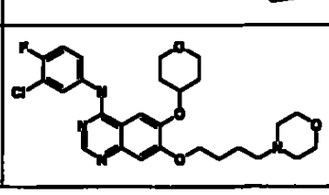
---

Prepared by reacting 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(4-nitrophenyloxy)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline with 3-methoxypropylamine at 60°C.

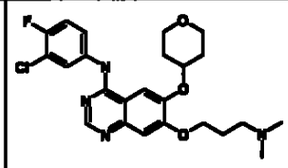
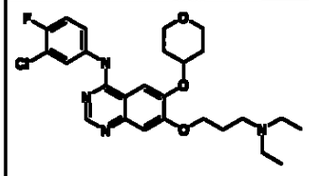
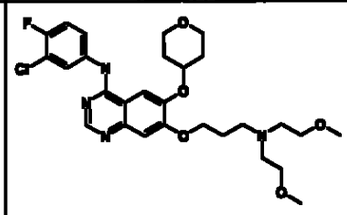
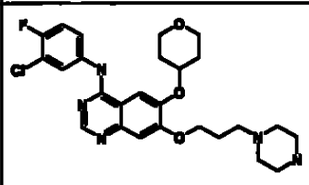
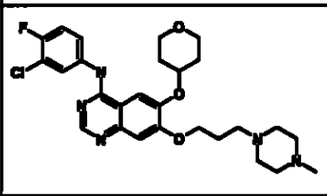
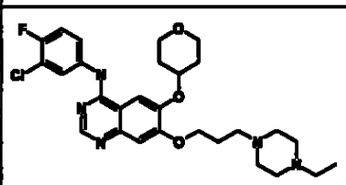
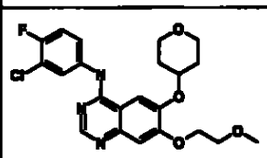
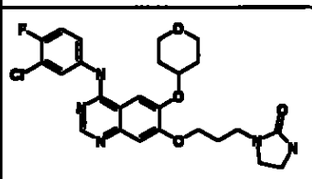
R_f value: 0.33 (silica gel, methylene chloride/methanol/conc. aqueous ammonia = 90:10:1)

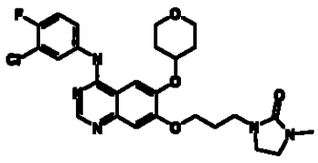
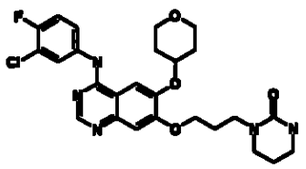
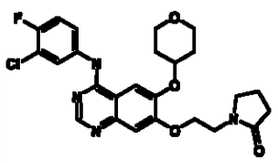
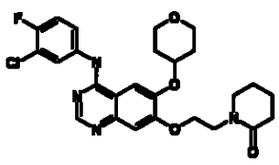
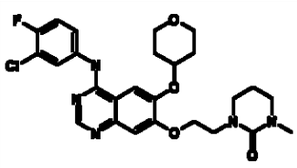
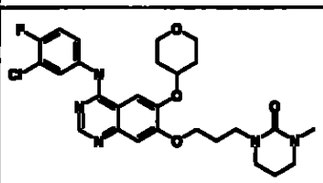
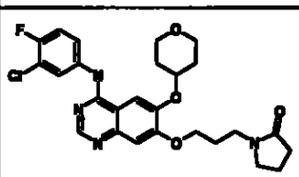
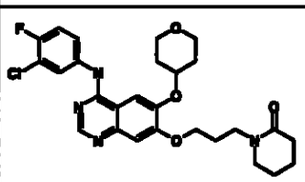
Mass spectrum (ESI^+): m/z = 518, 520 $[M+H]^+$

The following compounds may also be prepared analogously to the foregoing Examples and other methods known from the literature:

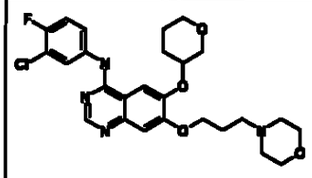
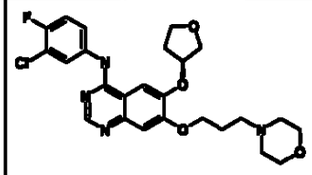
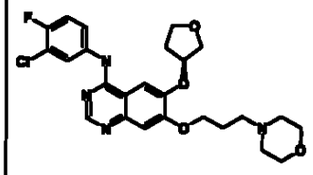
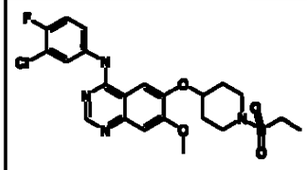
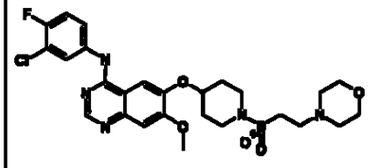
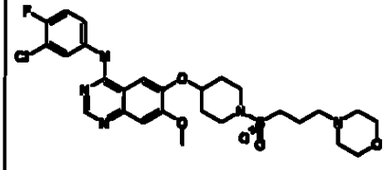
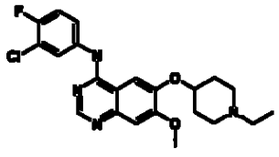
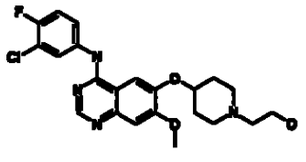
Example No.	Structure
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

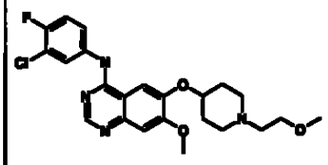
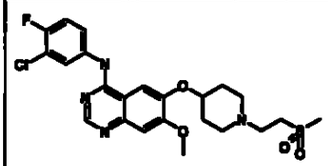
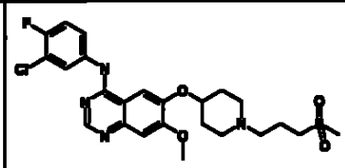
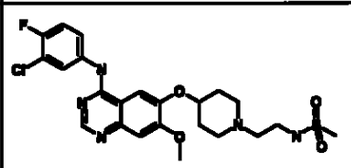
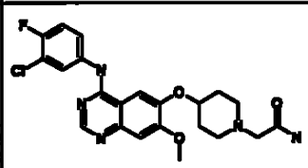
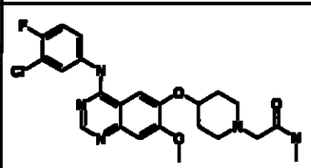
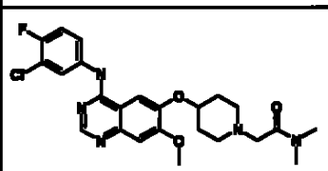
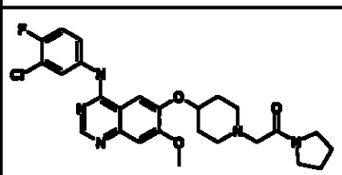
267

Example No.	Structure
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	

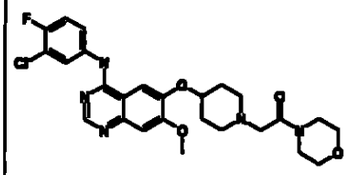
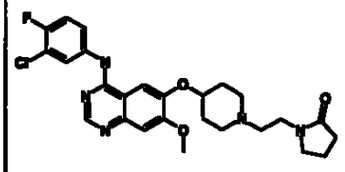
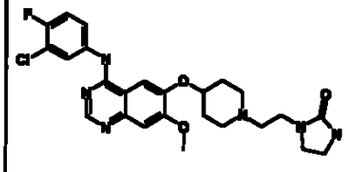
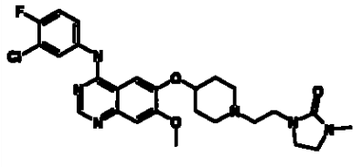
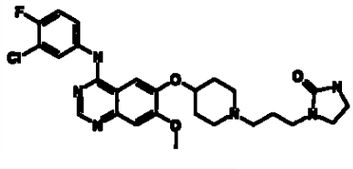
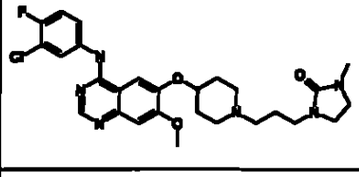
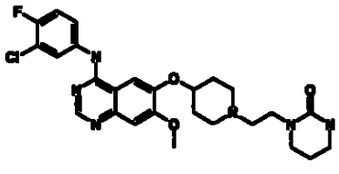
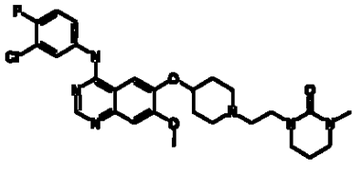
Example No.	Structure
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	

264

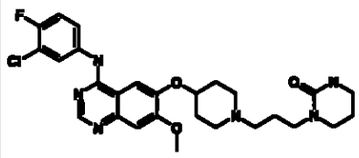
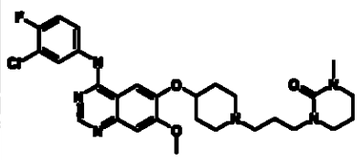
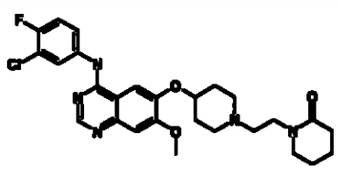
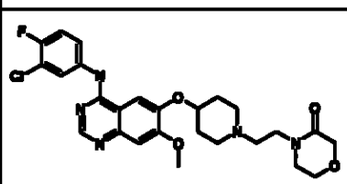
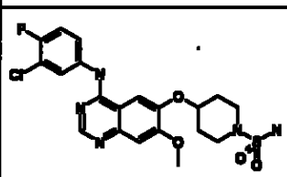
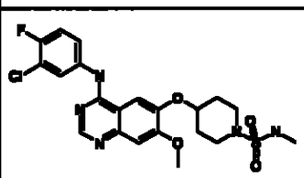
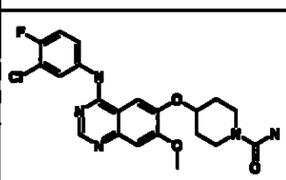
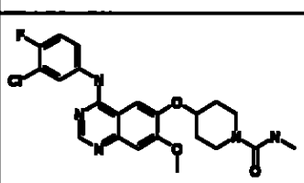
Example No.	Structure
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

Example No.	Structure
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	

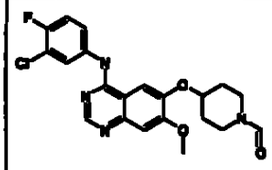
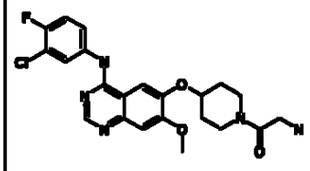
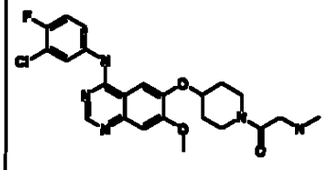
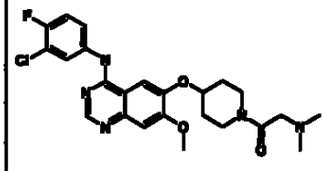
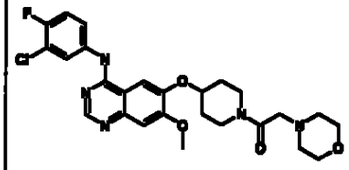
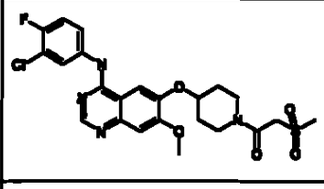
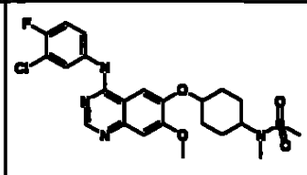
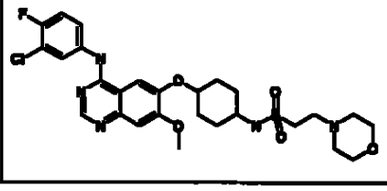
271

Example No.	Structure
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

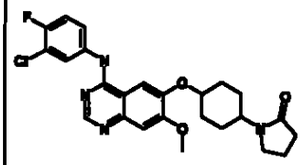
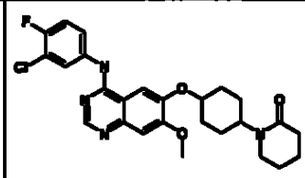
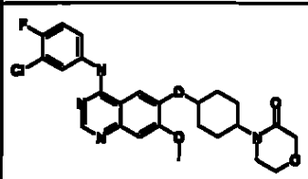
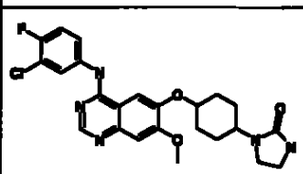
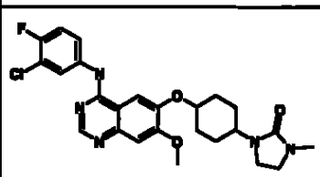
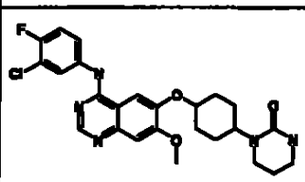
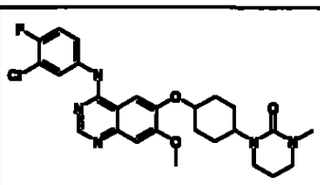
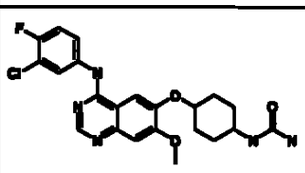
272

Example No.	Structure
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

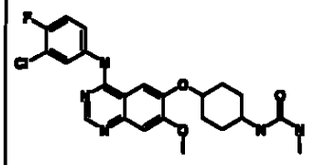
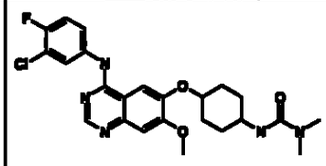
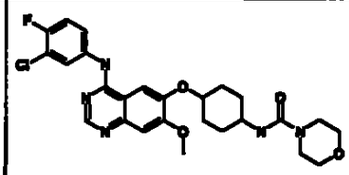
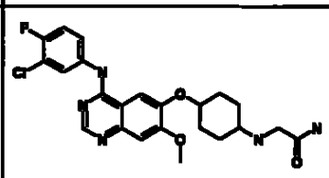
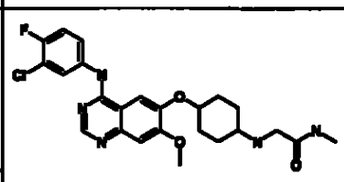
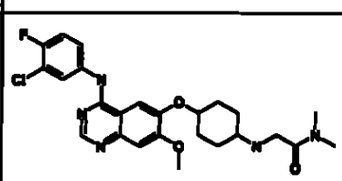
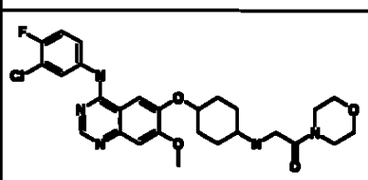
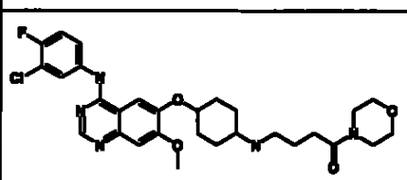
280
273

Example No.	Structure
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	

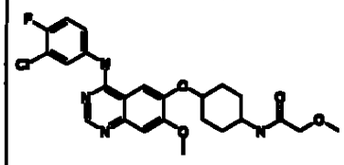
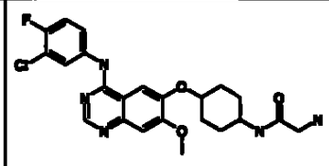
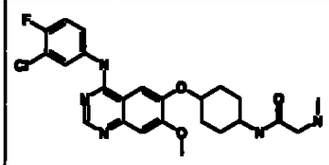
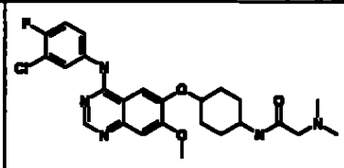
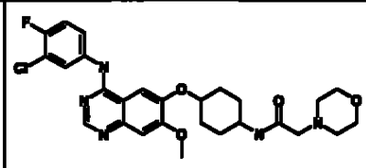
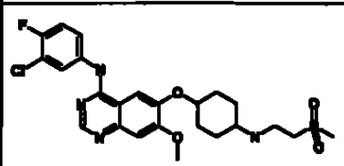
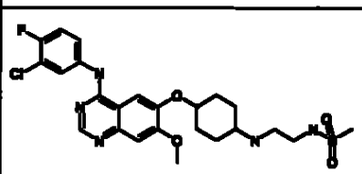
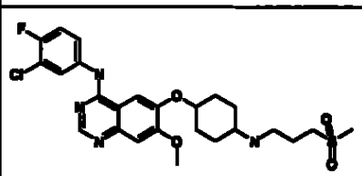
274

Example No.	Structure
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	

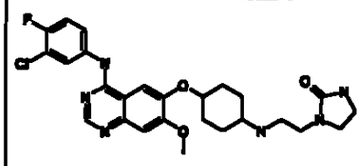
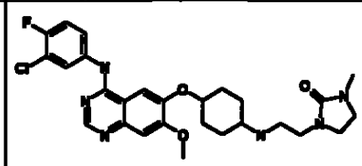
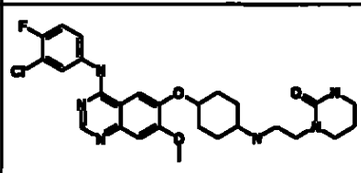
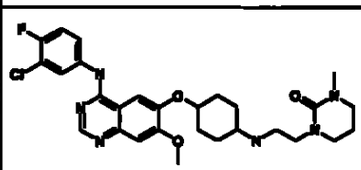
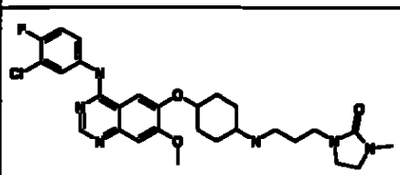
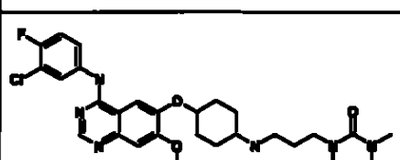
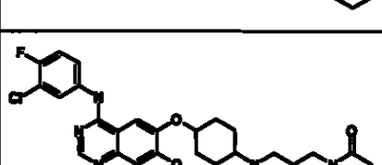
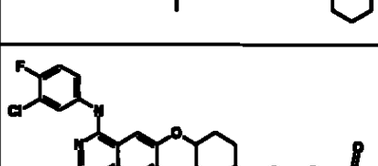
275

Example No.	Structure
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

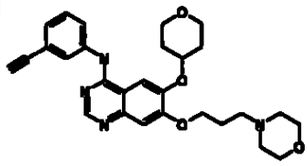
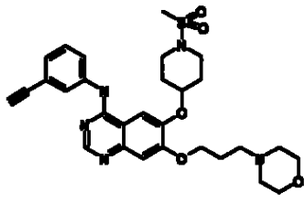
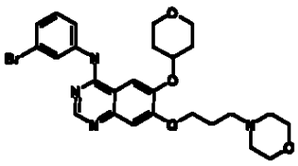
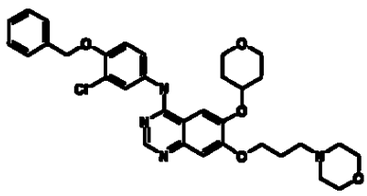
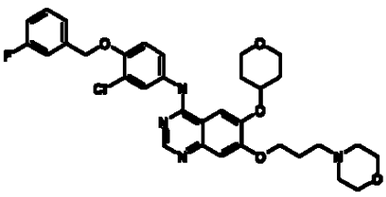
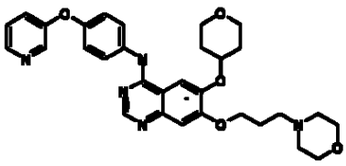
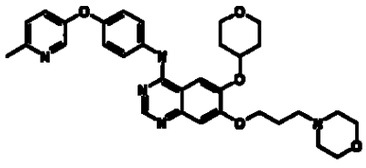
976

Example No.	Structure
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	

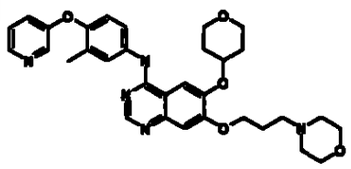
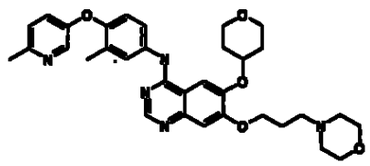
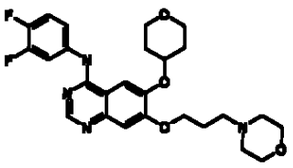
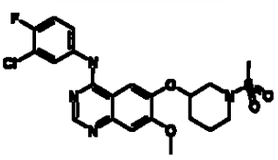
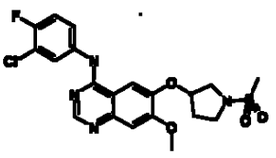
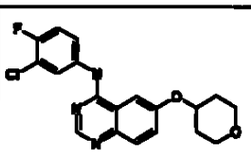
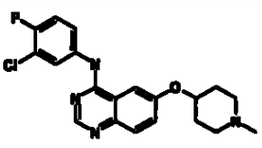
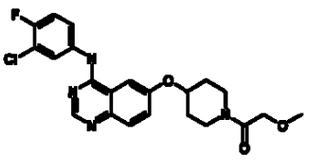
2-77

Example No.	Structure
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

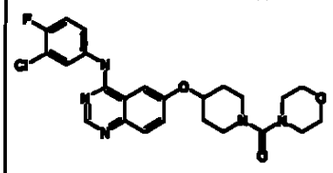
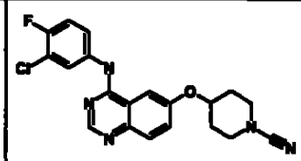
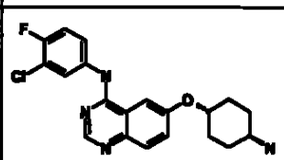
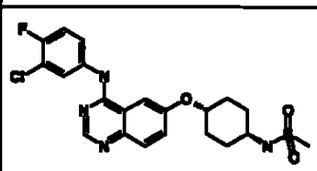
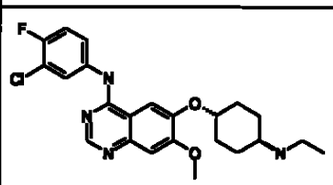
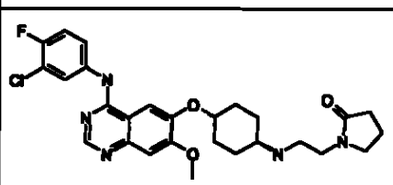
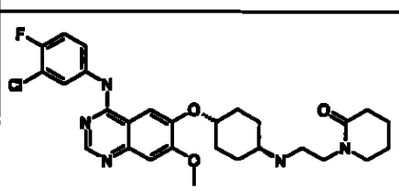
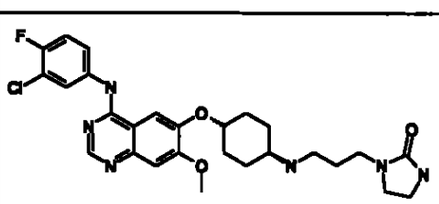
278

Example No.	Structure
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	

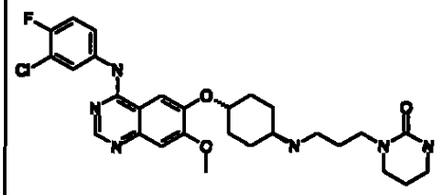
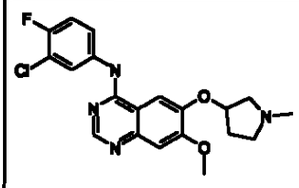
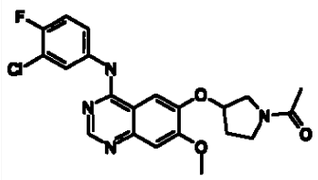
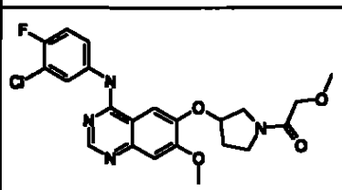
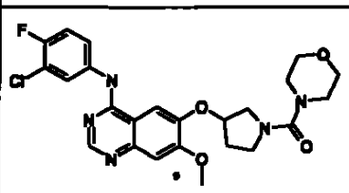
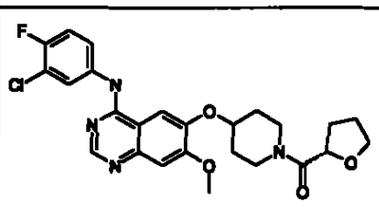
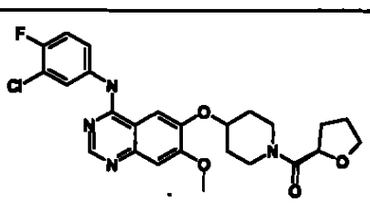
279

Example No.	Structure
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

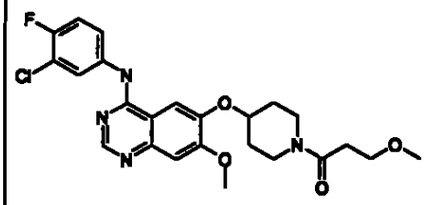
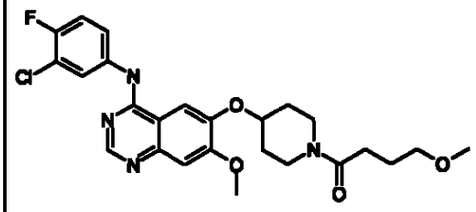
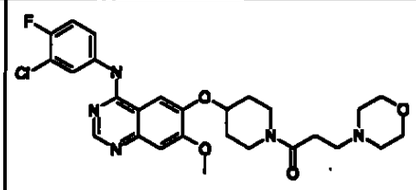
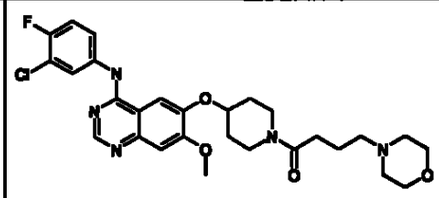
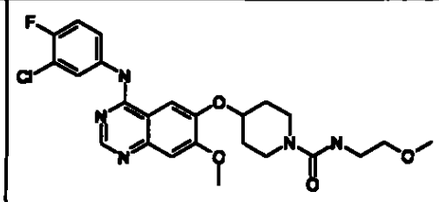
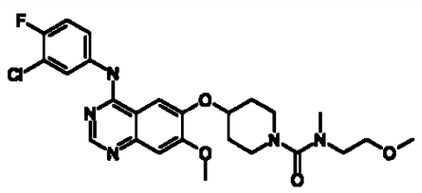
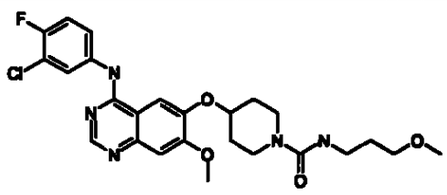
280

Example No.	Structure
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	

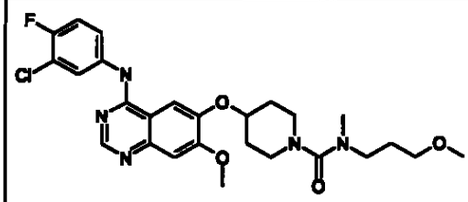
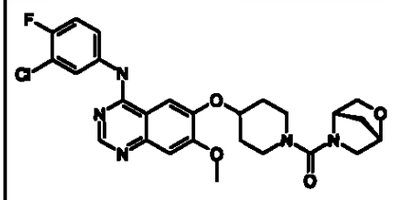
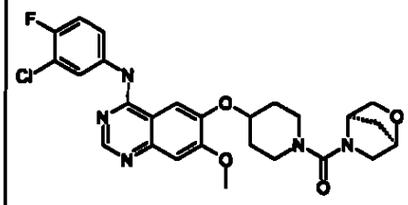
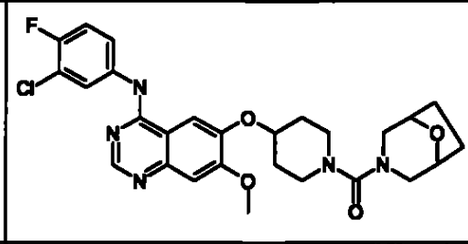
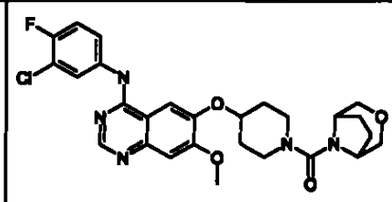
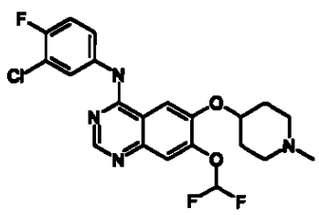
281

Example No.	Structure
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

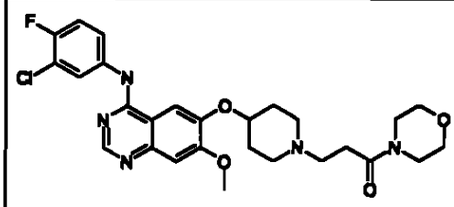
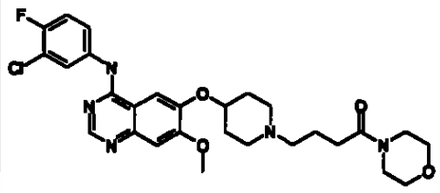
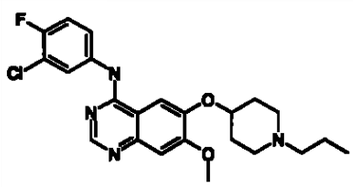
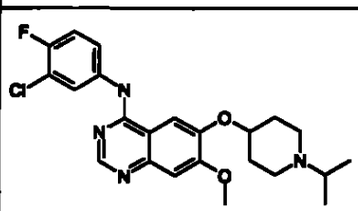
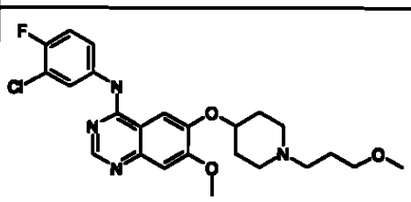
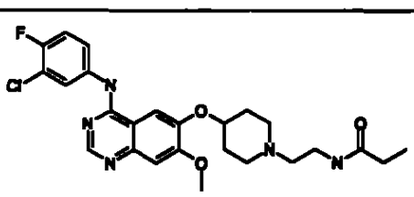
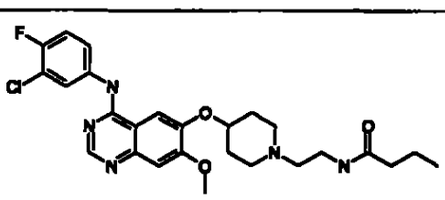
282

Example No.	Structure
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	

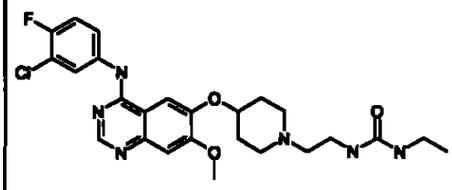
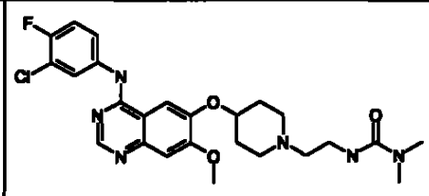
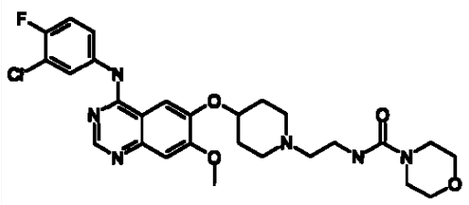
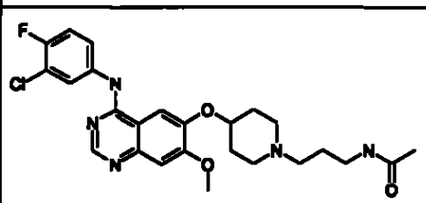
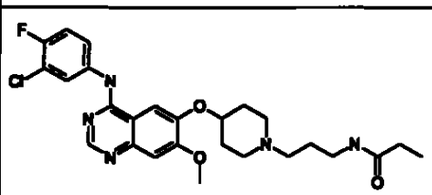
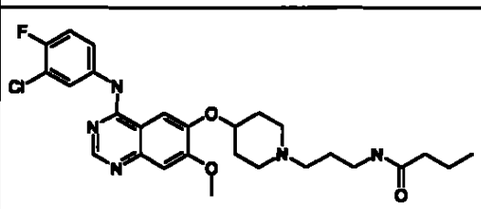
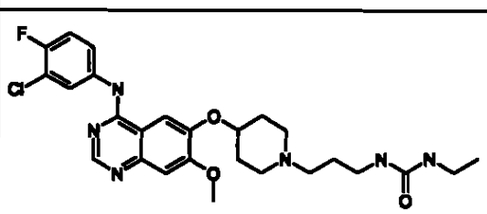
290
283

Example No.	Structure
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	

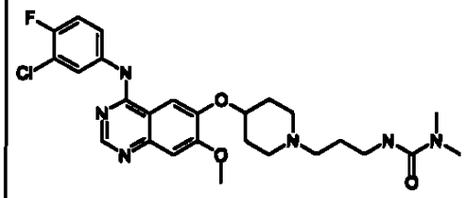
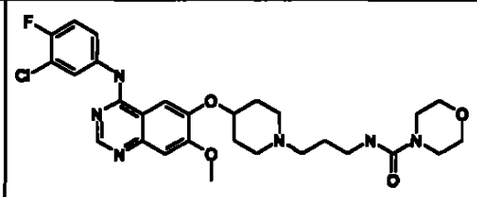
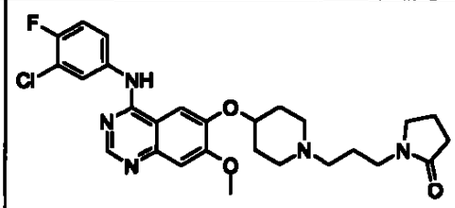
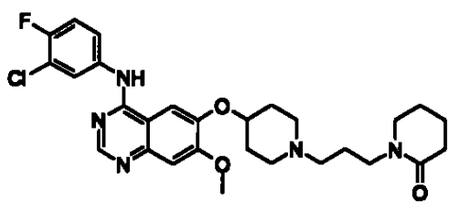
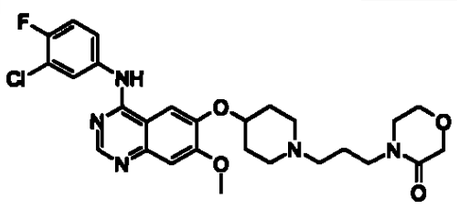
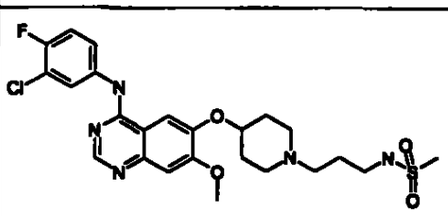
284

Example No.	Structure
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	

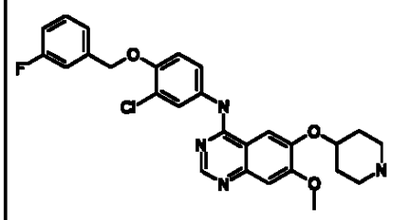
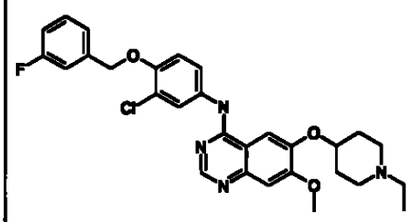
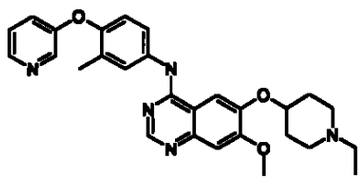
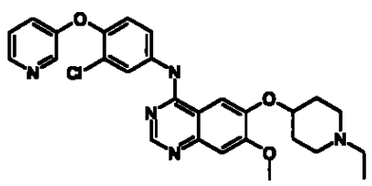
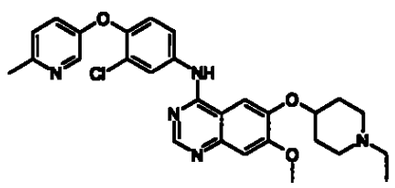
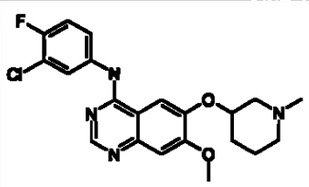
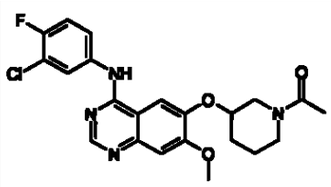
285

Example No.	Structure
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	

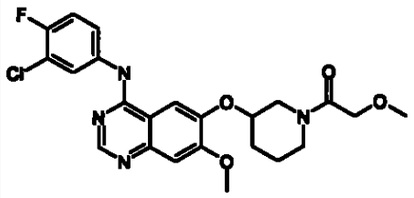
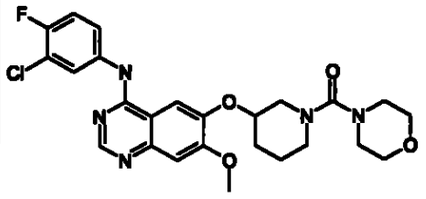
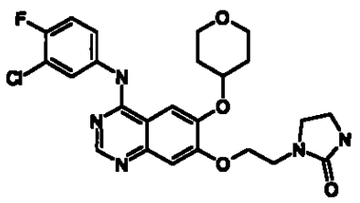
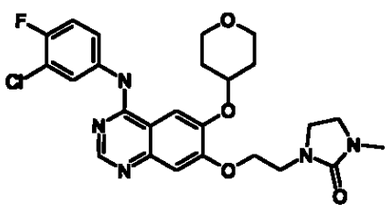
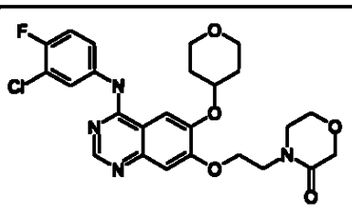
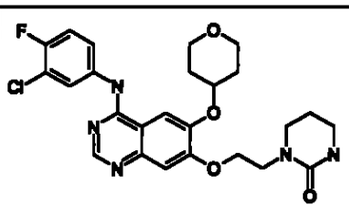
286

Example No.	Structure
(154)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	

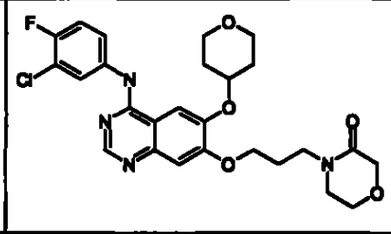
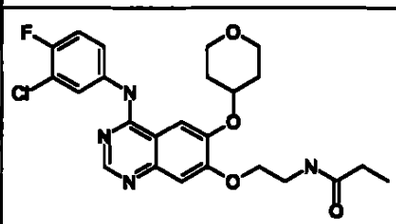
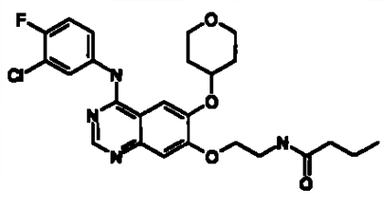
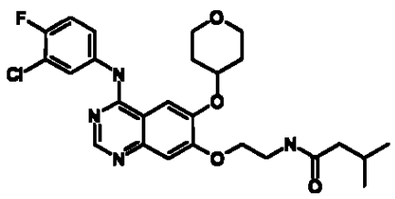
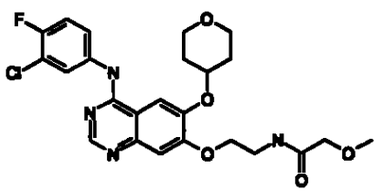
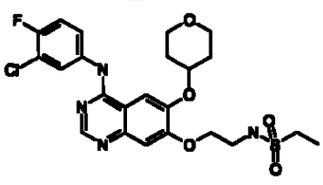
1287

Example No.	Structure
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	

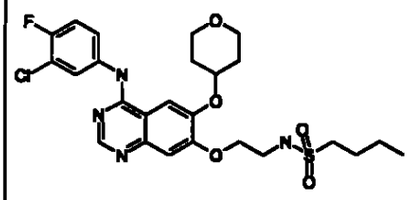
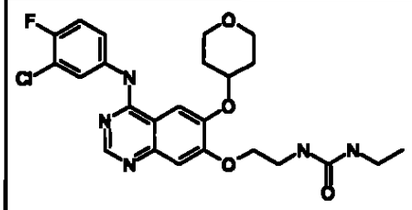
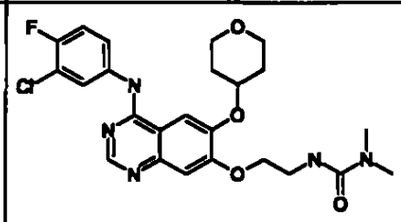
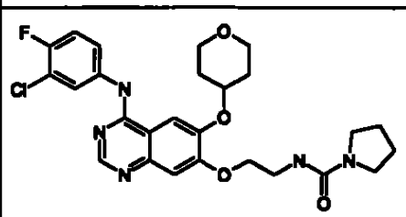
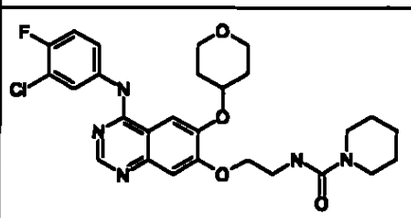
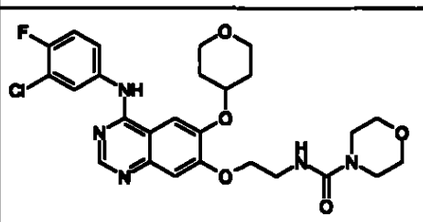
288

Example No.	Structure
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	

289

Example No.	Structure
(174)	
(175)	
(176)	
(178)	
(179)	
(180)	

290

Example No.	Structure
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

291

Example 16

Coated tablets containing 75 mg of active substance

1 tablet core contains:

active substance	75.0 mg
calcium phosphate	93.0 mg
corn starch	35.5 mg
polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
magnesium stearate	1.5 mg
	230.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with calcium phosphate, corn starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose and half the specified amount of magnesium stearate. Blanks 13 mm in diameter are produced in a tablet-making machine and these are then rubbed through a screen with a mesh size of 1.5 mm using a suitable machine and mixed with the rest of the magnesium stearate. This granulate is compressed in a tablet-making machine to form tablets of the desired shape.

Weight of core: 230 mg

die: 9 mm, convex

The tablet cores thus produced are coated with a film consisting essentially of hydroxypropylmethylcellulose. The finished film-coated tablets are polished with beeswax.

Weight of coated tablet: 245 mg.

792

Example 17

Tablets containing 100 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

active substance	100.0 mg
lactose	80.0 mg
corn starch	34.0 mg
polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
magnesium stearate	2.0 mg
	220.0 mg

Method of Preparation:

The active substance, lactose and starch are mixed together and uniformly moistened with an aqueous solution of the polyvinylpyrrolidone. After the moist composition has been screened (2.0 mm mesh size) and dried in a rack-type drier at 50°C it is screened again (1.5 mm mesh size) and the lubricant is added. The finished mixture is compressed to form tablets.

Weight of tablet: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar, facetted on both sides and notched on one side.

Example 18

Tablets containing 150 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

active substance	50.0 mg
powdered lactose	89.0 mg
corn starch	40.0 mg
colloidal silica	10.0 mg
polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
magnesium stearate	1.0 mg
	300.0 mg

300
293

Preparation:

The active substance mixed with lactose, corn starch and silica is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and passed through a screen with a mesh size of 1.5 mm. The granules, dried at 45°C, are passed through the same screen again and mixed with the specified amount of magnesium stearate. Tablets are pressed from the mixture.

Weight of tablet: 300 mg
die: 10 mm, flat

Example 19

Hard gelatine capsules containing 150 mg of active substance

1 capsule contains:

active substance	50.0 mg
corn starch (dried)	approx. 80.0 mg
lactose (powdered)	approx. 87.0 mg
magnesium stearate	3.0 mg
	approx. 420.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with the excipients, passed through a screen with a mesh size of 0.75 mm and homogeneously mixed using a suitable apparatus. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

Capsule filling: approx. 320 mg
Capsule shell: size 1 hard gelatine capsule.

Example 20

Suppositories containing 150 mg of active substance

1 suppository contains:

active substance	150.0 mg
polyethyleneglycol 1500	550.0 mg
polyethyleneglycol 6000	460.0 mg
polyoxyethylene sorbitan monostearate	840.0 mg
	2000.0 mg

Preparation:

After the suppository mass has been melted the active substance is homogeneously distributed therein and the melt is poured into chilled moulds.

Example 21

Suspension containing 50 mg of active substance

100 ml of suspension contain:

active substance	1.00 g
carboxymethylcellulose-Na-salt	0.10 g
methyl p-hydroxybenzoate	0.05 g
propyl p-hydroxybenzoate	0.01 g
glucose	10.00 g
glycerol	5.00 g
70% sorbitol solution	20.00 g
flavouring	0.30 g
dist. water	100 ml

Preparation:

295

The distilled water is heated to 70°C. The methyl and propyl p-hydroxybenzoates together with the glycerol and sodium salt of carboxymethylcellulose are dissolved therein with stirring. The solution is cooled to ambient temperature and the active substance is added and homogeneously dispersed therein with stirring. After the sugar, the sorbitol solution and the flavouring have been added and dissolved, the suspension is evacuated with stirring to eliminate air.

5 ml of suspension contain 50 mg of active substance.

Example 22

Ampoules containing 10 mg active substance

Composition:

active substance	10.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.	
double-distilled water	2.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 2 ml ampoules.

Example 23

Ampoules containing 50 mg of active substance

Composition:

active substance	50.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.	
double-distilled water	10.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 10 ml ampoules.

Example 24

Capsules for powder inhalation containing 5 mg of active substance

1 capsule contains:

active substance	5.0 mg
lactose for inhalation	15.0 mg
	20.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with lactose for inhalation. The mixture is packed into capsules in a capsule-making machine (weight of the empty capsule approx. 50 mg).

weight of capsule: 70.0 mg
size of capsule = 3

Example 25

Inhalable solution for hand-held nebulisers containing 2.5 mg active substance

1 spray contains:

active substance	2.500 mg
benzalkonium chloride	0.001 mg
1N hydrochloric acid q.s.	

ethanol/water (50/50)	15.000 mg

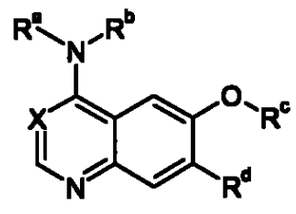
Preparation:

The active substance and benzalkonium chloride are dissolved in ethanol/water (50/50). The pH of the solution is adjusted with 1N hydrochloric acid. The resulting solution is filtered and transferred into suitable containers for use in hand-held nebulisers (cartridges).

Contents of the container: 4.5 g

Patent Claims

1. Bicyclic heterocyclic groups of general formula



(I),

wherein

R^a denotes a hydrogen atom or a C_{1-4}-alkyl group,

R^b denotes a phenyl or 1-phenylethyl group, wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R^1 to R^3, while

R^1 and R^2, which may be identical or different, in each case denote a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

a C_{1-4}-alkyl, hydroxy, C_{1-4}-alkoxy, C_{2-3}-alkenyl or C_{2-3}-alkynyl group,

an aryl, aryloxy, arylmethyl or arylmethoxy group,

a heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylmethyl or heteroarylmethoxy group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms or

a cyano, nitro or amino group, and

R^3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or

a methyl or trifluoromethyl group,

R^c denotes a cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group which is substituted in each case by a group R^4-N-R^5, while

R^4 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group and

R^5 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group,

an aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, homopiperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl or a 4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl group,

a hydroxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, piperidin-1-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, morpholin-4-ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{2-4}-alkyl or a C_{1-3}-alkylsulphonylamino-C_{2-4}-alkyl group,

a (2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (3-oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl or a (2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl group,

a C_{1-4}-alkylsulphonyl, chloro-C_{1-4}-alkylsulphonyl, bromo-C_{1-4}-alkylsulphonyl, amino-C_{1-4}-alkylsulphonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-4}-alkylsulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (pyrrolidin-

1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (piperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (morpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl, (homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl or a (4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkylsulphonyl group,

a C_{1-4}-alkyloxycarbonyl group,

a formyl, C_{1-4}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, tetrahydropyranylcarbonyl, amino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, pyrrolidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, piperidin-1-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (homopiperidin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, morpholin-4-yl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (homomorpholin-4-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl, (4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1-4}-alkyl-carbonyl or a C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{1-4}-alkyl-carbonyl group,

a cyano, aminocarbonyl, C_{1-3}-alkyl-aminocarbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonyl, (C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, N-(C_{1-3}-alkyl)-N-(C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, arylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, homopiperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl, homopiperazin-1-ylcarbonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl, aminosulphonyl, C_{1-3}-alkyl-aminosulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-sulphonyl, pyrrolidin-1-yl-sulphonyl, piperidin-1-ylsulphonyl, homopiperidin-1-ylsulphonyl, morpholin-4-ylsulphonyl, homomorpholin-4-ylsulphonyl, piperazin-1-ylsulphonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylsulphonyl, homopiperazin-1-ylsulphonyl or a 4-C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-ylsulphonyl group,

a cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group which is substituted in each case by a group R^6, where

R^6 denotes a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-C_{1-3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

an azetidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

or a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom or a fluorine, chlorine or bromine atom,

a hydroxy group,

a C_{1-4}-alkyloxy group,

a methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

an ethyloxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a C_{2-4}-alkyloxy group which is substituted by a group R^6 or R^7, while

R^6 is as hereinbefore defined and

R^7 denotes a hydroxy, C_{1-3}-alkyloxy, C_{3-6}-cycloalkyloxy, amino, C_{1-3}-alkylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, homopiperidin-1-yl, morpholin-4-yl, homomorpholin-4-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, piperazin-1-yl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl, homopiperazin-1-yl or C_{1-3}-alkyl-homopiperazin-1-yl group, or

a formylamino, C_{1-4}-alkylcarbonylamino, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino, C_{1-4}-alkyloxycarbonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, piperazin-1-ylcarbonylamino, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino or a C_{1-4}-alkylsulphonylamino group,

a C_{3-7}-cycloalkyloxy or C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-4}-alkyloxy group,

a tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy or tetrahydropyran-4-yloxy group,

a tetrahydrofuranyl-C_{1-4}-alkyloxy or tetrahydropyranyl-C_{1-4}-alkyloxy group,

a C_{1-4}-alkoxy group which is substituted by a pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group substituted in the 1 position by the group R^8, while

R^8 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group,

or a C_{1-4}-alkoxy group which is substituted by a morpholinyl group substituted in the 4 position by the group R^8, while R^8 is as hereinbefore defined, and

X denotes a methyne group substituted by a cyano group or a nitrogen atom,

and

by the aryl groups mentioned in the definition of the above groups is meant in each case a phenyl group which is mono- or disubstituted by R^9, while the substituents may be identical or different and

> R^9 denotes a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or a C_{1-3}-alkyl, hydroxy, C_{1-3}-alkyloxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy or cyano group,

by the heteroaryl groups mentioned in the definition of the above groups is meant a pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl group, while the abovementioned heteroaryl groups are each mono- or disubstituted by the group R^9, while the substituents may be identical or different and R^9 is as hereinbefore defined, and

the abovementioned pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl groups may be substituted in each case by one or two C_{1-3}-alkyl groups, and

unless otherwise stated, the abovementioned alkyl groups may be straight-chained or branched,

with the proviso that the compound 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline is excluded,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

2. Bicyclic heterocyclic groups of general formula I according to claim 1, wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a phenyl group substituted by the groups R^1 to R^3, while

R^1 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a methyl, trifluoromethyl or ethynyl group,

a phenyloxy or phenylmethoxy group, while the phenyl moiety of the abovementioned groups is optionally substituted by a fluorine or chlorine atom, or

a pyridyloxy or pyridinylmethoxy group, while the pyridinyl moiety of the abovementioned groups is optionally substituted by a methyl or trifluoromethyl group,

R^2 denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom or a methyl group and

R^3 denotes a hydrogen atom,

R^c denotes a cyclopentyl group which is substituted in the 3 position by a group R^4-N-R^5, while

R^4 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group and

R^5 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3}-alkyl group,

an aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperidin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, piperazin-1-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl or morpholin-4-ylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl group,

a hydroxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl, C_{1-4}-alkyloxy-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, aminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonylamino-C_{2-4}-alkyl, morpholin-4-

ylcarbonylamino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{2-4}-alkyl or C_{1-3}-alkylsulphonylamino-C_{2-4}-alkyl group,

a (2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxopiperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (3-oxo-morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl, (2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl or (2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C_{2-4}-alkyl group,

a C_{1-3}-alkylsulphonyl, chloro-C_{2-4}-alkylsulphonyl, bromo-C_{2-4}-alkylsulphonyl, amino-C_{2-4}-alkylsulphonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{2-4}-alkylsulphonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{2-4}-alkylsulphonyl, (pyrrolidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulphonyl, (piperidin-1-yl)-C_{2-4}-alkylsulphonyl or (morpholin-4-yl)-C_{2-4}-alkylsulphonyl group,

a C_{1-4}-alkyloxy-carbonyl group,

a formyl, C_{1-3}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, tetrahydropyranylcarbonyl, amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, pyrrolidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, piperidin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl, morpholin-4-yl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl or a C_{1-3}-alkylsulphonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl group,

a cyano, aminocarbonyl, C_{1-3}-alkyl-aminocarbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)amino-carbonyl, (C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, N-(C_{1-3}-alkyl)-N-(C_{1-3}-alkyloxy-C_{2-4}-alkyl)aminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, C_{1-3}-alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl, di-(C_{1-3}-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C_{1-3}-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl, aminosulphonyl, C_{1-3}-alkyl-aminosulphonyl, di-

(C_{1-3}-alkyl)amino-sulphonyl, pyrrolidin-1-yl-sulphonyl, piperidin-1-ylsulphonyl or a morpholin-4-ylsulphonyl group, or

a cyclopentyl group which is substituted in the 3 position by a group R^6, while

R^6 denotes a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^4-N-R^5, while R^4 and R^5 are as hereinbefore defined,

a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^6, while R^6 is as hereinbefore defined,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined, or

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a C_{1-3}-alkyloxy group,

a methoxy group which is substituted by one to three fluorine atoms,

an ethyloxy group which is substituted in the 2 position by a group R^6 or R^7,

while R^6 is as hereinbefore defined and

R^7 denotes a hydroxy, C_{1-3}-alkyloxy, amino, C_{1-3}-alkylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, homomorpholin-4-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, piperazin-1-yl or a 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-yl group, or

a formylamino, C_{1-4}-alkylcarbonylamino, C_{1-3}-alkyloxy-C_{1-3}-alkyl-carbonylamino, C_{1-4}-alkyloxycarbonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3}-alkylaminocarbonylamino, di-(C_{1-3}-alkyl)aminocarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, piperazin-1-ylcarbonylamino, 4-C_{1-3}-alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- morpholin-4-ylcarbonylamino or a C_{1-4}-alkylsulphonylamino group,

a propyloxy group which is substituted in the 3 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, or

a butyloxy group which is substituted in the 4 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, and

X denotes a nitrogen atom,

while, unless stated otherwise, the abovementioned alkyl groups may be straight-chained or branched,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

3. Bicyclic heterocyclic groups of general formula 1 according to claim 1, wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a 3-ethynylphenyl, 3-bromophenyl, 3,4-difluorophenyl or 3-chloro-4-fluoro-phenyl group,

a 3-chloro-4-benzyloxy-phenyl, 3-chloro-4-[(3-fluoro-benzyl)oxy]-phenyl, 4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 3-methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-chloro-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl or 3-chloro-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl group,

R^c denotes a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^4-N-R^5, while

R^4 denotes a hydrogen atom, a methyl or ethyl group and

R^5 denotes a hydrogen atom, a methyl, aminocarbonylmethyl, methylaminocarbonylmethyl, dimethylaminocarbonylmethyl, pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl, piperidin-1-ylcarbonylmethyl, piperazin-1-ylcarbonylmethyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl, morpholin-4-ylcarbonylmethyl, 2-(morpholin-4-yl-carbonyl)ethyl or 3-(morpholin-4-yl-carbonyl)propyl group,

an ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(butyloxycarbonylamino)-ethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-(acetylamino)ethyl, 3-(acetylamino)propyl, 2-(ethylcarbonylamino)ethyl, 3-(ethylcarbonylamino)propyl, 2-(propylcarbonylamino)ethyl, 3-(propylcarbonylamino)propyl, 2-(ethylaminocarbonylamino)ethyl, 3-(ethylaminocarbonylamino)propyl, 2-(dimethylaminocarbonylamino)ethyl, 3-(dimethylaminocarbonylamino)propyl, 2-(morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl, 3-(morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 2-(methylsulphonyl-amino)ethyl or a 3-(methylsulphonylamino)propyl group,

a 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl, 2-(3-oxo-

morpholin-4-yl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl, 2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl or a 2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl group,

a 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(2-oxopiperidin-1-yl)propyl, 3-(3-oxo-morpholin-4-yl)propyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl, 3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl or a 3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl group,

a methylsulphonyl, ethylsulphonyl, 3-chloropropylsulphonyl, 2-(morpholin-4-yl)-ethylsulphonyl or a 3-(morpholin-4-yl)-propylsulphonyl group,

a propyloxycarbonyl or butyloxycarbonyl group,

a formyl, acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethyl)carbonyl, (3-methoxypropyl)carbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydropyran-4-ylcarbonyl, aminoacetyl, methylaminoacetyl, dimethylaminoacetyl, morpholin-4-ylacetyl, [2-(morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl, [3-(morpholin-4-yl)propyl]carbonyl or a methylsulphonylacetyl group,

a cyano, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, (2-methoxyethyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl, (3-methoxypropyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, 2-methylmorpholin-4-ylcarbonyl, 2,6-dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl, aminosulphonyl, methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl or a morpholin-4-ylsulphonyl group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position or in the 4 position by a group R^6, while

R^6 denotes a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by the group R^5, while R^5 is as hereinbefore defined,

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a methoxy, difluoromethoxy or ethyloxy group,

an ethyloxy group which is substituted in the 2 position by a group R^6 or R^7, while R^6 is as hereinbefore defined and

R^7 denotes a hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, dimethylamino, diethylamino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, homomorpholin-4-yl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl or 4-ethylpiperazin-1-yl group, or

an acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino,

butylcarbonylamino, methoxyacetylamino, butyloxycarbonylamino, ethylaminocarbonylamino, dimethylaminocarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, methylsulphonylamino, ethylsulphonylamino or butylsulphonylamino group,

a propyloxy group which is substituted in the 3 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, or

a butyloxy group which is substituted in the 4 position by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are as hereinbefore defined, and

X denotes a nitrogen atom,

while, unless stated otherwise, the abovementioned alkyl groups may be straight-chained or branched,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

4. Bicyclic heterocyclic groups of general formula I according to claim 1, wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a 3-bromophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl or a 3-ethynylphenyl group, or

a 3-chloro-4-benzyloxy-phenyl, 3-chloro-4-[(3-fluorbenzyl)oxy]-phenyl, 4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl, 3-methyl-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl, 3-chloro-4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl or 3-chloro-4-[(6-methyl-pyridin-3-yl)oxy]-phenyl group,

R^c denotes a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position by an

amino, acetylamino, tert.-butyloxycarbonylamino or methylsulphonylamino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by an amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, aminocarbonylmethylamino, methylaminocarbonylmethylamino, dimethylaminocarbonylmethylamino, morpholin-4-ylcarbonylmethylamino, [3-(morpholin-4-ylcarbonyl)propyl]amino, [2-(methylsulphonyl)ethyl]amino, [3-(methylsulphonyl)propyl]amino or [2-(methylsulphonylamino)ethyl]amino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a [2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl]amino, [2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino or [2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl]amino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a [3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxopiperidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl]amino, [3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino or [3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl]amino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by an acetylamino, N-(acetyl)-methylamino, aminomethylcarbonylamino, methylaminomethylcarbonylamino, dimethylaminomethylcarbonylamino, morpholin-4-ylmethylcarbonylamino, methoxyacetylamino, N-(methoxyacetyl)-methylamino, tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino, N-(tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino, tert.-butyloxycarbonylamino, N-(tert.-butyloxycarbonyl)-methylamino, aminocarbonylamino, methylaminocarbonylamino, N-(ethylaminocarbonyl)-methylamino, dimethylaminocarbonylamino, N-(dimethylaminocarbonyl)-methylamino, N-(piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, N-(morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino or N-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino group,

320
313

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl or a 2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by a methylsulphonylamino, N-(methylsulphonyl)-methylamino, ethylsulphonylamino, N-(ethylsulphonyl)-methylamino, dimethylaminosulphonylamino, N-(dimethylaminosulphonyl)-methylamino, morpholin-4-ylsulphonylamino, N-(morpholin-4-ylsulphonyl)-methylamino- 3-chloropropylsulphonylamino, [2-(morpholin-4-yl)-ethyl]sulphonylamino or [3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino- group,

a pyrrolidin-3-yl group,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, acetyl, methoxyacetyl, tert.-butyloxycarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-3-yl group,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, acetyl, methoxyacetyl, tert.-butyloxycarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphonyl)-ethyl, 3-(methylsulphonyl)-propyl, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyl, 2-aminoethyl, 2-(acetylamino)-ethyl, 2-(ethylcarbonylamino)-ethyl, 2-(propylcarbonylamino)-ethyl, 2-(ethylaminocarbonylamino)-ethyl, 2-(dimethylaminocarbonylamino)-ethyl, 2-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyl, 3-(acetylamino)-propyl, 3-(ethylcarbonylamino)-propyl, 3-(propylcarbonylamino)-propyl, 3-

(ethylaminocarbonylamino)-propyl, 3-(dimethylaminocarbonylamino)-propyl, 3-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-propyl, 2-(methylsulphonylamino)-ethyl, 3-(methylsulphonylamino)-propyl, (aminocarbonyl)methyl, (methylaminocarbonyl)methyl, (dimethylaminocarbonyl)methyl, (pyrrolidin-1-ylcarbonyl)methyl, (morpholin-4-ylcarbonyl)methyl, 2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-ethyl or 3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-propyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)-ethyl, 2-(3-oxomorpholin-4-yl)-ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl, 2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl, 2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl or 2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl, 3-(2-oxopiperidin-1-yl)-propyl, 3-(3-oxomorpholin-4-yl)-propyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-propyl, 3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyl, 3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl or 3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a formyl, acetyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethyl)carbonyl, (3-methoxypropyl)carbonyl, methylsulphonylacetyl, aminoacetyl, methylaminoacetyl, (dimethylamino)acetyl, (morpholin-4-yl)acetyl, [2-(morpholin-4-yl)-ethyl]carbonyl, [3-(morpholin-4-yl)-propyl]carbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl or tetrahydropyran-4-ylcarbonyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a cyano, aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, (2-methoxyethyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl, (3-methoxypropyl)aminocarbonyl, N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, 2-methylmorpholin-4-ylcarbonyl, 2,6-dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl, homomorpholin-4-ylcarbonyl,

2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl, isopropyloxycarbonyl or tert.-butyloxycarbonyl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a methylsulphonyl, ethylsulphonyl, [2-(morpholin-4-yl)-ethyl]sulphonyl, [3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonyl, aminosulphonyl, methylaminosulphonyl, dimethylaminosulphonyl or morpholin-4-ylsulphonyl group, or

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a methoxy, difluoromethoxy or ethyloxy group,

a 2-(morpholin-4-yl)ethyloxy, 3-(morpholin-4-yl)propyloxy or 4-(morpholin-4-yl)butyloxy group,

a 3-(dimethylamino)propyloxy, 3-(diethylamino)propyloxy, 3-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]propyloxy, 3-(piperazin-1-yl)propyloxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyloxy or 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyloxy group,

a 3-(homomorpholin-4-yl)-propyloxy, 3-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-propyloxy, 3-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-propyloxy or 3-(8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-propyloxy group,

a 2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(3-oxomorpholin-4-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyloxy, 2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy or 2-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy group,

a 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyloxy, 3-(2-oxopiperidin-1-yl)-propyloxy, 3-(3-oxomorpholin-4-yl)-propyloxy, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-propyloxy, 3-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-propyloxy, 3-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-

propyloxy or 3-(2-oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-propyloxy group,

a 2-(methoxy)-ethyloxy, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyloxy, 2-(amino)-ethyloxy, 2-(acetylamino)-ethyloxy, 2-(ethylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(propylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(isobutylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(methoxyacetylamino)-ethyloxy, 2-(ethylaminocarbonylamino)-ethyloxy, 2-(dimethylaminocarbonylamino)-ethyloxy, 2-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(piperidin-1-ylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(morpholin-4-ylcarbonylamino)-ethyloxy, 2-(methylsulphonylamino)-ethyloxy group, 2-(ethylsulphonylamino)-ethyloxy or 2-(butylsulphonylamino)-ethyloxy group, or

a 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy, 3-(amino)-propyloxy, 3-(acetylamino)-propyloxy or 3-(methylsulphonylamino)-propyloxy group,

and

X denotes a nitrogen atom,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

5. Bicyclic heterocyclic groups of general formula I according to claim 1, wherein

R^a denotes a hydrogen atom,

R^b denotes a 3-chloro-4-fluoro-phenyl group or a 3-ethynylphenyl group,

R^c denotes a cyclohexyl group which is substituted in the 3 position by an amino, acetylamino, tert.-butyloxycarbonylamino or methylsulphonylamino group,

a cyclohexyl group which is substituted in the 4 position by an amino, methylamino, dimethylamino, acetylamino, N-(acetyl)-methylamino, methoxyacetylamino, N-(methoxyacetyl)-methylamino, tetrahydropyran-4-

317

ylcarbonylamino, N-(tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino, tert.-butyloxycarbonylamino, N-(tert.-butyloxycarbonyl)-methylamino, N-(ethylaminocarbonyl)-methylamino, dimethylaminocarbonylamino, N-(dimethylaminocarbonyl)-methylamino, N-(piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, N-(morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino, N-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino, methylsulphonylamino, N-(methylsulphonyl)-methylamino, ethylsulphonylamino, N-(ethylsulphonyl)-methylamino, dimethylaminosulphonylamino, N-(dimethylaminosulphonyl)-methylamino, morpholin-4-ylsulphonylamino, N-(morpholin-4-ylsulphonyl)-methylamino, 3-chloropropylsulphonylamino, or [3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino group,

a pyrrolidin-3-yl group,

a pyrrolidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a tert.-butyloxycarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-3-yl group,

a piperidin-3-yl group which is substituted in the 1 position by a tert.-butyloxycarbonyl or methylsulphonyl group,

a piperidin-4-yl group,

a piperidin-4-yl group which is substituted in the 1 position by a methyl, (aminocarbonyl)methyl, (dimethylaminocarbonyl)methyl, (morpholin-4-ylcarbonyl)methyl, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethyl, 2-aminoethyl, 2-(acetylamino)ethyl, 2-(methylsulphonylamino)ethyl, cyano, acetyl, methoxyacetyl, (dimethylamino)acetyl, (morpholin-4-yl)acetyl, tetrahydropyran-4-ylcarbonyl, ethylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, diethylaminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, 2-methylmorpholin-4-ylcarbonyl, 2,6-dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl,

318

homomorpholin-4-ylcarbonyl, 4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl, isopropyloxycarbonyl, tert.-butyloxycarbonyl, methylsulphonyl, dimethylaminosulphonyl or morpholin-4-ylsulphonyl group, or

a tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl group,

R^d denotes a hydrogen atom,

a methoxy or ethyloxy group,

a 2-(morpholin-4-yl)ethyloxy, 3-(morpholin-4-yl)propyloxy or 4-(morpholin-4-yl)butyloxy group,

a 2-(3-methyl-2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyloxy group,

a 2-(methoxy)-ethyloxy, 2-(tert.-butyloxycarbonylamino)-ethyloxy, 2-amino-ethyloxy, 2-(acetylamino)-ethyloxy or 2-(methylsulphonylamino)-ethyloxy group or

a 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-propyloxy, 3-amino-propyloxy, 3-(acetylamino)-propyloxy or 3-(methylsulphonylamino)-propyloxy group,

and

X denotes a nitrogen atom,

their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts.

6. The following compounds of general formula I according to claim 1:

(a) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(b) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(c) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(d) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(e) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-methanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(f) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(g) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(h) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(i) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(k) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-{[3-(morpholin-4-yl)-propyl]sulphonylamino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(l) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(m) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(n) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-

piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(o) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline,

(p) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(q) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline,

(r) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(s) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(t) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline,

(u) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-quinazoline,

(v) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methanesulphonylamino-ethoxy)-quinazoline and

(w) 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline,

and the salts thereof.

7. Physiologically acceptable salts of the compounds according to at least one of claims 1 to 6 with inorganic or organic acids or bases.

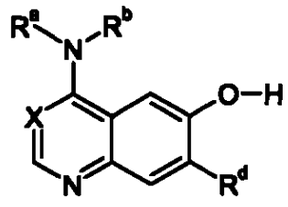
8. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 6 or a physiologically acceptable salt according to claim 7 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

9. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for treating benign or malignant tumours, for preventing and treating diseases of the airways and lungs and for treating diseases of the gastrointestinal tract, the bile duct and gall bladder.

10. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 8, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 7 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

11. Process for preparing the compounds of general formula I according to claims 1 to 6, characterised in that

a) a compound of general formula



,(II)

wherein

R^a, R^b, R^d and X are defined as in claims 1 to 6, is reacted with a compound of general formula

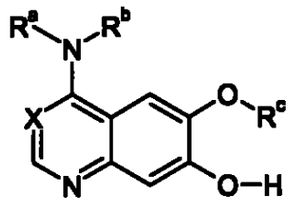
$$Z^1 - R^c \qquad ,(III)$$

wherein

R^c is defined as in claims 1 to 6 and Z^1 denotes a leaving group, or

b) in order to prepare compounds of general formula I wherein R^d denotes one of the optionally substituted alkyloxy groups mentioned in claims 1 to 6,

a compound of general formula



,(IV)

wherein R^a, R^b, R^c and X are defined as in claims 1 to 6, is reacted with a compound of general formula

$$Z^2 - R^{d'} \qquad ,(V)$$

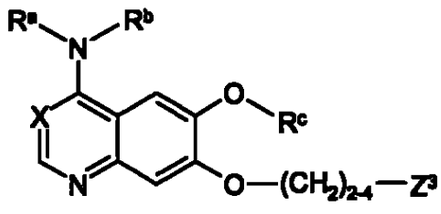
wherein $R^{d'}$ denotes a C_{1-4}-alkyl group, a methyl group substituted by 1 to 3 fluorine atoms, an ethyl group substituted by 1 to 5 fluorine atoms, a C_{2-4}-alkyl group substituted by a group R^6 or R^7, while R^6 and R^7 are defined as in claims 1 to 6, a C_{1-4}-alkyl group which is substituted by a pyrrolidinyl, piperidinyl or homopiperidinyl group substituted in the 1 position by the group R^8, or a C_{1-4}-alkyl group which is substituted by a morpholinyl group substituted in the 4 position by the group R^8, while R^8 in each case is defined as in claims 1 to 6, and

Z^2 denotes a leaving group, or

c) in order to prepare compounds of general formula I wherein R^d denotes one of the alkyloxy groups mentioned in claims 1 to 6, which is substituted by an optionally substituted amino, alkylamino or dialkylamino group or by an

optionally substituted heterocyclic group bound via an iminonitrogen atom,

a compound of general formula



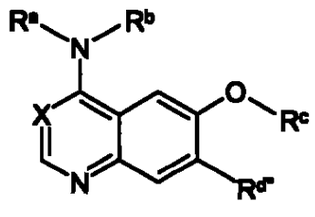
(VI),

wherein R^a, R^b, R^c and X are defined as in claims 1 to 6 and Z^3 denotes a leaving group,

is reacted with ammonia, a corresponding, optionally substituted alkylamine, dialkylamine or an imino compound or the appropriate salts or derivatives thereof, or

d) in order to prepare compounds of general formula I wherein R^d denotes a hydroxy group,

a protecting group is cleaved from a compound of general formula

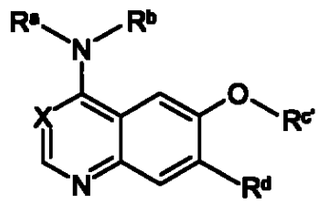


(VII),

wherein R^a, R^b, R^c and X are defined as in claims 1 to 6 and $R^{d'}$ denotes a group which can be converted into a hydroxy group, or

e) in order to prepare compounds of general formula I wherein R^c contains a -NH- group,

a protecting group is cleaved from a compound of general formula

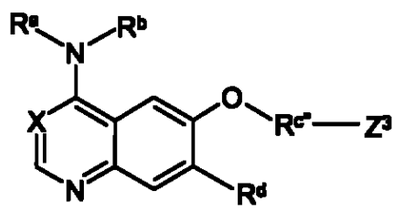


(VIII),

wherein R^a, R^b, R^d and X are defined as in claims 1 to 6 and $R^{c'}$ has the meanings given for R^c in claims 1 to 6, with the proviso that R^c contains a protecoted nitrogen atom, or

f) in order to prepare compounds of general formula I wherein R^c contains an alkyl group substituted by an optionally substituted amino, alkylamino or dialkyamino group or by an optionally substituted heterocyclic group bound via a nitrogen atom,

a compound of general formula



(IX),

wherein R^a, R^b, R^d and X are defined as in claims 1 to 6, Z^3 denotes a leaving group and $R^{c'}$ has the meanings given for R^c in claims 1 to 6, with the proviso that a hydrogen atom bound to an aliphatic carbon atom is replaced by the group Z^3,

is reacted with ammonia, a corresponding, optionally substituted alkylamine, dialkylamine or an imino compound or the appropriate salts or derivatives thereof and

If desired a compound of general formula I thus obtained which contains an

amino, alkylamino or imino group is converted by acylation, cyanation or sulphonylation into a corresponding acyl, cyano or sulphonyl compound of general formula I and/or

a compound of general formula I thus obtained which contains an amino, alkylamino or imino group is converted by alkylation or reductive alkylation into a corresponding alkyl compound of general formula I and/or

a compound of general formula I thus obtained which contains a chloro-C_{1-4}-alkylsulphonyl or a bromo-C_{1-4}-alkylsulphonyl group is converted by reaction with an amine into a corresponding amino-C_{1-4}-alkylsulphonyl compound and/or

a a compound of general formula I thus obtained which contains a tert.-butyloxycarbonylamino, N-alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino or a N-tert.-butyloxycarbonylimino group is converted by treatment with an acid into a corresponding amino, alkylamino or imino compound of general formula I, and/or

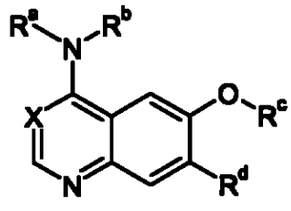
if necessary any protecting group used in the reactions described above is cleaved again and/or

if desired a compound of general formula I thus obtained is resolved into the stereoisomers thereof and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof.

Abstract

The present invention relates to bicyclic heterocyclic groups of general formula



(I),

wherein

R^a, R^b, R^c, R^d and X are defined as in claim 1, the tautomers, the stereoisomers, the mixtures and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, the use thereof for treating diseases, particularly tumoral diseases, as well as benign prostate hyperplasia (BPH), diseases of the lungs and respiratory tract, and the preparation thereof.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

3717

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patente
20. Okt. 2003

SB	gesehen	erledigt
Ka		

Date of mailing *(day/month/year)* 09 October 2003 (09.10.03)	EINGEGANGEN 21. Okt. 2003 Erled.
Applicant's or agent's file reference 1/1317	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP03/03062	25 March 2003 (25.03.03)	30 March 2002 (30.03.02)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG ERFASST

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:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, 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, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   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 09 October 2003 (09.10.03) under No. 03/082290

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. 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).

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

PATENT COOPERATION TREATY

328

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 20 May 2003 (20.05.03)	
Applicant's or agent's file reference 1/1317	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/03062	International filing date (day/month/year) 25 March 2003 (25.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 March 2002 (30.03.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
30 Marc 2002 (30.03.02)	102 14 412.5	DE	23 Apri 2003 (23.04.03)
13 July 2002 (13.07.02)	102 31 711.9	DE	23 Apri 2003 (23.04.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer
Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8388

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
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03062	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 25. März 2003 (25.03.03)	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)* 30. März 2002 (30.03.02)
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.)*	Telefonnr.: 07351-54-7592 Telefaxnr.: 07351-54-4377 Fernschreibernr.: Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland	

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	
HIMMELSBACH, Frank Ahornweg 16 88441 Mittelbiberach Deutschland	

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	
JUNG, Birgit Schoßäcker 9 88471 Laupheim Deutschland	

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

330

Blatt Nr. ...2..

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03062

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.)*

SOLCA, Flavio
Gessigasse 10/6
1230 Wien
Austria

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH	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):

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):

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.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03062

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.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registriernummer 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 einer Erklärung)
☐ 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:

Blatt Nr. ...4...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03082

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	:	1 Blätter	☐	☐
6. Sonstige *(einzeln aufführen)*	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form
7. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen
8. ☐ sonstige *(einzeln aufführen)*:

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 unterzeichnet.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

ppa. Rothermel i.A. C. Galler

Dr. Rothermel Dr. Galler

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:

340
333

KAPITEL II

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 03/03062
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1/1317

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Eingangsstempel der IPEA

Anmelder

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. 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.)*	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

- [x] Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)
- [ ] Scheck
- [ ] Postanweisung
- [ ] Bankwechsel
- [ ] Barzahlung
- [ ] Gebührenmarken
- [ ] Kupons
- [ ] Sonstige *(einzeln angeben)*:

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG
(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

- [x] Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.
- [x] *(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: 15. September 2003

Name: Boehringer Ingelheim GmbH

Unterschrift: LV. Rothermel LA Dr. Galler

Dr. Rothermel Dr. Galler

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

334

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

EINGEGANGEN PCT
07. Okt. 2003

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Paten Erled.
06. Okt. 2003

	gesehen	erledigt
SB		
KO		

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr): 02-10-2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 1/1317

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 03/03062	25/03/2003	30/03/2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

18/09/2003

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- [X] dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
- [ ] dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
- [ ] dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. [ ] ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II zu entnehmen.

[ ] *(falls zutreffend)* Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

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:
CHURCHER G
Tel. (+49-89) 2399-2545

Formblatt PCT/IPEA/402 (Juli 1998) P20454 (29/09/2003)

WV

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

335

EINGEGANGEN 28. Okt. 2003 Erled. .....

PCT

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
24. Okt. 2003

SB	gesehen	erledigt
VO		

SCHRIFTLICHER BESCHEID (Regel 66 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	23.10.2003
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 1/1317	**ANTWORT FÄLLIG** innerhalb von 3 Monat(en) ab obigem Absendedatum

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP03/03062	25.03.2003	30.03.2002

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
A61K31/517, A61K31/517

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Dieser Bescheid ist der **erste** schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde.

2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

ZA Patente
Frist: 23.1.04
Termin not.: 23.11.03

Tomic Daniela

I	☒	Grundlage des Bescheids
II	☐	Priorität
III	☐	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV	☐	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
V	☒	Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) 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

46
29.10.

3. Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**.

Wann? Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

Wie? Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

Dazu: Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4.
Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis.
Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 30.07.2004

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung) Ambroa, J.R. Tel. +49 89 2399-6012

Formblatt PCT/IPEA/408 (Deckblatt) (Januar 1994)

SCHRIFTLICHER BESCHEID Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/03062

I. Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht")*:

Beschreibung, Seiten

1-114 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-11 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bescheid beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ansprüche	1,7,11
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ansprüche	1-11
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

V-1. Stand der Technik

Folgende Dokumente werden als relevant angesehen

D1: WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07)

D2: WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07)

D3: WO 00 55141 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21. September 2000 (2000-09-21)

V-2. Neuheit (Art 33(2) PCT)

Die vorliegende Anmeldung beschäftigt sich mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Die beanspruchten 4-Aminochinazoline/-chinoline besitzen als Rc einen gesättigten Cykloalkyl- oder Heteroring. Der Rest Rd variiert (Wasserstoff bzw. die in Anspruch 1 definierten O-gebundenen Reste).

Verschiedene Synthesezwischenstufen aus D1/D2 fallen unter die gegenwärtigen Ansprüche (z. B. Beispiele I und III aus D1, Beispiele I, etwa I(1), I(3) auf Seiten 29-31 von D2).

D1-D3 offenbaren Verbindungen, die in den Resten Ra-Rc identisch sind (siehe etwa Ansprüche2/3 aus D1, Ansprüche 1, 2 aus D1, Ansprüche 1,2). Die in Anspruch 1 spezifisch erwähnten Definitionen für Rd werden in D1-D3 an dieser Stelle nicht explizit erwähnt.

Unabhängige Ansprüche, 1, 7, 11 erfüllen daher nicht Art. 33(2) PCT. Unabhängige Ansprüche 8, 9, 10 erfüllen Art. 33(2) PCT)

V-3. Erfinderische Tätigkeit (Art 33(3) PCT):

D1-D3 beschäftigen sich mit strukturell ähnlichen Tyrosinkinaseinhibitoren. Das mit der Anmeldung zu lösende Problem bestünde daher in der Bereitstellung weiterer

verbindungen mit einem solchen Eigenschaftsprofil.

D1-D3 offenbaren Verbindungen, in denen Ra-Rc identisch den Definitionen in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung sind und sich die für Rd offenbarten Reste nur gering unterscheiden (siehe etwa D3 Seite 78 Beispiel (8) 2-Oxomorpholin-4-yl anstatt 3-Oxomorpholin-4-yl als Substituent an einer Alkoxykette; D1 Beispiel 1 etc. substituierte Piperazine anstatt unsubstituierter Piperazine). Ausserdem werden in Anspruch 1 auch Reste wie Alkoxy, Cycloalkoxy und andere beansprucht, die in D1-D3 als Substituenten für den Teil ORc bekannt sind (i. e. an Position 6 statt 7), wobei aus D1-D3 aber auch klar wird, dass diese Stellen äquivalent sind (siehe etwa Definition von Rb/Rc in Anspruch 1 von D2).

Die vorliegend beanspruchten Verbindungen müssen daher als für den Fachmann naheliegende Alternativen angesehen werden.

Art. 33(3) PCT wird von den vorliegenden Ansprüchen nicht erfüllt.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

EINGEGANGEN
28. Juni 2004
erled. .....

PCT

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patente
24. Juni 2004

SB	gesehen	erledigt

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (TagMonatJahr)	23.06.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 1/1317	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (TagMonatJahr)	Prioritätsdatum (TagMonatJahr)
PCT/EP 03/03062	25.03.2003	30.03.2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. 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.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

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 im 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 den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

341

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1317	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03062	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 25.03.2003	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 30.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/517		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

1. Dieser 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 5 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 Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Bescheids
   - II ☐ Priorität
   - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) 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	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
18.09.2003	23.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M Tel. +49 89 2399-7364

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03062

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17))*:

Beschreibung, Seiten

1-114 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-11 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

   ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).

   ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).

   ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

   ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

   ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

   ☐ Beschreibung, Seiten:

   ☐ Ansprüche, Nr.:

   ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

   (Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	8-10
	Nein:	Ansprüche	1-7,11
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	
	Nein:	Ansprüche	1-11
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-11
	Nein:	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03062

Zu Punkt V

V-1. Stand der Technik

Folgende Dokumente werden als relevant angesehen

D1: WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07)
D2: WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7. März 2002 (2002-03-07)
D3: WO 00 55141 A (METZ THOMAS ;SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21. September 2000 (2000-09-21)

V-2. Neuheit (Art 33(2) PCT)

Die vorliegende Anmeldung beschäftigt sich mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Die beanspruchten 4-Aminiochinazoline/-chinoline besitzen als Rc einen gesättigten Cykloalkyl- oder Heteroring. Der Rest Rd variiert (Wasserstoff bzw. die in Anspruch 1 definierten O-gebundenen Reste).

Verschiedene Synthesezwischenstufen aus D1/D2 fallen unter die gegenwärtigen Ansprüche (z. B. Beispiele I und III aus D1, Beispiele I, etwa I(1), I(3) auf Seiten 29-31 von D2).

D1-D3 offenbaren Verbindungen, die in den Resten Ra-Rc identisch sind (siehe etwa Ansprüche2/3 aus D1, Ansprüche 1, 2 aus D1, Ansprüche 1,2). Die in Anspruch 1 spezifisch erwähnten Definitionen für Rd werden in D1-D3 an dieser Stelle nicht explizit erwähnt.

Unabhängige Ansprüche, 1, 7, 11 erfüllen daher nicht Art. 33(2) PCT.
Unabhängige Ansprüche 8, 9, 10 erfüllen Art. 33(2) PCT)

V-3. Erfinderische Tätigkeit (Art 33(3) PCT):

D1-D3 beschäftigen sich mit strukturell ähnlichen Tyrosinkinaseinhibitoren. Das mit der Anmeldung zu lösende Problem bestünde daher in der Bereitstellung

weiterer verbindungen mit einem solchen Eigenschaftsprofil.

D1-D3 offenbaren Verbindungen, in denen Ra-Rc identisch den Definitionen in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung sind und sich die für Rd offenbarten Reste nur gering unterscheiden (siehe etwa D3 Seite 78 Beispiel (8) 2-Oxomorpholin-4-yl anstatt 3-Oxomorpholin-4-yl als Substituent an einer Alkoxykette; D1 Beispiel 1 etc. substituierte Piperazine anstatt unsubstituierter Piperazine). Ausserdem werden in Anspruch 1 auch Reste wie Alkoxy, Cycloalkoxy und andere beansprucht, die in D1-D3 als Substituenten für den Teil ORc bekannt sind (i. e. an Position 6 statt 7), wobei aus D1-D3 aber auch klar wird, dass diese Stellen äquivalent sind (siehe etwa Definition von Rb/Rc in Anspruch 1 von D2).

Die vorliegend beanspruchten Verbindungen müssen daher als für den Fachmann naheliegende Alternativen angesehen werden.

Art. 33(3) PCT wird von den vorliegenden Ansprüchen nicht erfüllt.

Traducción

346

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 1/1317	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03062	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*) 25.03.2003	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 30.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/517		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de __5__ hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de ____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

   I ☒ Fundamentos del Informe
   II ☐ Prioridad
   III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
   IV ☐ Carencia de unidad de la invención
   V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
   VI ☐ Ciertos documentos citados
   VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
   VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
18.09.2003	23.06.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel.+ 49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax.: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Kollmannsberger, M. Teléfono No. +49 89 2399-7364

34X

I. Base del Informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (*Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):*

☒ La descripción:
páginas 1 – 114, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
números 1 – 11, como se presentaron originalmente

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

348

6. Cualquier observación adicional:

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	8 - 10	SI
	Reivindicaciones	1 – 7, 11	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 - 11	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 - 11	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja anexa

349

V. Ref. al punto V

V-1. Estado de la Técnica

Los siguientes documentos son considerados como relevantes

D1: WO 02 18372 A (SOLCA FLAVIO; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7 de marzo de 2002.

D2: WO 02 18351 A (SOLCA FLAVIO; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK) 7 de marzo de 2002.

D3: WO 00 55141 A (METZ THOMAS; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE);) 21 de septiembre de 2000.

V-2. Novedad (artículo 33(2) del PCT)

La presente solicitud se relaciona con inhibidores de tirosinquinaseina. Los 4-aminioquinazolina/-quinolina reivindicadas tienen como Rc un cicloalquilo o heteroanillo saturado. El resto Rd varia (hidrógeno eventualmente los restos ligados con O definidos en la reivindicación 1).

Diferentes etapas intermedias de síntesis de D1/D2 caben dentro de las presentes reivindicaciones (por ejemplo I y III del documento D1, ejemplos I, aproximadamente I(1), I(3) en las páginas 29 – 31 del documento D2).

Los documentos D1 – D3 revelan enlaces, los cuales son idénticos en los restos Ra – Rc (ver reivindicaciones 2/3 del documento D1, reivindicaciones 1, 2, del documento D1, reivindicaciones 1, 2). Las definiciones especificas mencionadas en la reivindicación 1 para Rd no son mencionadas de manera explicita en esta parte en los documento D1 – D3.

350

Por lo tanto las reivindicaciones independientes 1, 7, 11 no cumplen con el articulo 33(2) del PCT.

Las reivindicaciones 8, 9, 10 cumplen con el articulo 33(2) del PCT).

V-3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT):

Los documentos D1 a D3 se relacionan con inhibidores de tirosinquinaseina de estructuras similares. El problema a solucionar e la presente solicitud se basaría de este modo en el suministro de enlaces adicionales con un perfil característico de este tipo.

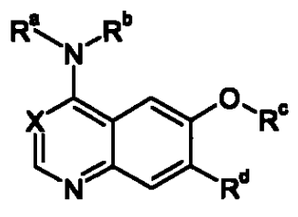
Los documentos D1 a D3 revelan enlaces, en los cuales Ra-Rc son idénticas a las definiciones de la reivindicación 1 de la presente solicitud y los cuales se diferencias muy poco de los restos Rd revelados (ver documento D3 página 78, ejemplo (8) 2-oxomorfolin-4-il en vez de 3-oxomorfolin-4-il como sustituyente en una cadena alcoxi; documento D1 ejemplo 1, etc. piperazinas sustituidas en ves de piperazinas sin sustituir), Además en la reivindicación 1 también se reivindican restos como alcoxi, cicloalcoxi y otros, los cuales con conocidos en los documentos D1 a D3 como sustituyentes de la parte ORc (es decir, e la posición 6 en vez de la 7), en donde de los documentos D1 a D3 también es claro, que estas posiciones son equivalentes (ver la definición de Rb/Rc en la reivindicación 1 del documento D2).

Por lo tanto, los presentes enlaces reivindicados tienen que ser vistas por una persona versada en la materia como una alternativa cercana.

El artículo 33(3) del PCT no es cumplido por las presentes reivindicaciones.

Heterocicios bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y procedimientos para su preparación

El objeto de la presente invención son heterocicios bicíclicos de fórmula general



(I),

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos inorgánicos u orgánicos, que tienen valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la transducción de señal inducida por tirosinaquinasas, su utilización para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, así como de la hiperplasia benigna de la próstata (BPH), de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias y su preparación.

En la anterior fórmula general I significan

R^a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

R^b un grupo fenilo o 1-feniletilo, en los cuales el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los restos R^1 a R^3, representando

R^1 y R^2, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3},

un grupo arilo, ariloxi, arilmetilo o arilmetoxi,

un grupo heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilmetilo o heteroarilmetoxi,

352

un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o

un grupo ciano, nitro o amino, y

R^3 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o

un grupo metilo o trifluorometilo,

R^6 un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que está sustituido en cada caso con un grupo R^4-N-R^5, representando

R^4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

un grupo aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, homopiperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, morfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, homomorfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, homopiperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} o 4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo hidroxi-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, pirrolidin-1-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, piperidin-1-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, morfolin-4-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-sulfonil-alquilo C_{2-4} o alquil C_{1-3}-sulfonilamino-alquilo C_{2-4},

un grupo (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxopiperidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (3-oxo-morfolin-4-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-3-

alquil C_{1-3}-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4} o (2-oxo-3-alquil C_{1-3}-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4},

un grupo alquil C_{1-4}-sulfonilo, cloro-alquil C_{1-4}-sulfonilo, bromo-alquil C_{1-4}-sulfonilo, amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo, di-(alquil C_{1-3}-)amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (pirrolidin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (piperidin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (homopiperidin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (morfolin-4-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (homomorfolin-4-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo o (4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo,

un grupo alquiloxi C_{1-4}-carbonilo,

un grupo formilo, alquil C_{1-4}-carbonilo, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-4}-carbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, amino-alquil C_{1-4}-carbonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{1-4}-carbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{1-4}–carbonilo, pirrolidin-1-il-alquil C_{1-4}-carbonilo, piperidin-1-il-alquil C_{1-4}-carbonilo, (homopiperidin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, morfolin-4-il-alquil C_{1-4}-carbonilo, (homomorfolin-4-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo o alquil C_{1-3}-sulfonil-alquil C_{1-4}-carbonilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, homopiperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonilo, homopiperazin-1-ilcarbonilo, 4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, homopiperidin-1-ilsulfonilo, morfolin-4-ilsulfonilo, homomorfolin-4-ilsulfonilo, piperazin-1-

354

ilsulfonilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilsulfonilo, homopiperazin-1-ilsulfonilo o 4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilsulfonilo,

un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que en cada caso está sustituido con un grupo R^6, representando

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-alquil C_{1-3}-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-C alquil$_{1-3}$-hexahidropirimidin-1-ilo,

un azetidin-3-ilo, que en la posición 1 está sustituido con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

o un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^4 un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo,

un grupo hidroxi,

un grupo alquiloxi C_{1-4},

un grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

un grupo etiloxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

un grupo C_{2-4}-alquiloxi, que está sustituido con un resto R^6 o R^7, definiéndose

R^6 tal como se ha mencionado anteriormente y

representando R^7 un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, cicloalquiloxi C_{3-6}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-C_{1-3}-alquil-piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o C_{1-3}-alquil-homopiperazin-1-ilo, o

un grupo formilamino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino,

un grupo cicloalquiloxi C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}-alquiloxi C_{1-4},

un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi o tetrahidropiran-4-iloxi,

un grupo tetrahidrofuranil-alquiloxi C_{1-4} o tetrahidropiranil-alquiloxi C_{1-4},

un grupo alcoxi C_{1-4}, que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo, sustituido en la posición 1 con el resto R^8, representando

R^8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

o un grupo alcoxi C_{1-4}, que está sustituido con un grupo morfolinilo, sustituido en la posición 4 con el resto R^8, y

X un grupo metino sustituido con un grupo ciano o un átomo de nitrógeno, y

entendiéndose un grupo fenilo en cada caso de los grupos arilo mencionados en la definición de los restos anteriormente citados, que está mono o disustituido con R^9, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y

R^9 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano,

entendiéndose un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los restos anteriormente citados, estando mono- o disustituidos los grupos heteroarilo antes mencionados en cada caso con el resto R^9, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y R^9 se define tal como se ha mencionado anteriormente, y

los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo- und morfolinilo anteriormente mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}-, y

y mientras no se mencione otra cosa, los grupos alquilo antes citados pueden ser lineales o ramificados,

con la condición, de que se exceptúa el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina.

Los compuestos preferidos de la anterior fórmula general I son en los que

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo fenilo sustituido con los restos R^1 a R^3, representando

R^1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo-, trifluorometilo o etinilo,

un grupo feniloxi o fenilmetoxi, sustituyéndose opcionalmente la parte de fenilo de los grupos anteriormente mencionados con un átomo de flúor o cloro, o

un grupo piridiloxi o piridinilmetoxi, sustituyéndose opcionalmente la parte de piridinilo de los grupos anteriormente mencionados con un grupo metilo o trifluorometilo,

R^2 un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo y

R^3 un átomo de hidrógeno,

R^c un grupo de ciclopentilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo R^4-N-R^5, representando

R^4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

un grupo aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3} o morfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo hidroxi-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, morfolin-4-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-sulfonil-alquiloC_{2-4} o alquil C_{1-3}-sulfonilamino-alquilo C_{2-4},

un grupo (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxopiperidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (3-oxo-morfolin-4-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4} o (2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4},

un grupo alquil C_{1-3}-sulfonilo, cloro-alquil C_{2-4}-sulfonilo, bromo-alquil C_{2-4}-sulfonilo, amino-alquil C_{2-4}-sulfonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-4}-sulfonilo,

di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-4}-sulfonilo, (pirrolidin-1-il)-alquil C_{2-4}-sulfonilo, (piperidin-1-il)-alquil C_{2-4}-sulfonilo o (morfolin-4-il)-alquil C_{2-4}-sulfonilo,

un grupo alquiloxi C_{1-4}-carbonilo,

un grupo formilo, alquil C_{1-3}-carbonilo, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-3}-carbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, amino-alquil C_{1-3}-carbonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{1-3}-carbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{1-3}-carbonilo, pirrolidin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, piperidin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, piperazin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, morfolin-4-il-alquil C_{1-3}-carbonilo o alquil C_{1-3}-sulfonil-alquil C_{1-3}-carbonilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, alquil C_{1-3}-morfolin-4-ilcarbonilo, di-(alquil C_{1-3})morfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo ciclopentilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo R^6, representando

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4 con un grupo R^4-N-R^5, definiéndose R^4 y R^5 tal como se han mencionado anteriormente,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4-con un grupo R^6, definiéndose R^6 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriomente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo alquiloxi C_{1-3},

un grupo metoxi, que está sustituido con tres átomos de flúor,

un grupo etiloxi, que está sustituido en la posición 2 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 tal como se ha mencionado anteriormente y

R^7 representa un grupo hidroxi, alquiloxo C_{1-3}, amino-, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-il- o 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilo, o

un grupo formilamino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonilamino morfolin-4-ilcarbonilamino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino,

un grupo propiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, o

un grupo butiloxi, que está sustituido en la posición 4 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, y

X un átomo de nitrógeno,

pudiendo ser los grupos alquilo, mientras no se mencione otra cosa, de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Compuestos particularmente preferidos de la anterior fórmula general I son en los que

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo 3-etinilfenilo, 3-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3-cloro-4-fluoro-fenilo,

un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)oxi]-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^c es un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3-o en la 4-con un grupo R^4-N-R^5, representando

R^4 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo y

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, aminocarbonilmetilo, metilamino-carbonilmetilo-, dimetilaminocarbonilmetilo-, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, piperidin-1-ilcarbonil metilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, morfolin-4-ilcarbonil metilo, 2-(morfolin-4-il-carbonil)etilo o 3-(morfolin-4-il-carbonil)propilo,

un grupo etilo, propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(butiloxicarbonilamino)-etilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-(acetilamino)etilo, 3-(acetilamino)-propilo, 2-(etilcarbonilamino)etilo, 3-(etilcarbonilamino)propilo, 2-(propilcarbonilamino)etilo, 3-(propilcarbonilamino)propilo, 2-(etilaminocarbonilamino)etilo, 3-(etilaminocarbonilamino)propilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)etilo, 3-(dimetilaminocarbonilamino)propilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)etilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonilamino)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo o 3-(metilsulfonilamino)propilo,

un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)etilo, 2-(3-oxo-morfolin-4-il)etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)etilo,

un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)propilo, 3-(3-oxo-morfolin-4-il)propilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)propilo,

un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, 3-cloropropilsulfonilo, 2-(morfolin-4-il)-etilsulfonilo o 3-(morfolin-4-il)-propilsulfonilo,

un grupo propiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo,

un grupo formilo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, metoxiacetilo, (2-metoxietil)carbonilo, (3-metoxipropil)carbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, dimetilaminoacetilo, morfolin-4-ilacetilo, [2-(morfolin-4-il)etil]carbonilo, [3-(morfolin-4-il)propil]carbonilo o metilsulfonilacetilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metoxietil)-aminocarbonilo, (3-metoxipropil)aminocarbonilo, N-metil-N-(3-metoxipropil)-aminocarbonilo,

fenilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3-o en la 4 con un grupo R^5, representando

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^4 un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi, difluorometoxi o etiloxi,

un grupo etiloxi, que está sustituido en la posición 2 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 tal como se han mencionado anteriormente y

R^7 representa un grupo hidroxi, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-

biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-etilpiperazin-1-ilo, o

un grupo acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, metoxiacetilamino, butiloxicarbonilamino, etilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino o butilsulfonilamino,

un grupo propiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, o

un grupo butiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, y

X un átomo de nitrógeno,

pudiéndo ser los grupos alquilos, mientras no se mencione otra cosa, de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Compuestos preferidos muy en particular de la fórmula general I son en los que

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo 3-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo o 3-etinilfenilo, o

un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)oxi]-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^c un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo amino, acetilamino, terc.-butiloxicarbonilamino o metilsulfonilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo amino, *metilamino*, *etilamino*, *dimetilamino*, *aminocarbonilmetilamino*, metilaminocarbonilmetilamino, dimetilaminocarbonilmetilamino, morfolin-4-ilcarbonilmetilamino, [3-(morfolin-4-ilcarbonil)propil]amino, [2-(metilsulfonil)etil]amino, [3-(metilsulfonil)propil]amino o [2-(metilsulfonilamino)etil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo [2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etil]amino o [2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)etil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxopiperidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)propil]amino o [3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)propil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo acetilamino, N-(acetil)-metilamino, aminometilcarbonilamino, metilaminometilcarbonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, morfolin-4-ilmetilcarbonilamino, metoxiacetilamino, N-(metoxiacetil)-metilamino, tetrahidropiran-4-ilcarbonilamino, N-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-metilamino, terc.-butiloxicarbonilamino, N-(terc.-butiloxicarbonil)-metilamino, aminocarbonilamino, metilaminocarbonilamino, N-(etilaminocarbonil)-metilamino, dimetilaminocarbonilamino, N-(dimetilaminocarbonil)-metilamino, N-(piperidin-1-ilcarbonil)-metilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, N-(morfolin-4-ilcarbonil)-metilamino o N-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-metilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-metilamino, etilsulfonilamino, N-(etilsulfonil)-

metilamino, dimetilaminosulfonilamino, N-(dimetilaminosulfonil)-metilamino, morfolin-4-ilsulfonilamino, N-(morfolin-4-ilsulfonil)-metilamino-3-cloropropilsulfonilamino, [2-(morfolin-4-il)-etil]sulfonilamino o [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino,

un grupo pirrolidin-3-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, acetilo, metoxiacetilo, terc.-butiloxicarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-3-ilo,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, acetilo, metoxiacetilo, terc.-butiloxicarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxyetilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfonil)-etilo, 3-(metilsulfonil)-propilo, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etilo, 2-aminoetilo, 2-(acetilamino)-etilo, 2-(etilcarbonilamino)-etilo, 2-(propilcarbonilamino)-etilo, 2-(etilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-etilo, 3-(acetilamino)-propilo, 3-(etilcarbonilamino)-propilo, 3-(propilcarbonilamino)-propilo, 3-(etilaminocarbonilamino)-propilo, 3-(dimetilaminocarbonilamino)-propilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-propilo, 2-(metilsulfonilamino)-etilo, 3-(metilsulfonilamino)-propilo, (aminocarbonil)metilo, (metilaminocarbonil)metilo, (dimetilaminocarbonil)metilo, (pirrolidin-1-ilcarbonil)metilo, (morfolin-4-ilcarbonil)metilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-etilo o 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-propilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-etilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)-propilo, 3-(3-oxomorfolin-4-il)-propilo, 3-(2-

oxo-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-propilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo formilo, acetilo, metoxiacetilo, (2-metoxietil)carbonilo, (3-metoxipropil)carbonilo, metilsulfonilacetilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, (dimetilamino)acetilo, (morfolin-4-il)acetilo, [2-(morfolin-4-il)-etil]carbonilo, [3-(morfolin-4-il)-propil]carbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo o tetrahidropiran-4-ilcarbonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metoxietil)-aminocarbonilo, (3-metoxipropil)aminocarbonilo, N-metil-N-(3-metoxipropil)-aminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, isopropiloxicarbonilo o terc.-butiloxicarbonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, [2-(morfolin-4-il)-etil]sulfonilo, [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonil o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi, difluorometoxi o etiloxi,

un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,

un grupo 3-(dimetilamino)propiloxi, 3-(dietilamino)propiloxi, 3-[bis-(2-metoxietil)-amino]propiloxi, 3-(piperazin-1-il)propiloxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propiloxi- o 3-(4-etilpiperazin-1-il)propiloxi,

un grupo 3-(homomorfolin-4-il)-propiloxi, 3-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-propiloxi, 3-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-propiloxi o 3-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-propiloxi,

un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etiloxi, 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etiloxi, 2-(3-oxomorfolin-4-il)-etiloxi, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etiloxi, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-etiloxi, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi,

un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiloxi, 3-(2-oxopiperidin-1-il)-propiloxi, 3-(3-oxomorfolin-4-il)-propiloxi, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-propiloxi, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-propiloxi, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-propiloxi o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-propiloxi,

un grupo (metoxi)-etiloxi, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etiloxi, 2-(amino)-etiloxi, 2-(acetilamino)-etiloxi, 2-(etilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(propilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(isobutilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(metoxiacetilamino)-etiloxi, 2-(etilaminocarbonilamino)-etiloxi, 2-(dimetilaminocarbonilamino)-etiloxi, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(piperidin-1-ilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(metilsulfonilamino)-etiloxi, 2-(etilsulfonilamino)-etiloxi o 2-(butilsulfonilamino)-etiloxi, o

un grupo 3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-propiloxi, 3-(amino)-propiloxi, 3-(acetilamino)-propiloxi o 3-(metilsulfonilamino)-propiloxi,

y

X un átomo de nitrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Compuestos preferidos en particular de fórmula general I son aquellos en los que

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b preferiblemente un grupo 3-cloro-4-fluoro-fenilo o también un grupo 3-etinilfenilo,

R^c un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 cun grupo amino, acetilamino, terc.-butiloxicarbonilamino o metilsulfonilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustiuido en la posición 4 con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, N-(acetil)-metilamino, metoxiacetilamino, N-(metoxiacetil)-metilamino, tetrahidropiran-4-ilcarbonilamino, N-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-metilamino, terc.-butiloxicarbonilamino, N-(terc.-butiloxicarbonil)-metilamino, N-(etilaminocarbonil)-metilamino, dimetilaminocarbonilamino, N-(dimetilaminocarbonil)-metilamino, N-(piperidin-1-ilcarbonil)-metilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, N-(morfolin-4-ilcarbonil)-metilamino, N-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-metilamino, metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-metilamino, etilsulfonilamino, N-(etilsulfonil)-metilamino, dimetilaminosulfonilamino, N-(dimetilaminosulfonil)-metilamino, morfolin-4-ilsulfonilamino, N-(morfolin-4-ilsulfonil)-metilamino, 3-cloropropilsulfonilamino, o [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino,

un grupo pirrolidin-3-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo terc.-butiloxicarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-3-ilo,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo terc.-butiloxicarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-4-ilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, (aminocarbonil)metilo, (dimetilaminocarbonil)metilo, (morfolin-4-ilcarbonil)metilo, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)etilo, 2-aminoetilo-, 2-(acetilamino)etilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo, clano, acetilo, metoxiacetilo, (dimetilamino)acetilo, (morfolin-4-il)acetilo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo,

piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, isopropiloxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo, metilsulfonilo, dimetilaminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi o etiloxi,

un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,

un grupo 2-(3-metil-2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi,

un grupo 2-(metoxi)-etiloxi, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etiloxi, 2-amino-etiloxi, 2-(acetilamino)-etiloxi o 2-(metilsulfonilamino)-etiloxi o

un grupo 3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-propiloxi, 3-amino-propiloxi, 3-(acetilamino)-propiloxi o 3-(methilsulfonilamino)-propiloxi,

y

X un átomo de nitrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Bajo los heterociclos bicíclicos de fórmula general I anteriomente descritos, así como en los subgrupos caracterizados en cada caso como preferidos, particularmente preferidos, muy particularmente preferidos y preferidos en particular, se deben resaltar los compuestos en los cuales

(a) R^c representa un grupo de ciclohexilo sustituido en la posición 4,

(b) R^c representa un grupo pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido en la posición 1,

(c) R^c representa un grupo piperidin-3-ilo opcionalmente sustituido en la posición 1,

(d) R^c representa un grupo piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido en la posición 1,

(e) R^c representa un grupo tetrahidrofuran-3-ilo,

(f) R^c representa un grupo tetrahidropiran-3-ilo, o

(g) R^c representa un grupo tetrahidropiran-4-ilo,

definiéndose R^a, R^b, R^d y X en cada caso como se ha mencionado anteriormente.

A modo de ejemplo se mencionan los siguientes compuestos particularmente preferidos de fórmula general I:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(4) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(11) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(12) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(13) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(14) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(15) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)sulfonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(16) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,

(17) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(18) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(19) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metox-quinazolina,

(20) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,

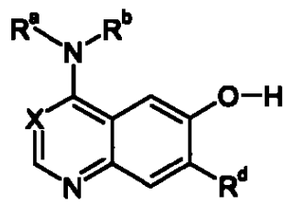
(21) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-methanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina y

(22) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,

así como sus sales.

Por ejemplo, se pueden preparar los compuestos de fórmula general I según los siguientes procedimientos:

a) Reacción de un compuesto de fórmula general



, (II)

en la que

R^a, R^b, R^d y X se definen tal como anteriormente se han mencionado, con un compuesto de fórmula general

$$Z^1 - R^c \quad , (III)$$

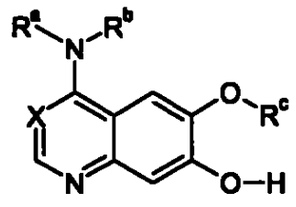
en la que

R^c se define tal como anteriormente se ha mencionado y Z^1 representa un grupo saliente como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro o de bromo, un grupo sulfoniloxi, como un grupo metanosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi o un grupo hidroxi.

Con un compuesto de fórmula general III, en la que Z^1 representa un grupo hidroxi, la reacción se realiza en presencia de un medio deshidratante, preferiblemente en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido dicarboxílico, como p. ej. trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, convenientemente en un disolvente como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o éter dietílico de etilenglicol a temperaturas entre -50 y 150°C, sin embargo preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

b) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupo alquiloxi opcionalmente sustituidos anteriormente mencionados:

Reacción de un compuesto de fórmula general



,(IV)

en la que R^a, R^b, R^c y X se definen tal como anteriormente se han mencionado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

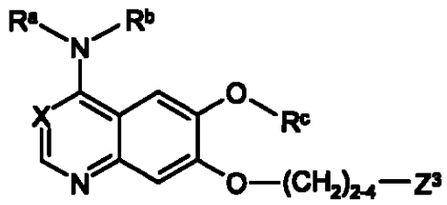
$$Z^2 - R^d \qquad ,(V)$$

en la que R^d representa un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, un grupo alquilo C_{2-4} sutituido con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, un grupo alquilo C_{1-4}, que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo u homo piperidinilo sustituido en la posición 1 con el resto R^8, o un grupo alquilo C_{1-4}, que está sustituido con un grupo morfolinilo sustituido en la posición 4 con el resto R^8, definiéndose R^8 en cada caso como se ha mencionado anteriormente, y

Z^2 representa un grupo saliente como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi o un grupo hidroxi.

Si el grupo saliente se trata de un átomo de halógeno, cono un átomo de cloro, bromo o yodo, o de un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, como el grupo metanosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base orgánica o inorgánica, como carbonato potásico, hidruro sódico o N-etil-diisopropilamina. Si el grupo de salida se trata de un grupo hidroxi, la reacción se realiza en presencia de un agente deshidratante, preferiblemente en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico. Como p. ej. trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico.

c) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupos alquiloxi antes mencionados, que está sustituido con un grupo amino, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido o con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido unido mediante un átomo de nitrógeno imino: Reacción de un compuesto de fórmula general



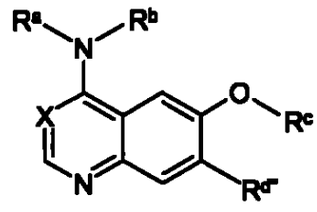
(VI),

en I que R^a, R^b, R^c y X se definen tal como anteriormente se ha mencionado y Z^3 representa un grupo saliente, como un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro o de bromo o un grupo sulfoniloxi, como un grupo metanosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, con

amoníaco, una correspondiente alquilamina opcionalmente sustituida, dialquilamina o un compuesto imino o sus sales o derivados apropiados, como por ejemplo morfolina.

d) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa un grupo hidroxi:

Desprendimiento de un resto protector de un compuesto de fórmula general



(VII),

en la que R^a, R^b, R^c y X se definen tal como se han mencionado anteriormente y $R^{d'}$ un grupo transformable en un grupo hidroxi, por ejemplo un grupo benciloxi opcionalmente sustituido, un grupo trimetilsililoxi, acetiloxi, benzoiloxi, metoxi, etoxi, terc-butoxi o tritiloxi.

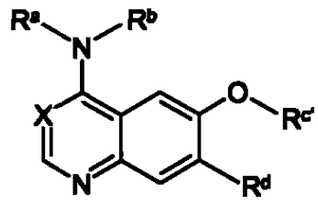
El desprendimiento del resto protector se realiza por ejemplo de manera hidrolítica en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido sódico o hidróxido potásico o de manera aprótica, p. ej. en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C.

El desprendimiento de un resto bencilo o metoxibencilo se realiza por ejemplo de manera hidrogenolítica, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, acetato de etilo o vinagre glacial opcionalmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 y 100°C, no obstante preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, no obstante preferiblemente de 3 a 5 bares. No obstante el desprendimiento de un resto 2,4-dimetoxibencilo se realiza preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

El desprendimiento de un resto terc.-butilo o bencilo se realiza por ejemplo mediante tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o mediante el tratamiento con trimetilsilano de yodo opcionalmente utilizando un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

e) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^c contiene un grupo –NH-:

Desprendimiento de un resto protector de un compuesto de fórmula general



(VIII),

en la que R^a, R^b, R^d y X se definen tal como se han mencionado anteriormente y con la condición de que $R^{c'}$ posea los significados anteriormente mencionados, que R^c contenga un átomo de nitrógeno protegido.

Restos protectores usuales para un grupo amino, alquilamino o imino son por ejemplo el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, considerándose además para el grupo amino el grupo ftalilo.

El desprendimiento del resto protector se realiza por ejemplo de manera hidrolítica en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido sódico o hidróxido potásico o de manera aprótica, p. ej. en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C.

El desprendimiento de un resto bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza no obstante de manera hidrogenolítica, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, acetato de etilo o vinagre glacial opcionalmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 y 100°C, no obstante preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, no obstante preferiblemente de 3 a 5 bares. Sin embargo el desprendimiento de un resto 2,4-dimetoxibencilo se realiza preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

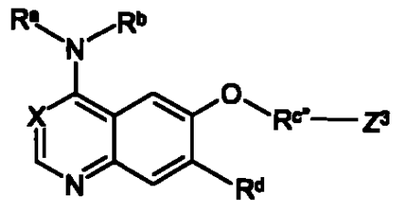
El desprendimiento de un resto terc.-butilo o bencilo se realiza por ejemplo mediante tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o mediante el tratamiento con trimetilsilano de yodo opcionalmente utilizando un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

Desprendimiento de un resto trifluoroacetilo se realiza preferiblemente mediante tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico opcionalmente en presencia de un disolvente como ácido acético a temperaturas entre 50 y 120°C o mediante tratamiento con lejía de sosa opcionalmente en presencia de un disolvente como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 y 50°C.

El desprendimiento de un resto ftalilo se realiza preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria como metilamina, etilamina o n-butilamina en un disolvente como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano a temperaturas entre 20 y 50°C.

f) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^c contiene un grupo alquilo sustituido opcionalmente con un grupo amino opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino o con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido unido mediante un átomo de nitrógeno:

Reacción de un compuesto de fórmula general



(IX),

en la que R^a, R^b, R^d y X se definen tal como se han mencionado anteriormente, Z^3 representa un grupo saliente por ejemplo un átomo de halógeno como un átomo de cloro o de bromo, o un grupo sulfoniloxi como un grupo metanosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, y $R^{c'}$ con la condición de que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono alifático esté sustituido con el grupo Z^3, el cual posea para R^c los significados anteriormente mencionados,

con amoníaco, con una correspondiente alquilamina opcionalmente sustituida, dialquilamina o con un compuesto imino o sus sales o derivados apropiados, como por ejemplo morfolina.

Si se obtiene según la invención un compuesto de fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se puede transformar éste mediante acilación, cianuración o sulfonilización en el correspondiente compuesto acilo, ciano o sulfonilo de fórmula general, utilizándose como agente de acilación por ejemplo isocianatos, cloruros de carbamoilo, haluros de carbamoilo, haluros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico y ácidos carboxílicos con agentes de activación como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o tetrafluoroborato de o-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametiluronio, como agentes de sulfonilación haluros de sulfonilo y como agentes de cianuración cloruro o bromuro de cianógeno y/o

un compuesto de fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, de esta manera se puede transformar mediante alquilación o alquilación reductora en un correspondiente compuesto alquilo de fórmula general I y/o

un compuesto de fórmula general I, que contiene un grupo cloro-alquil C_{1-4}-sulfonilo o bromo-alquil C_{1-4}-sulfonilo, de esta manera se puede transformar éste mediante reacción con una amina en un correspondiente compuesto amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo y/o

un compuesto de fórmula general I, que contiene un grupo terc.-butiloxicarbonilamino, N-alquil-N-(terc.-butiloxicarbonil)amino o N-terc.-butiloxicarbonilimino, de esta manera se puede transformar mediante tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un correspondiente compuesto amino, alquilamino o imino de fórmula general I.

Mediante las reacciones anteriormente descritas se pueden proteger opcionalmente grupos reactivos presentes como grupos hidroxi, amino, alquilamino o imino durante la reacción mediante grupos protectores acostumbrados, los cuales se pueden separar de nuevo después de la reacción.

Se considera por ejemplo como resto protector para un grupo hidroxi el grupo *trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.*

Como resto protectores para un grupo amino, alquilamino o imino se consideran por ejemplo el grupo formilo, acetilo, trifluoracetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxcarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo.

El desprendimiento opcionalmente subsiguiente de un resto protector utilizado se realiza por ejemplo de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, p. ej. agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido sódico o hidróxido potásico o de forma aprótica, p. ej. en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C.

El desprendimiento de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza sin embargo por ejemplo de manera hidrogenolítica, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, acetato de etilo o vinagre glacial opcionalmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 y 100°C, no obstante preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, no obstante preferiblemente de 3 a 5 bares. No obstante el desprendimiento de un resto 2,4-dimetoxibencilo se realiza preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

El desprendimiento de un resto terc.-butilo o terc.butiloxicarbonilo se realiza preferiblemente mediante tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o mediante tratamiento con trimetilsilano de yodo utilizando opcionalmente un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

El desprendimiento de un resto trifluoroacetilo se realiza preferiblemente mediante tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico opcionalmente en presencia de un disolvente como ácido acético a temperaturas entre 50 y 120°C o mediante tratamiento

con lejía de sosa opcionalmente en presencia de un disolvente como tetrahidrofurano o metanol a temperaturas entre 0 y 50°C.

Se pueden también preparar los compuestos obtenidos de fórmula general I, como ya se mencionó anteriormente, en sus enantiómeros y/o diaestereisómeros. De esta manera se pueden separar por ejemplo mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo en sus enantiómeros.

De esta manera, se pueden separar por ejemplo las mezlas cis/trans obtenidas mediante cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de fórmula general I, los cuales aparecen en racematos, se separan 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 fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos en base a sus diferencias físico-químicas según métodos en sí conocidos, p. ej. mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diaestereisómeros, que, en el caso de que se encuentren en forma racémica, seguidamente se pueden separar en sus enantiómeros, como se ha mencionado anteriormente.

La separación de enantiómeros se realiza preferiblemente mediante separación en columna en fases quirales o mediante recristalización a partir de un disolvente ópticamente activo o mediante reacción con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados con el compuesto racémico, p. ej. ésteres o amida, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla salina o derivado obtenido de esta manera, p. ej. en base a las diferentes solubilidades, pudiéndose liberar a partir de las sales o derivados diesteréomeros puros las antípodas libres mediante la acción de agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos particularmente útiles son p. ej. las formas D y L de ácido tartárico o dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Se considera como alcohol ópticamente activo por ejemplo (+)- o (-)-mentol y como resto acilo ópticamente activo en amidas por ejemplo (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos obtenidos de fórmula I se pueden transformar en sus sales, en particular para su aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos inorgánicos u orgánicos. Para esto se tienen en cuenta por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de fórmulas generales II a XI utilizados como compuestos de partida son conocidos en parte en la bibliografía o se pueden obtener según procedimientos conocidos en la bibliografía (véase Ejemplos I a XXII) o procedimientos anteriormente descritos, opcionalmente con la introducción adicional de restos protectores (p. ej. compuestos de fórmulas IV o. VII y VIII).

Como ya se ha mencionado inicialmente, poseen los compuestos según la invención de fórmula general I y sus sales fisiológicamente inocuas valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidos sobre la transducción de señal inducida por el Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R), pudiendo actuar esta misma por ejemplo mediante una inhibición de la unión de ligandos, de la dimerización del receptor o de la tirosinaquinasa. Además, es también posible, que la transducción de señal se bloquee en otros componentes que se encuentran posteriormente.

Se comprobaron como sigue las propiedades biológicas de los nuevos compuestos:

Se determinó la inhibición de la receptorquinasa humana del EGF con la ayuda del dominio citoplasmático de la tirosinaquinasa (metionina 664 a alanina 1186 basándose en la secuencia publicada en Nature 309 (1984), 418). Aquí se expresó la proteína en células de insectos Sf9 como proteína de fusión de GST utilizando el sistema de expresión del baculovirus.

Se realizó la medida de la actividad enzimática en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo en diluciones en serie. Se utilizó como sustrato el polímero pEY (4:1) de SIGMA. Se añadió pEY biotinilado (bio-pEY) como sustrato marcador. Cada 100 µl de solución de reacción contenía 10 µl del inhibidor en DMSO al 50 %, 20

µl de la solución de sustrato (HEPES 200 mM pH 7.4, acetato magnésico 50 mM, 2.5 mg/ml de poli(EY), 5 µg/ml de bio-pEY) y 20 µl de preparación enzimática. Se inició la reacción enzimática mediante la adición de 50 µl de una solución de ATP 100 µM en cloruro magnésico 10 mM. Se fijó de tal manera la dilución de la preparación enzimática, para que fuera lineal la incorporación de fosfato en el bio-pEY con respecto a tiempo y cantidad de enzima. Se diluyó la preparación enzimática en HEPES 20 mM pH 7.4, EDTA 1 mM, sal de cocina 130 mM, Triton X-100 0.05%, DTT 1 mM y glicerina al 10%.

Los ensayos enzimáticos se realizaron a temperatura ambiente durante un espacio de tiempo de 30 minutos y se finalizó mediante la adición de 50 µl una solución de parada (EDTA 250 mM en 20 HEPES mM pH 7.4). Se llevaron 100 µl sobre una placa de microtitulación recubierta de estreptavidina y se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después se lavó la placa con 200 µl de una solución de lavado (Tris 50 mM, Tween 20 al 0.05%). Después de la adición de 100 µl de un anticuerpo anti-PY marcado con HRPO (PY20H anti-PTyr:HRP de Transduction Laboratories, 250 ng/ml) se incubó durante 60 minutos. Seguidamente se lavó la placa de microtitulación tres veces en cada caso con 200 µl de solución de lavado. Seguidamente se combinaron las muestras con 100 µl una solución de TMB-peroxidasa (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories). Después de 10 minutos se paró la reacción. Se midió la extinción a OD_{450nm} con un lector ELISA. Se determinaron todos los puntos de datos por triplicado.

Se adaptaron los datos mediante un cálculo iterativo utilizando un programa de análisis para curvas sigmoideas (Graph Pad Prism versión 3.0) con elevación de Hill variable. Todos los datos de iteración libremente dados tenían un coeficiente de correlación por encima de 0.9 y los valores superiores e inferiores de la curvas mostraban una dispersión de al menos un factor de 5. A partir de las curvas se halló la concentración del principio activo, que inhibe la actividad de la receptorquinasa de EGF al 50% (IC_{50}).

Se obtuvieron los siguientes resultados:

490
383

Compuesto (Ejemplo Nº.)	Inhibición de la EGF-receptorquinasa IC_{50} [nM]
1	0.13
1(1)	0.12
1(2)	2
1(3)	1.1
1(4)	0.6
1(5)	0.6
1(6)	0.69
1(7)	1.6
2	4.5
2(1)	0.16
2(2)	0.22
3	0.9
3(1)	0.14
3(2)	0.22
3(7)	0.7
3(8)	0.6
3(9)	0.2
3(11)	0.1
3(15)	1
3(16)	1
3(17)	0.3
3(18)	0.4
3(20)	1
3(21)	0.4
4	0.41
4(1)	0.16
7(5)	1

Los compuestos según la invención de fórmula general I inhiben por tanto la transducción de señal mediante tirosinaquinasas, como mostraba el ejemplo del receptor humano deEGF, y son por tanto útiles para el tratamiento de procesos

patofisiológicos, que están causados por la sobrefunción de tirosinaquinasas. Esto son p. ej. tumores benignos o malignos, en particular tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metástasis, así como la proliferación anormal de células endoteliales vasculares (neoangiogénesis).

Los compuestos según la invención son también útiles para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, que están relacionadas con una producción aumentada o alterada de mucosa, causadas por estimulación de tirosinaquinasas, como p. ej. en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, como bronquitis crónica, bronquitis crónica obstructiva, asma, bronquiectasias, rinitis o sinusitis alérgicas o no alérgicas, fibrosis quística, carencia en α1-antitripsina, o tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas.

También son apropiados los compuestos para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y del conducto y vesícula biliar, que tienen que ver con una actividad alterada de las tirosinaquinasas, como se puede hallar p. ej. en alteraciones inflamatorias, como coleocistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y úlceras en el tracto gastrointestinal o como aparecen en enfermedades del tracto gastrointestinal, que se relacionan con una secreción aumentada, como enfermedad de Ménétrier, adenoma secretor y síndrome de pérdida de proteínas.

Además, se pueden utilizar los compuestos de fórmula general I y sus sales fisiológicamente inocuas para el tratamiento de otras enfermedades, que están causadas por la función alterada de tirosinaquinasas, como p. ej. hiperproliferación epidérmica (psoriasis), hiperplasia prostática benigna (BPH), procesos inflamatorios, enfermadades del sistema inmune, hiperproliferación de células hematopoyéticas, para el tratamiento de pólipos nasales, etc

En base a sus propiedades biológicas, se pueden utilizar los compuestos según la invención solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente efectivos, por ejemplo en la terapia tumoral en monoterapia o en combinación con otros compuestos terapéuticos antitumorales, por ejemplo en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (p. ej. etopósidos), inhibidores de la mitosis (p. ej. vinblastina), compuestos que interaccionan con ácidos nucleicos (p. ej. cis-platina,

ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (p. ej. tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (p. ej. 5-FU, etc.), citoquinas (p. ej. interferones), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias se pueden utilizar estos compuestos solos o en combinación con otros compuestos terapéuticos de las vías respiratorias, como p. ej. principios activos secretolíticos (p. ej. ambroxol, N-acetilcisteína), broncolíticos (p. ej. tiotropio o ipratropio o fenoterol, salmeterol, salbutamol) y/o antiinflamatorios (p. ej. teofilina o glucocorticoides). Para el tratamiento de enfermedades en el campo del tracto gastrointestinal, también se pueden administrar estos compuestos solos o en combinación sustancias que influyen ej la motilidad o secreción. Estas combinaciones se pueden administrar de manera simultánea o secuencialmente.

Se puede realizar la aplicación de estos compuesos solos o en combinación con otros principios activos se forma intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o transdermal u oral, siendo apropiadas en particular para la inhalación las formulaciones de aerosoles.

En la aplicación farmacéutica, se utilizan los compuestos según la invención por lo general en vertebrados de sangre caliente, en particular en el ser humano, en dosis de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,1-15 mg/kg. Para su administración, se procesan éstos con uno o varios excipientes acostumbrados y/o diluyentes, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas como grasa sólida o sus mezclas apropiadas en preparacione galénicas acostumbradas, como comprimidos, grageas, cápsulas, polvo, suspensiones, soluciones, pulverizaciones o supositorios.

Los siguientes Ejemplos deben aclarar mejor la presente invención sin limitar ésta:

Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo I

Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-benciloxi-quinazolina

Se calienta un mezcla de 10,84 g de 4-cloro-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-benciloxi-quinazolina y 4,50 g de 3-cloro-4-fluoroanilina in 300 ml de isopropanol durante cuatro horas bajo reflujo y seguidamente se deja reposar toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra con aspiración el precipitado formado, se lava con isopropanol y se mezcla con agitación con 150 ml de metanol. Se sigue agitando la suspensión otra media hora a temperatura ambiente y seguidamente se filtra con aspiración. Se lava la torta de filtración varias veces con metanol y se seca.

Rendimiento: 9,07 g (60 % de la teoría)

valor de R_f: 0,27 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 478, 480 $[M-H]^-$

De manera análoga al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-benciloxi-quinazolina

valor de R_f: 0,34 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 466, 480 $[M-H]^-$

(2) Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina

valor de R_f: 0,17 (placa lista de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 469, 471 $[M+H]^+$

(3) Hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-7-acetoxi-quinazolina

valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 527, 529 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-acetoxi-7-metoxi-quinazolina

valor de R_f: 0.59 (gel de sílice, acetato de etilo)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 334 $[M-H]^-$

Ejemplo II

4-Cloro-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-benciloxi-quinazolina

Preparado mediante reacción de 6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-benciloxi-3*H*-quinazolin-4-ona mit cloruro de tionilo en presencia de N,N-dimetilformamida en acetonitrilo bajo reflujo.

valor de R_f: 0,90 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

De manera análoga al Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-Cloro-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-benciloxi-quinazolina

valor de R_f: 0,85 (gel de sílice, acetato de etilor/metanol = 9:1)

(2) 4-Cloro-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina

valor de R_f: 0,92 (gel de sílice, acetato de etilo)

(3) 4-Cloro-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-7-acetoxi-quinazolina

Ejemplo III

6-(Tetrahidropiran-4-iloxi)-7-benciloxi-3*H*-quinazolin-4-ona

Se calienta una mezcla de 15,08 g de ácido 2-amino-4-benciloxi-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzoico y 14,40 g de acetato de formamidina en 250 ml de etanol absoluto durante toda la noche bajo reflujo. Se combina la mezcla de reacción enfriada con 250 ml de agua. Se filtra con aspiración el precipitado formado y se seca a 70°C en la estufa de secado.

Rendimiento: 10,00 g (65 % de la teoría)

valor de R_f: 0,40 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 353 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo III se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-benciloxi-3*H*-quinazolin-4-ona

valor de R_f: 0,60 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 339 $[M+H]^+$

(2) 6-[1-(Terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-3*H*-quinazolin-4-ona

valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 346 $[M+H]^+$

(3) 6-[1-(Terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-hidroxi-3*H*-quinazolin-4-ona

valor de R_f: 0.35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 362 $[M+H]^+$

Ejemplo IV

Ácido 2-amino-4-benciloxi-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzoico

Se hidrogenan 16,40 g de ácido 2-nitro-4-benciloxi-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzoico en presencia de 1,64 g de níquel Raney en 800 ml de metanol a 55°C, hasta que se ha incorporado la cantidad calculada de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y se concentra por evaporación el filtrado, cristalizándose el producto deseado.

Rendimiento: 15,08 g (100 % de la teoría)

valor de R_f: 0,60 (Placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

De manera análoga al Ejemplo IV se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Éster bencílico del ácido 2-amino-4-benciloxi-5-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-benzoico

valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 420 $[M+H]^+$

(2) Ácido 2-amino-5-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-benzoico

valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 337 $[M+H]^+$

(3) Ácido 2-amino-4-hidroxi-5-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-benzoico

valor de R_f: 0,23 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 90:10:1)

Ejemplo V

Ácido 2-nitro-4-benciloxi-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzoico

Preparado mediante saponificación del éster bencílico del ácido 2-nitro-4-benciloxi-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzoico con lejía de sosa 1 N en metanol a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,20 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 374 $[M+H]^+$

Ejemplo VI

Éster bencílico del ácido 2-nitro-4-benciloxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico

Se añaden a 38 ml de tetrahidrofuran-4-ol en 228 ml de N,N-dimetilformamida bajo enfriamiento con hielo 42,60 g terc.-de butanolato potásico. Se agita la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, seguidamente se añaden 22,90 g de ácido 6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico. Después de 1,5 horas se ha completado la reacción según el cromatograma de capa dina y se añaden gota a gota 28,94 ml de

bromuro bencílico bajo enfriamiento de baño de hielo. Se agita la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente, se combina con 100 ml de ácido cítrico al 10% y se agita durante otro día a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío a 60°C y se añade a 800 ml de agua helada. Se extrae la fase acuosa con etanoato de etilo y se lavan los extractos reunidos con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran por evaporación.

Se mezcla con agitación el residuo con éter dietílico, cristalizándose como producto secundario el ácido 2-nitro-4-benciloxi-5-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzoico. Se separa éste por filtración y se concentra por evaporación el filtrado. Queda como producto principal el éster bencílico del ácido 2-nitro-4-benxiloxi-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico, que sin posterior purificación se saponifica con ácido carboxílico (véase el Ejemplo V).

De manera análoga al Ejemplo VI se obtienene los siguientes compuestos:

(1) Éster bencílico del ácido 2-nitro-4-benciloxi-5-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-benzoico

valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, ciclohexano/etanoato de etilo = 1:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 450 $[M+H]^+$

(2) Ácido 2-nitro-4-hidroxi-5-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-benzoico

Se renuncia a la reacción con bromuro de bencilo.

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 381 $[M-H]^-$

Ejemplo VII

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente una mezcla de 410 mg de dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 240 mg de N-(terc.-butiloxicarbonil)-2-bromo-etilamina y 360 mg de carbonato potásico in 5 ml de N,N-dimetilformamida. Seguidamente se añaden otros 80 mg de N-(terc.-butiloxicarbonil)-2-bromo-etilamina y se agita la mezcla de reacción

otras cuatro horas a temperatura ambiente. Se diluye con agua para el procesado y se extrae con etanoato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran por evaporación. Se cromatografía el residuo sobre una columa de gel de sílice con etanoato de etilo/metanol (95:5 a 90:1) como eluyente.

Rendimiento: 370 mg (79 % de la teoría)

valor de R_f: 0,33 (Placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 544, 546 $[M-H]^-$

De manera análoga al Ejemplo VII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina

Valor de R_f: 0,38 (Placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 516, 518 $[M-H]^-$

Ejemplo VIII

Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Preparado mediante tratamiento de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina con ácido clorhídrico concentrado en dioxano a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,53 (Placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 403, 405 $[M-H]^-$

De manera análoga al Ejemplo VIII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Ácido 6-(piperidin-4-iloxi)-3*H*-quinazolin-4-ona x 2 de ácido trifluoroacético

Realización con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 246 $[M+H]^+$

(2) 6-(Piperidin-4-iloxi)-7-hidroxi-3*H*-quinazolin-4-ona

Realización con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

valor de R_f: 0,60 (Placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^-): m/z = 262 $[M-H]^-$

Ejemplo IX

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

A una mezcla de 10,00 g de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina y 9,40 g de 1-(terc.-butiloxicarbonil)-4-hidroxi-piperidina y 12,40 g de trifenilfosfina in 400 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de 7,80 ml de éster dietílico de ácido azodicarboxílico en 100 ml de cloruro de metileno. Se agita la suspensión durante tres días a temperatura ambiente y seguidametne se filtra con aspiración. Se concentra por evaporación el filtrado y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (98:2 a 95:5) como eluyente. El producto en bruro obtenido se combina con éter diisopropílico, se agita durante toda la noche, se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 5,34 g (34 % de la teoría)

valor de R_f: 0,46 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

Ejemplo X

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(4-bromo-butiloxi)-quinazolina

Se agita durante toda la noche a 80°C una mezcla de 500 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 165 µl de 1-bromo-4-cloro-propano y 360 mg de carbonato potásico en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Para su procesado se diluye con agua la mezcla de reacción y se extrae con etanoato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran por evaporación. El producto en bruto se continúa haciendo reaccionar sin posterior purificación.

Rendimiento: 650 mg (97 % de la teoría)

De manera análoga al Ejemplo X se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-(4-bromo-butiloxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,84 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI^+): m/z = 513, 515 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 543, 545 $[M+H]^+$

Ejemplo XI

1-(2-Hidroxi-etil)-3-metil-tetrahidropirimidin-2-ona

Preparado mediante partición hidrogenolítica de 1-(2-benciloxi-etil)-3-metil-tetrahidropirimidin-2-ona en presencia de paladio sobre carbón activo en metanol a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,23 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 159 $[M+H]^+$

Ejemplo XII

1-(2-benciloxi-etil)-3-metil-tetrahidropirimidin-2-ona

Preparado mediante reacción de 1-(2-benciloxi-etil)-tetrahidropirimidin-2-ona con yoduro metílico en presencia de terc.-butanolato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,62 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 249 $[M+H]^+$

Ejemplo XIII

1-(2-Benciloxi-etil)-tetrahidropirimidin-2-ona

Preparado mediante tratamiento de 1-(2-benciloxi-etil)-3-(3-cloro-propil)-urea con terc.-butanolato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 235 $[M+H]^+$

Ejemplo XIV

1-(2-Benciloxi-etil)-tetrahidropirimidin-2-ona

Preparado por reacción de 2-benciloxi-etilamina con 3-cloro-propil-isocianato en tetrahidrofurano.

Valor de R_f: 0,73 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 271, 273 $[M+H]^+$

Ejemplo XV

3-(Terc.-butiloxicarbonilamino)-ciclohexanol

Preparado por reacción de 3-amino-ciclohexanol con éster di-terc—butílico de ácido pirocarbónico en presencia de trietilamina en una mezcla de dioxano/agua (2:1) a 50°C.

Valor de R_f: 0,34 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 214 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo XV se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Cis-4-[N-(terc.-butiloxicarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexanol

La reacción se realiza en metanol.

Valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, etanoato de etilo)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 230 $[M+H]^+$

Ejemplo XVI

6-(1-Trifluoracetil-piperidin-4-iloxi)-3*H*-quinazolin-4-ona

Preparado por reacción de 6-(piperidin-4-iloxi)-3*H*-quinazolin-4-ona x 2 ácido trifluoroacético con anhídrido de ácido trifluoroacético en presencia de trietilamina en tetrahidrofurano.

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 342 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo XVI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 6-(1-Trifluoracetil-piperidin-4-iloxi)-7-hidroxi-3*H*-quinazolin-4-ona

Realización con éster metílico de ácido trifluoroacético en presencia de base de Hünig en metanol.

Valor de R_f: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 358 $[M+H]^+$

Ejemplo XVII

Ácido 2-nitro-5-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-benzoico

Se añaden en porciones 21,00 g de terc.-butanolato potásico a 25,14 g de 1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ol en 120 ml de N,N-dimetilformamida bajo refrigeración de baño de hielo, manteniéndose la temperatura por debajo de 10°C. Se sigue agitando la mezcla otros 30 minutos bajo refrigeración de baño de hielo, seguidamente se añaden 11,60 g de ácido 5-fluoro-2-nitro-benzoico. Después de otras tres horas se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se fija a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con etanoato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de ácido cítrico diluido, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran por evaporación. Se mezcla con agitación el residuo con éter dietílico, se filtra con aspiración y se seca. A partir del filtrado se cristaliza después de largo reposo otro producto, que también se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 9,58 g (42 % de la teoría)

valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 367 $[M+H]^+$

Ejemplo XVIII

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-bromoacetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-cloroacetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina

Preparado mediante reacción de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-quinazolina con cloruro de ácido bromoacético en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se obtiene una mezcla de un compuesto de bromo y cloro.

Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 493, 495, 497 $[M+H]^+$ y 449, 451, 453 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo XVIII se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-cloracetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de cloroacetilo.

Valor de R_f: 0,59 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 477, 479, 481 $[M+H]^+$

Ejemplo XIX

Yoduro de 1-metil-3-[([1,4]oxazepan-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol-1-io

Preparado por reacción de 3-[([1,4]oxazepan-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol con yoduro metílico en acetonitrilo a temperatura ambiente. El producto en bruto se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

De manera análoga al Ejemplo XIX se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Yoduro de 1-metil-3-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol-1-io

Valor de R_f: 0,12 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

(2) Yoduro de 1-metil-3-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol-1-io

Valor de R_f: 0,02 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Ejemplo XX

3-[([1,4]Oxazepan-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol

Preparado por reacción de [1,4]oxazepan con N,N'-Carbonildiimidazol en presencia de trietilamina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 196 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo XX se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 3-[(Cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol

Valor de R_f: 0,46 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

(2) 3-[(2-Metil-morfolin-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol

Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Ejemplo XXI

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina

Preparado por tratamiento de hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoroacetil-piperidin-4-iloxi)-7-acetoxi-quinazolina con solución saturada de hidrógenocarbonato sódico en metanol a temperatura ambiente. Además del producto deseado, se aisla también como producto secundario algo de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina.

Valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 483, 485 [M-H]$^-$

De manera análoga al Ejemplo XXI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina

Realización con lejía de sosa al 40% en etanol.

Valor de R_f: 0,32 (gel de sílice, etanoato de etilo)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 292 [M-H]$^-$

Ejemplo XXII

6-(1-Trifluoracetil-piperidin-4-iloxi)-7-acetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona

Preparación mediante reacción de 6-(1-trifluoracetil-piperidin-4-iloxi)-7-hidroxi-3*H*-quinazolin-4-ona con anhídrido acético en piridina a 80°C.

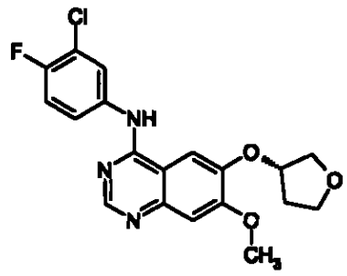
Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 400 [M-H]$^-$

Preparación de compuestos finales:

Ejemplo 1

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Se combinan 300 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina en 6 ml de acetonitrilo con 114 µl de (*R*)-3-Hidroxi-tetrahidrofurano y 370 mg de trifenil-fosfina. Seguidamente se añaden 234 µl de éster dietílico de ácido azodicarboxílico y se agita la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Para su procesado se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra por evaporación al vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con etanoato de etilo/metanol (95:5) como eluyente.

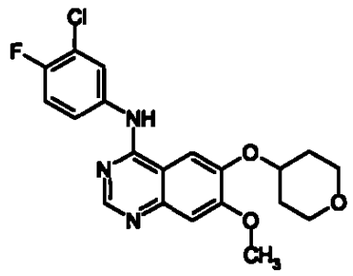
Rendimiento: 53 mg (15 % de la teoría)

punto de fusión: 178°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

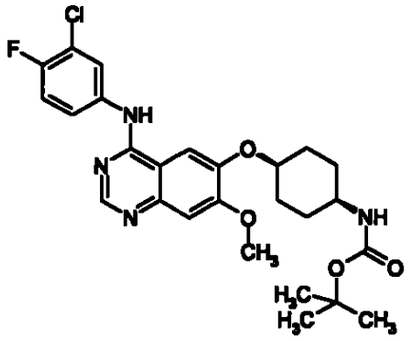
(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Valor de R_f: 0,54 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

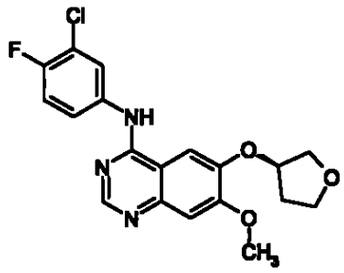
espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 404, 406 [M-H]$^-$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(terc.-butiloxicarbonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina



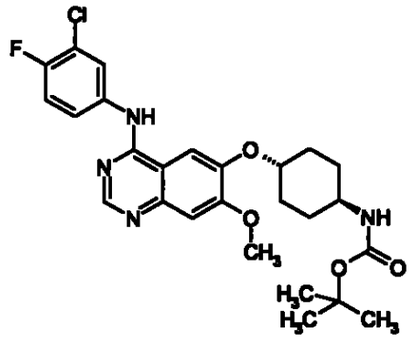
Valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 517, 519 $[M-H]^-$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



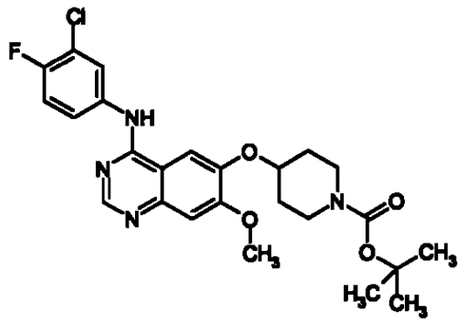
Valor de R_f: 0,64 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 390, 392 $[M-H]^-$

(4) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(terc.-butiloxicarbonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina



Valor de R_f: 0,65 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI⁻): m/z = 517, 519 $[M-H]^-$

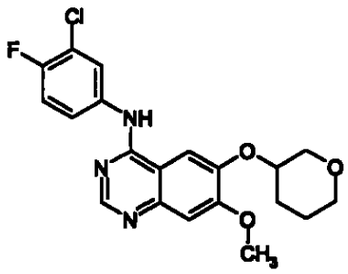
(5) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina



Punto de fusión: 184°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

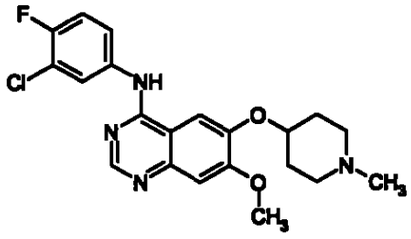
(6) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Valor de R_f: 0,52 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 404, 406 $[M-H]^-$

(7) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Punto de fusión: 218°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(8) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(*S*)-1-(terc.-butiloxicarbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

Realización con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,51 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 489, 491 $[M-H]^-$

(9) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-3-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

Realización con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,56 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 501, 503 $[M-H]^-$

(10) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[2-(3-metil-2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etoxi]-quinazolina

Realización con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico en cloruro de metileno.

Punto de fusión: 235°C

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 516, 518 $[M-H]^-$

(11) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

Realización con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,68 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 515, 517 $[M-H]^-$

(12) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[N-(terc.-butiloxicarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

Realización con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 531, 533 $[M-H]^-$

(13) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[N-(terc.-butiloxicarbonil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

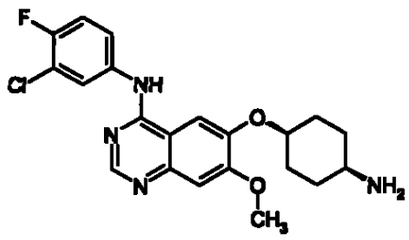
Realización con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico en cloruro de metileno.

Punto de fusión: 231°C

espectro de masas (ESI^-): m/z = 531, 533 $[M-H]^-$

Ejemplo 2

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina x ácido trifluoroacético



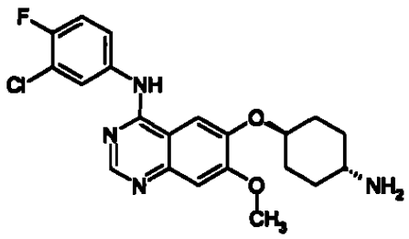
Preparado por tratamiento de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(terc.-butiloxicarbonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente.

Punto de fusión: 221°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

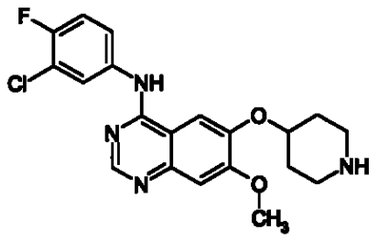
De manera análoga al Ejemplo 2 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina x ácido trifluoroacético

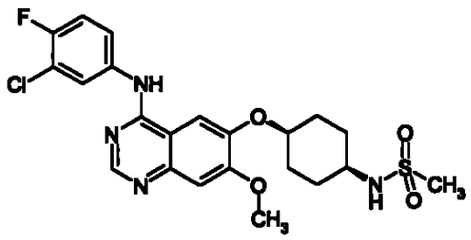


Punto de fusión: 232°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 403, 405 $[M+H]^+$

Ejemplo 3

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



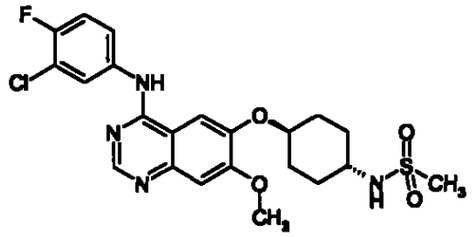
Preparado por reacción de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina x ácido trifluoroacético con cloruro de ácido metanosulfónico en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,77 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 40:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

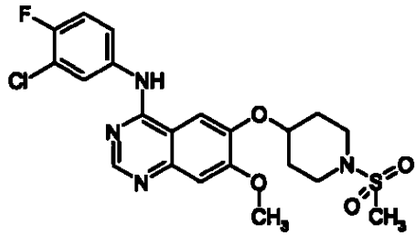
De manera análoga al Ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



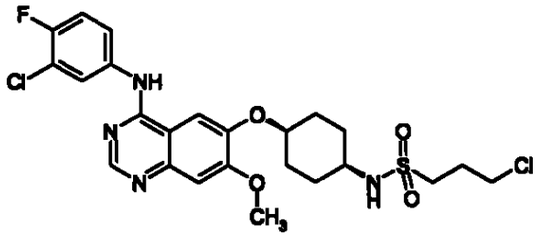
Valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, etanoato de etilo)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Valor de R_f: 0,59 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 481, 483 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[(3-cloro-propil)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

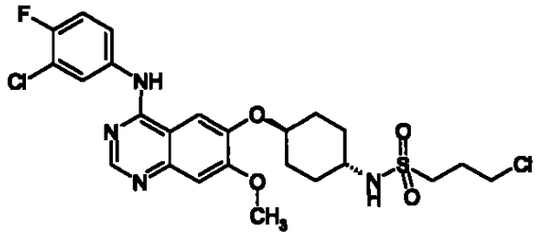


La reacción se realiza con cloruro de 3-cloropropanosulfonilo.

Valor de R_f: 0,79 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 555, 557, 559 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(3-cloro-propil)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

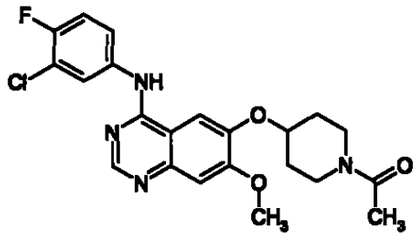


La reacción se realiza con cloruro de 3-cloropropanosulfonilo.

Valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, etanoato de etilo)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 557, 559, 561 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metilcarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

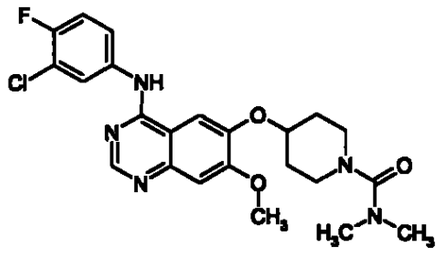


La reacción se realiza con anhídrido acético.

Punto de fusión: 216°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dimetilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

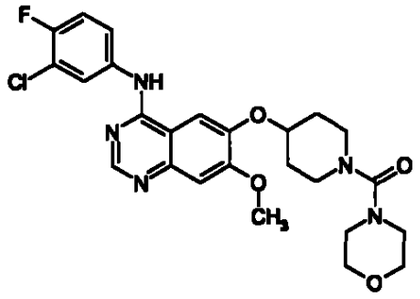


La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.

Valor de R_f: 0,28 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metox-quinazolina

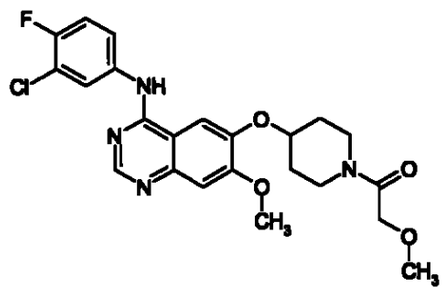


La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,37 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 516, 518 $[M+H]^+$

(8) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

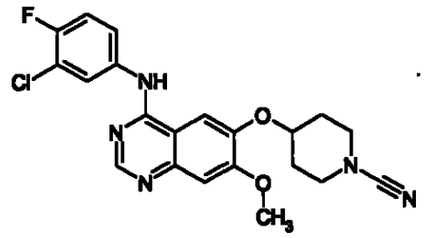


La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 475, 477 $[M+H]^+$

(9) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

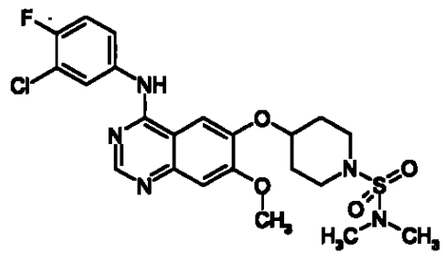


La reacción se realiza con bromuro de cianógeno o en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,40 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 428, 430 $[M+H]^+$

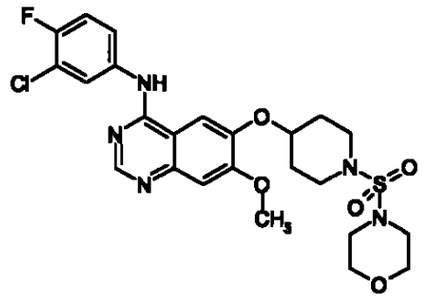
(10) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(dimetilamino)sulfonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,24 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)sulfonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)sulfonilo en acetonitrilo.
Valor de R_f: 0,29 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 552, 554 $[M+H]^+$

(12) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en acetonitrilo.
Valor de R_f: 0,33 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 481, 483 $[M+H]^+$

(13) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
Punto de fusión: 249°C
espectro de masas (ESI^+): m/z = 467, 469 $[M+H]^+$

(14) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metanosulfonilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,49 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

(15) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
La reacción se realiza con anhídrido acético.
Valor de R_f: 0,24 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(16) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en acetonitrilo.
Valor de R_f: 0,69 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

(17) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo en acetonitrilo.
Valor de R_f: 0,38 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(18) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)sulfonilo en acetonitrilo.
Punto de fusión: 237°C
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 564, 566 $[M+H]^+$

(19) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
Valor de R_f: 0,66 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 493, 495 $[M+H]^+$

(20) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de acetilo en acetonitrilo.

Punto de fusión: 224°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 475, 477 $[M+H]^+$

(21) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina

Punto de fusión: 227°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 511, 513 $[M+H]^+$

(22) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-3-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de acetilo en acetonitrilo. Se separan los isómeros cis y tras de manera cromatográfica sobre una columna de gel de sílice.

Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(23) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-3-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de acetilo en acetonitrilo. Se separan los isómeros cis y tras de manera cromatográfica sobre una columna de gel de sílice.

Valor de R_f: 0,49 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(24) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(3-acetilamino-propiloxi)-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de acetilo.

Punto de fusión: 225°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(25) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(3-metanosulfonilamino-propiloxi)-quinazolina

Punto de fusión: 222°C
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 525, 527 $[M+H]^+$

(26) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina
Valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 451, 453 $[M+H]^+$

(27) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina
La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo en acetonitrilo.
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 486, 488 $[M+H]^+$

(28) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina
La reacción se realiza con anhídrido acético.
Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 415, 417 $[M+H]^+$

(29) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dimetilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina
La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.
Valor de R_f: 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 444, 446 $[M+H]^+$

(30) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
La reacción se realiza con anhídrido acético.
Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(31) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(dimetilamino)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(32) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(2-metoxi-acetilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(33) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

(34) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con éster isopropílico de ácido clorofórmico.

Valor de R_f: 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(35) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-quinazolina

La reacción se realiza con bromuro de cianógeno en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,49 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 396, 398 $[M+H]^+$

(36) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dimetilamino)sulfonil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,34 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 480, 482 $[M+H]^+$

(37) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)sulfonil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)sulfonilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,15 (gel de sílice, ciclohexano /etanoato de etilo = 1:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 522, 524 $[M+H]^+$

(38) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-quinazolina

La reacción se realiza con anhídrido acético en acetonitrilo.

Punto de fusión: 221°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(39) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dietilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de N,N-dietilcarbamoilo.

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 95:5:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

(40) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (piperidin-1-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,51 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 95:5:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 512, 514 $[M+H]^+$

(41) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(pirrolidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (pirrolidin-1-il)carbonilo.

Punto de fusión: 237°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(42) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con hidrocloruro de cloruro de (4-metil-piperazin-1-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,28 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 527, 529 $[M+H]^+$

(43) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,71 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/ = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

(44) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con anhídrido acético.

Punto de fusión: 234°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 473, 475 $[M+H]^+$

(45) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/ = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(46) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-dimetilaminocarbonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo.

Valor de R_f: 0,51 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/ = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

(47) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/ = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(48) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)sulfonilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,24 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 580, 582 $[M+H]^+$

(49) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-dimetilaminosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,53 (gel de sílice, etanoato de etilo)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 538, 540 $[M+H]^+$

(50) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido etanosulfónico en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, etanoato de etilo)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 509, 51 $[M+H]^+$

(51) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-etoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(52) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 495, 497 $[M+H]^+$

(53) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-etoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(54) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 525, 527 $[M+H]^+$

(55) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 560, 562 $[M+H]^+$

(56) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 519, 521 $[M+H]^+$

(57) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con anhídrido acético.

Punto de fusión: 281°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(58) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(2-metoxi-acetilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Punto de fusión: 264°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(59) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (piperidin-1-il)carbonilo.

Punto de fusión: 253°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 542, 544 $[M+H]^+$

(60) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con hidrocloruro de cloruro de (4-metil-piperazin-1-il)carbonilo.

Punto de fusión: 262°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 557, 559 $[M+H]^+$

(61) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-etanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido etanosulfónico en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,19 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 523, 525 $[M+H]^+$

(62) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,33 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

(63) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)sulfonilo en acetonitrilo.

Valor de R_f: 0,81 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 566, 56821 $[M+H]^+$

(64) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con anhídrido acético.

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 417 $[M+H]^+$

(65) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de ácido metoxiacético.

Valor de R_f: 0,37 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 447 $[M+H]^+$

(66) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,59 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 453 $[M+H]^+$

(67) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 488 $[M+H]^+$

(68) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 509, 511 $[M+H]^+$

(69) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

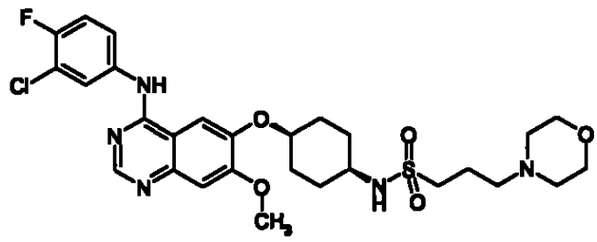
La reacción se realiza con cloruro de (morfolin-4-il)carbonilo.

Valor de R_f: 0,54 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



A 60 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[(3-cloro-propil)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina en 2 ml de acetonitrilo se añaden 23 µl de morfolina y se calienta bajo reflujo la mezcla de reacción durante toda la noche. Para su procesado se incorpora la mezcla en etanoato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (9:1) como eluyente.

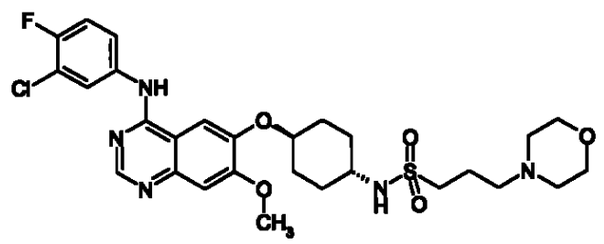
Rendimiento: 18 mg (27% de la teoría)

valor de R_f: 0,36 (gel de sílice, cloruro de metileno /metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 608, 610 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 4 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina



Valor de R_f: 0,16 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 608, 610 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-[4-(morfolin-4-il)-butiloxi]-quinazolina

Realización en presencia de carbonato sódico y yoduro sódico en N-metil-pirrolidona a 100° C.

Valor de R_f: 0,18 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 40:10:0,5)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 531, 533 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[4-(morfolin-4-il)-butiloxi]-quinazolina

Realización en presencia de carbonato sódico y yoduro sódico en N-metil-pirrolidona a 100° C.

Valor de R_f: 0,32 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 80:20:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)acetil]-piperidin-4-iloxi]-quinazolina

Realización en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-dimetilaminoacetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina

Realización en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,11 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-dimetilaminoacetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Realización en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,19 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)acetil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Realización en presencia de base de Hünig en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

espectro de masas (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Ejemplo 5

Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Se combina una solución de 370 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(*S*)-1-(terc.-butiloxi-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxi-quinazolina en 5 ml de dioxano con 0,32 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra con aspiración el precipitado formado y se lava a continuación con mucho dioxano. Se disuelve el producto en bruto en un poco de metanol y se precipita de nuevo mediante la adición de igual cantidad de etanoato de etilo. El producto sólido blanco obtenido de esta manera se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 200 mg (57 % de la teoría)
punto de fusión: 281°C
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 389, 391 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 5 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
Punto de fusión: 263°C
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 403, 505 $[M+H]^+$

(2) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-amino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
Punto de fusión: 277°C
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 446, 448 $[M+H]^+$

(3) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(3-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
Espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-amino-etoxi)-quinazolina
Realización con ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) en cloruro de metileno.
Valor de R_f: 0,58 (Placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 433, 435 $[M+H]^+$

(5) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(3-amino-propiloxi)-quinazolina
Realización con ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) en cloruro de metileno.
Valor de R_f: 0,44 (Placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), metanol/solución acuosa de cloruro sódico al 5% = 7:3)
espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 447, 449 $[M+H]^+$

(6) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-amino-etil)-piperidin-4-iloxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,50 (Placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 416, 418 $[M+H]^+$

(7) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
Realización con ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,35 (Placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

(8) Dihidrocloruro de 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
Realización con ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) en cloruro de metileno.

Valor de R_f: 0,50 (Placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 375 $[M+H]^+$

(9) Dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Punto de fusión: 251°C

espectro de masas (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

Ejemplo 6

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina

Se calienta una mezcla de 9,00 g de hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-benciloxi-quinazolina y 50 ml de ácido trifluoroacético durante 1,5 horas a 100°C. Seguidamente se concentra por evaporación la mezcla de reacción y se recoge el residuo en 10 ml de acetonitrilo. Se añade esta solución gota a gota bajo fuerte agitación a 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de 1,5 horas se filtra con aspiración el precipitado formado y se lava varias veces con agua. Se mezcla con agitación el producto en bruto con éter dietílico, se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 5,90 g (87 % de la teoría)

valor de R_f: 0,21 (gel de sílice, etanoato de etilo)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 390, 392 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 6 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 376, 378 $[M+H]^+$

Ejemplo 7

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina

Se agita durante toda la noche a 80°C una mezcla de 300 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 130 mg de cloruro

de 3-(morfolin-4-il)-propilo y 530 mg de carbonato potásico en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Para su procesado se diluye la mezcla de reacción con 25 ml de agua y se extrae con etanoato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro sodico, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran por evaporación. Se mezcla con agitación el residuo con éter dietílico, se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 250 mg (63 % de la teoría)

punto de fusión: 205°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 517, 519 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 7 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-[2-(morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,33 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 40:10:0,5)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 503, 505 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,76 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 418, 420 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 501, 503 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-[2-(morfolin-4-il)-etoxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,19 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 448, 450 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-[2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etoxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,64 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 95:5:0,1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 533, 535 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-propiloxi]-quinazolina

Valor de R_f: 0,74 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 95:5:0,1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 547, 549 $[M+H]^+$

Ejemplo 8

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-quinazolina

Se combina una solución de 4.55 g de hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-trifluoracetil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina en 35 ml de metanol con 13 ml de lejía de sosa 3 N y se agita aproximadamente una media hora a temperatura ambiente. Para su procesado se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con etanoato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. Se macia con agitación el residuo con éter dietílico y se seca.

Rendimiento: 3,00 g (89 % de la teoría)

valor de R_f: 0,48 (Placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 373, 375 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 8 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
Valor de R_f: 0,20 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 417, 419 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
Valor de R_f: 0,10 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 447, 449 $[M+H]^+$

Ejemplo 9

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(etilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Preparado por reacción de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina con isocianato etílico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.
Valor de R_f: 0,53 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)
espectro de masas (ESI^+): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 9 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(isopropilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
Punto de fusión: 236°C
espectro de masas (ESI^-): m/z = 486, 488 $[M-H]^-$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(fenilamino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 95:5:0,1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 522, 524 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(etilamino)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 502, 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 10

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dimetilamino)carbonilmetil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina

Preparado por reacción de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-quinazolina con 2-clor-N,N-dimetilacetamida en presencia de carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Valor de R_f: 0,24 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 10 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonilmetil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina

Valor de R_f: 0,42 (placa preparada de DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Punto de fusión: 251°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 460, 462 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dimetilamino)carbonilmetil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Punto de fusión: 233°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 488, 490 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonilmetil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Punto de fusión: 245°C

espectro de masas (ESI$^+$): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Ejemplo 11

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

---

A una mezcla de 300 mg de hidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 82 mg de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico y 0.54 ml de base de Hünig en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 90 mg de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 250 mg de tetrafluoroborato de 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. Se agita la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Para su procesado se combina con 25 ml de etanoato de etilo y se lava con agua solución de carbonato potásico al 10% y solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. El residuo se mezcla con agitación con un poco de etanoato de etilo, se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 250 mg (77 % de la teoría)

valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 11 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(tetrahidropiran-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 529, 531 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,31 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 543, 545 $[M+H]^+$

Ejemplo 12

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[([1,4]oxazepan-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

---

A 900 mg de yoduro de 1-metil-3-[([1,4]oxazepan-4-il)carbonil]-3*H*-imidazol-1-io en 10 ml de cloruro de metileno se añaden dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 1.05 ml de trietilamina. Se agita la suspensión amarillenta durante 24 horas aproximadamente a temperatura ambiente. Para su procesado se combina la mezcla de reacción con 50 ml de cloruro de metileno y se extrae con agua así como con ácido cítrico al 10%. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado como eluyente. Se mezcla con agitación el producto deseado con éter dietílico,se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 800 mg (80 % de la teoría)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 12 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, etanoato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 530, 532 $[M+H]^+$

Ejemplo 13

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina

---

A 175 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina en 1 ml de tetrahidrofurano se añaden 35 µl de solución acuosa de formalina al 37 % y 110 mg de triacetoxiborohidruro sódico. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente cuatro horas a temperatura ambiente. Para su procesado se añaden 5 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita bien la mezcla. Seguidamente se añaden 20 ml de etanoato de etilo y se separa la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. Se mezcla con agitación el residuo con éter diisopropílico, se filtra con aspiración y se seca.

Rendimiento: 144 mg (80 % de la teoría)

valor de R_f: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 60:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 431, 433 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 13 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7(2-metoxi-etoxi)-quinazolina

Valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 60:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 461, 463 $[M+H]^+$

(2) Hidrocloruro de 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,26 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 389 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,80 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 445, 447 $[M+H]^+$

Ejemplo 14

4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

---

Se agita una mezcla de 3,00 g de 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina, 4,50 g de 1-(terc.-butiloxicarbonil)-4-(p-toluensulfoniloxi)-piperidina y 2,90 g carbonato potásico in 30 ml de N,N-dimetilformamida durante dos días a 60 °C. Para su procesado se combina la mezcla con 200 ml de etanoato de etilo y se extrae con agua. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado como eluyente.

Rendimiento: 3,25 g (67 % de la teoría)

valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 95:5:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 475 $[M+H]^+$

De manera análoga al Ejemplo 14 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

espectro de masas (ESI^+): m/z = 376 $[M+H]^+$

Ejemplo 15

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

---

Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente una mezcla de 410 mg de dihidrocloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 240 mg de N-(terc.-butiloxicarbonil)-2-bromo-etilamina y 360 mg de carbonato potásico en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Seguidamente se añaden otros 80 mg de N-(terc.-butiloxicarbonil)-2-bromo-etilamina y se agita la mezcla de reacción otras cuatro horas a temperatura ambiente. Para su procesado se diluye con agua y se extrae con etanoato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra por evaporación. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con etanoato de etilo/metanol (95:5 a 90:1) como eluyente.

Rendimiento: 370 mg (79 % de la teoría)

valor de R_f: 0,33 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 544, 546 $[M-H]^-$

De manera análoga al Ejemplo 15 se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etil]-piperidin-4-iloxi}-quinazolina

Valor de R_f: 0.38 (placa preparada de DC de fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

espectro de masas (ESI$^-$): m/z = 516, 518 $[M-H]^-$

Ejemplo 16

4-[(3-Cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina

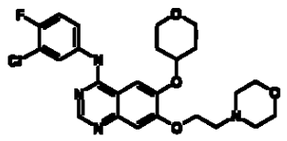
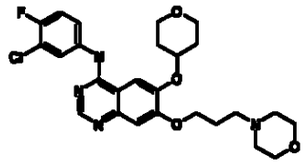
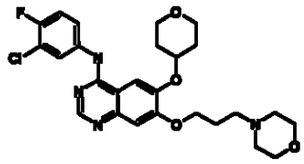
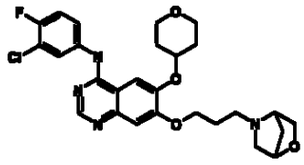
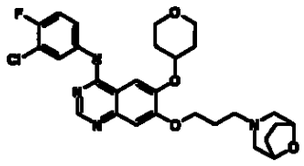
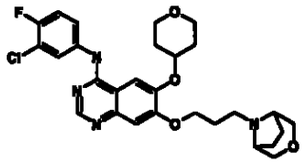
---

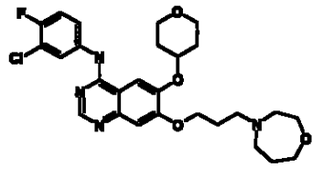
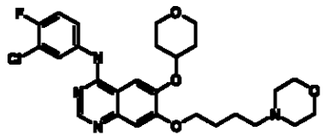
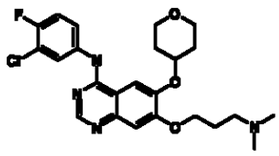
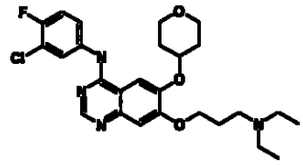
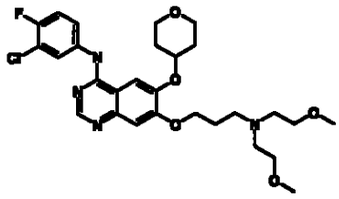
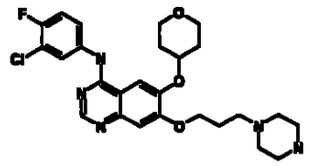
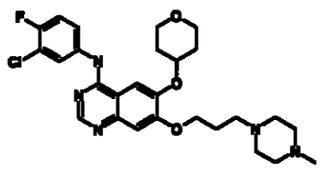
Preparada por reacción de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(4-nitrofeniloxi)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina con 3-metoxipropilamina a 60ºC.

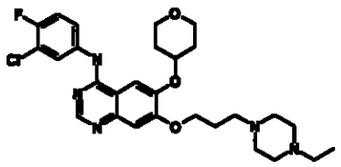
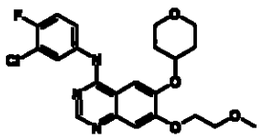
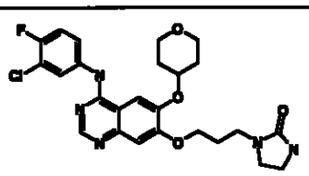
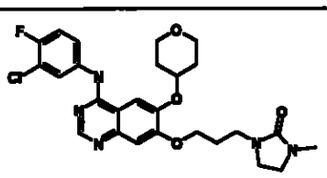
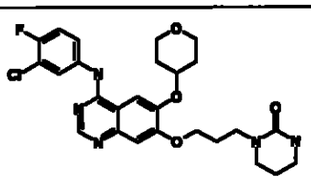
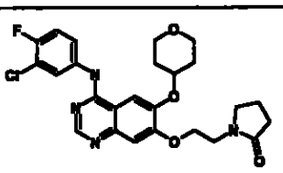
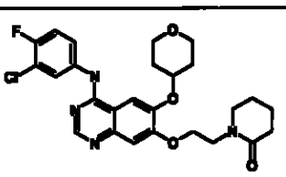
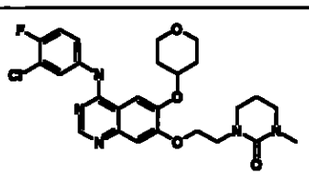
Valor de R_f: 0,33 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

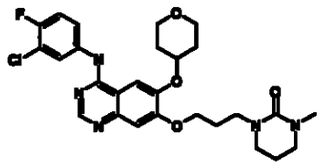
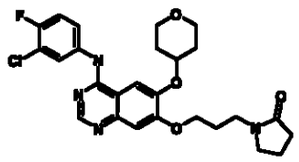
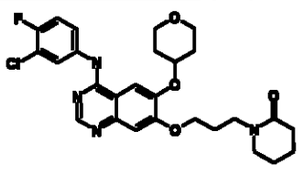
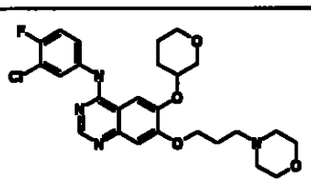
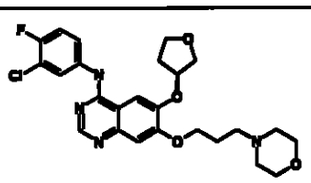
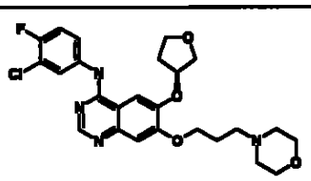
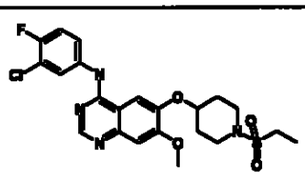
espectro de masas (ESI^+): m/z = 518, 520 $[M+H]^+$

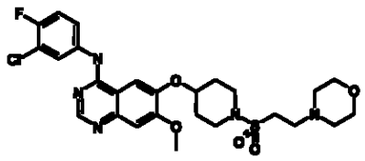
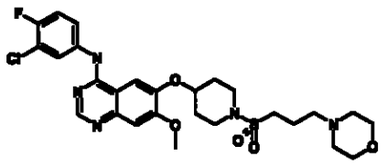
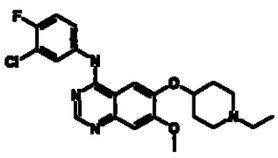
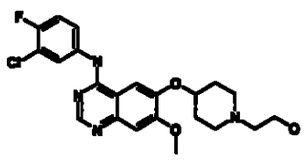
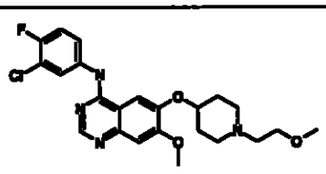
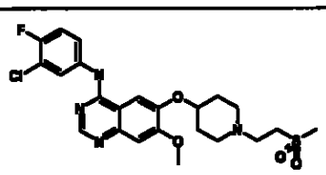
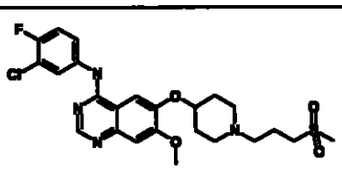
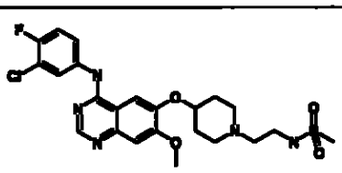
De manera análoga a los Ejemplos antes mencionados y a otros procedimientos conocidos de la bibliografía, también se puede preparar lo siguientes compuestos:

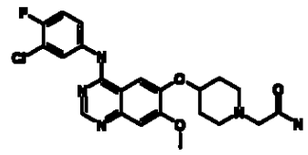
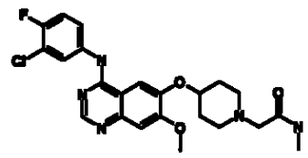
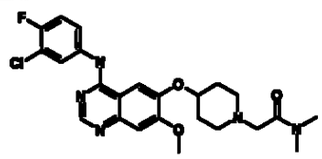
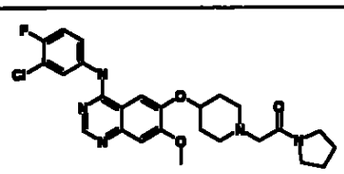
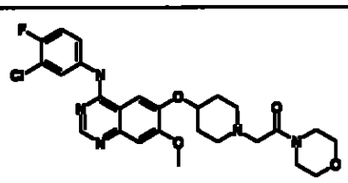
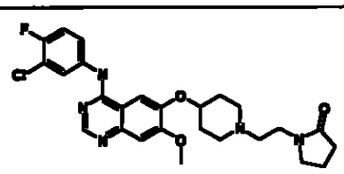
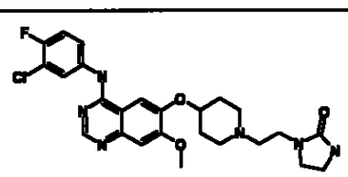
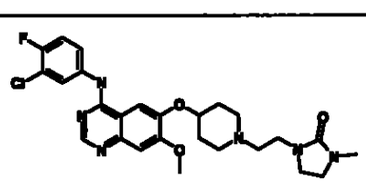
Ejemplo Nº.	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	

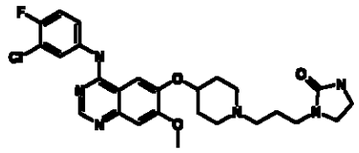
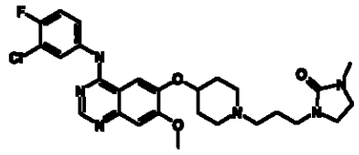
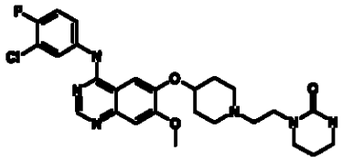
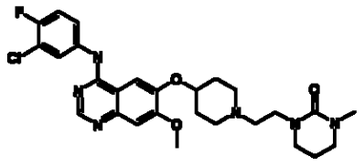
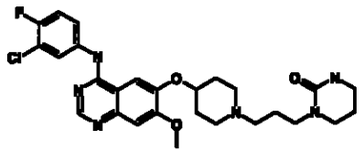
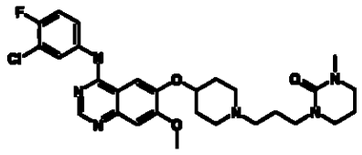
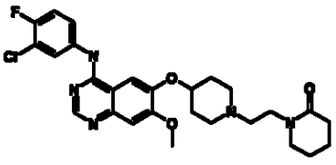
Ejemplo Nº.	Estructura
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	

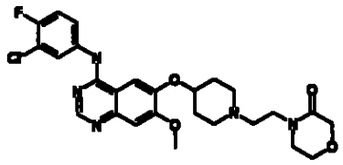
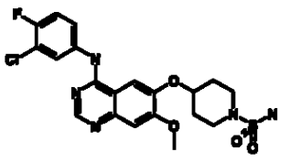
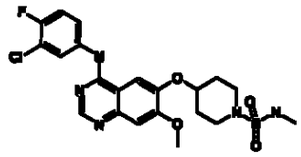
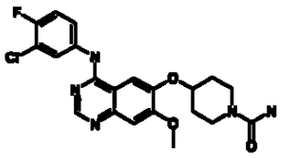
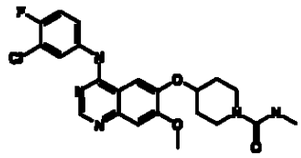
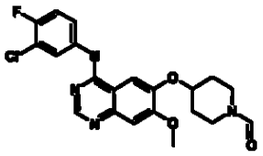
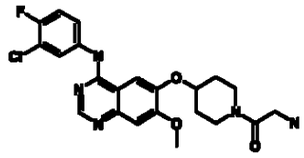
Ejemplo Nº.	Estructura
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

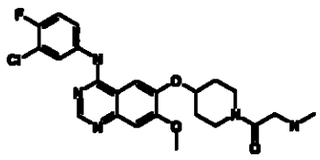
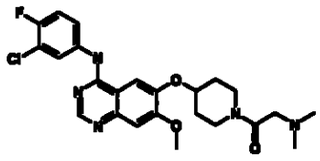
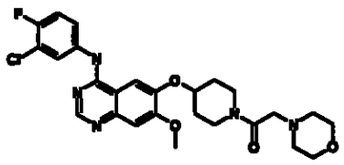
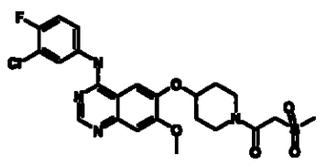
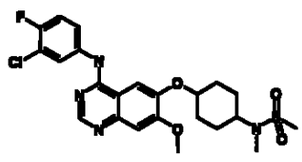
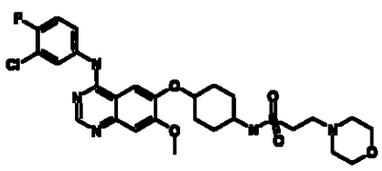
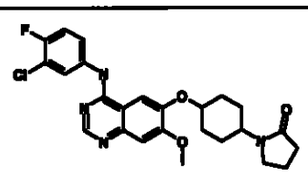
Ejemplo Nº.	Estructura
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	

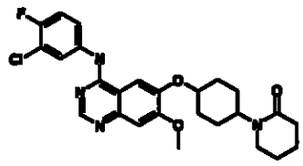
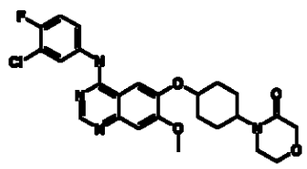
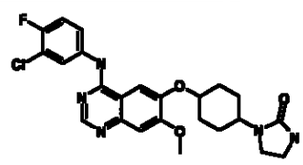
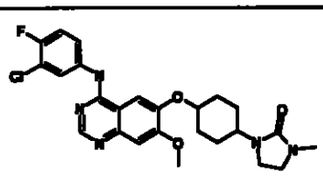
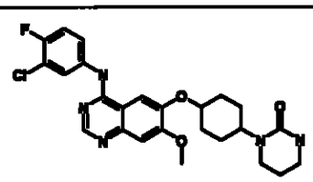
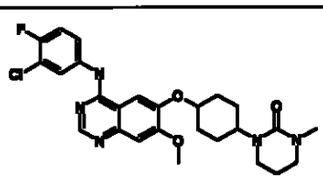
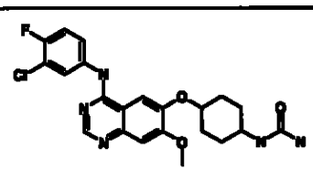
Ejemplo Nº.	Estructura
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	

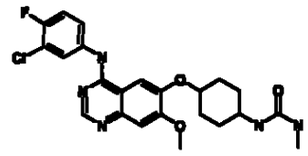
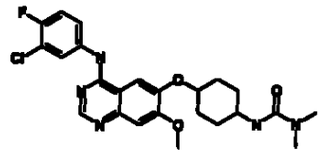
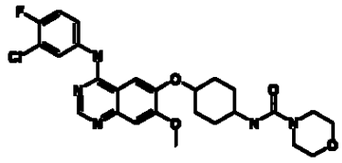
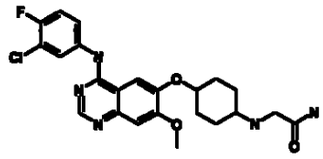
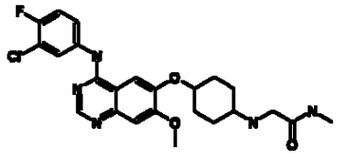
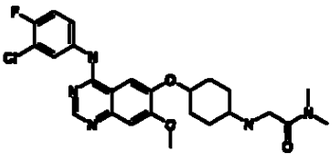
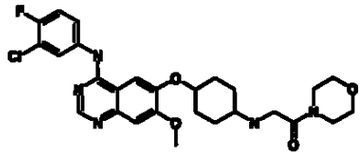
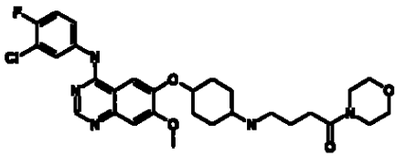
Ejemplo Nº.	Estructura
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	

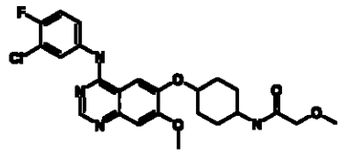
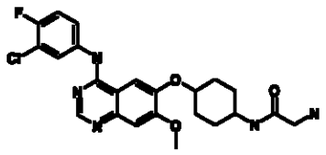
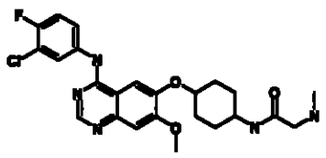
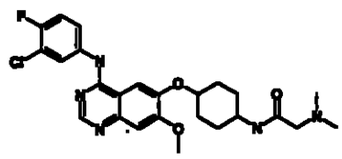
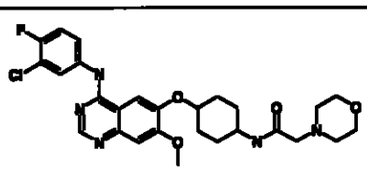
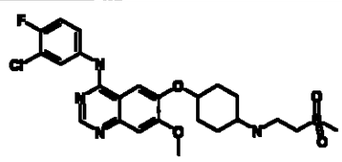
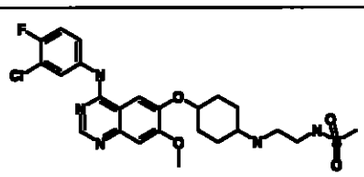
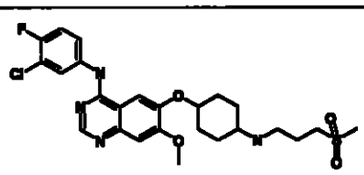
Ejemplo Nº.	Estructura
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	

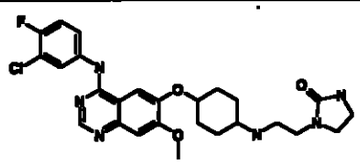
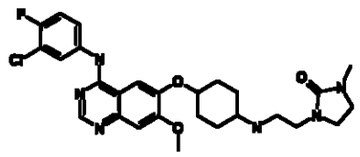
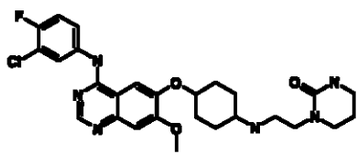
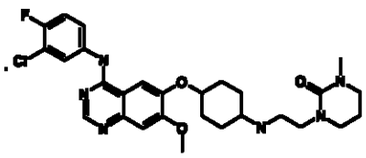
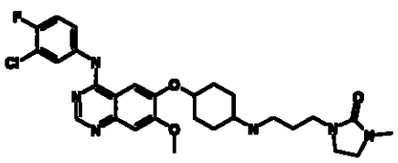
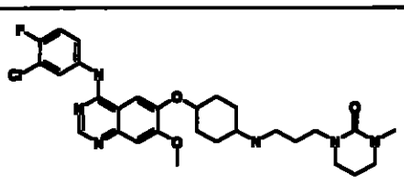
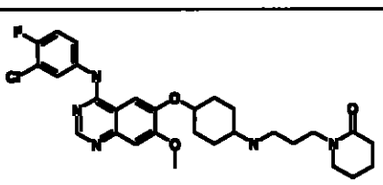
Ejemplo Nº.	Estructura
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	

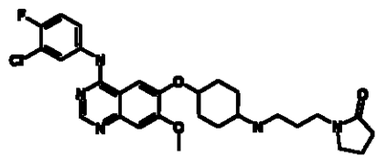
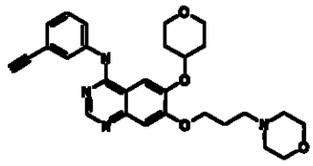
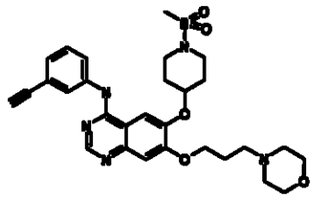
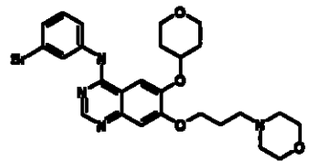
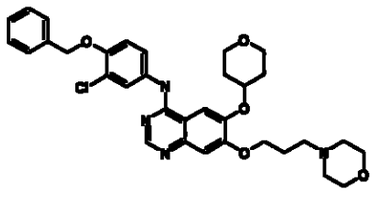
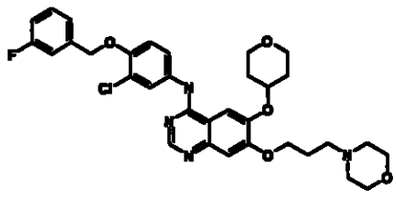
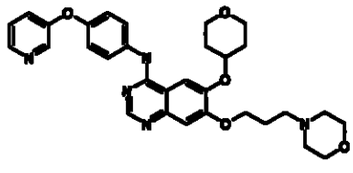
Ejemplo Nº.	Estructura
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	

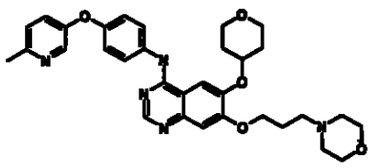
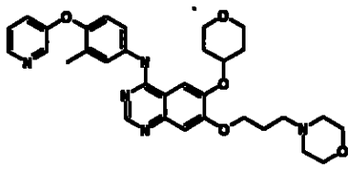
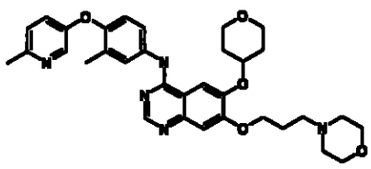
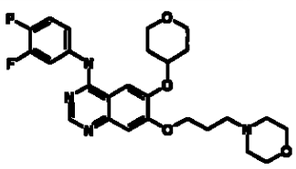
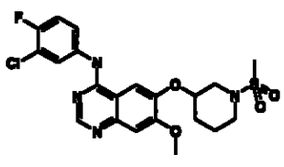
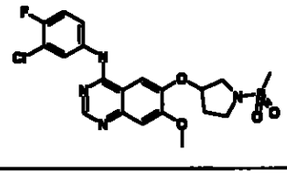
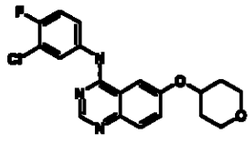
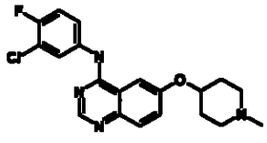
Ejemplo Nº.	Estructura
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

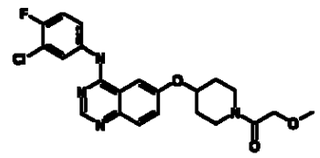
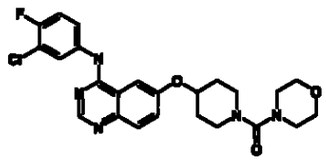
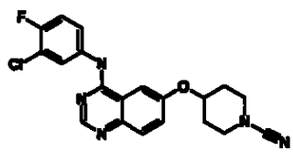
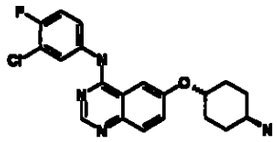
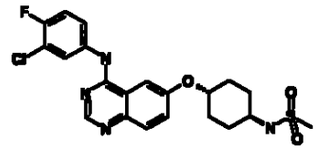
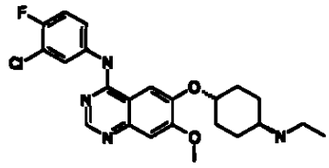
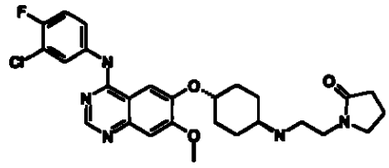
Ejemplo Nº.	Estructura
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	

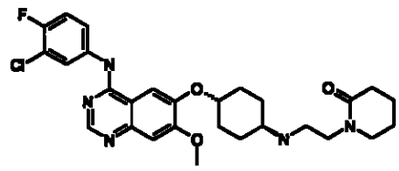
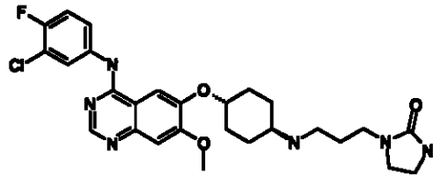
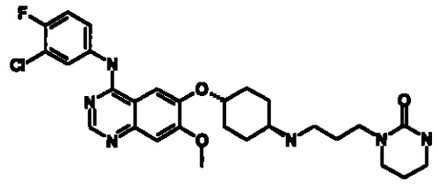
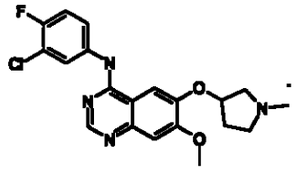
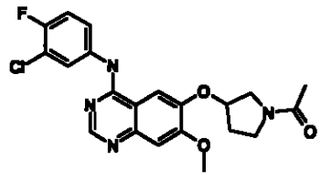
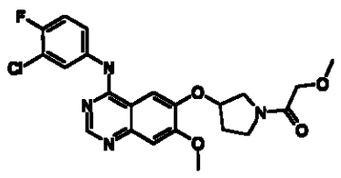
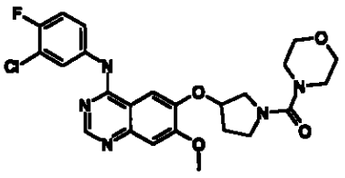
Ejemplo Nº.	Estructura
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

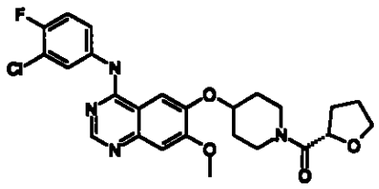
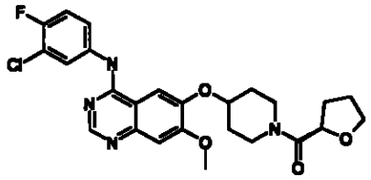
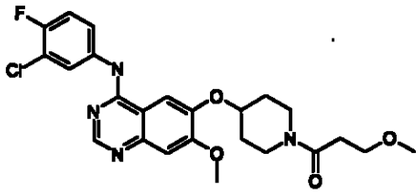
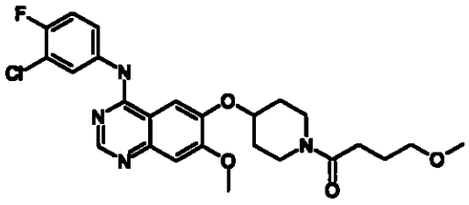
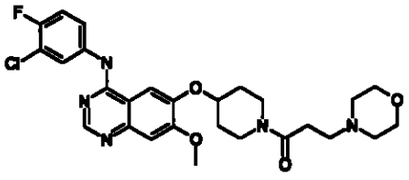
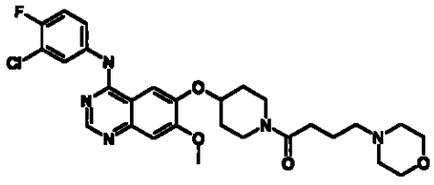
Ejemplo Nº.	Estructura
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	

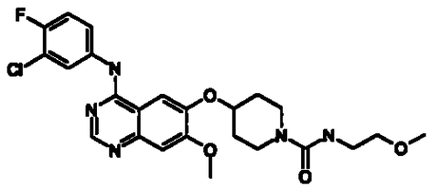
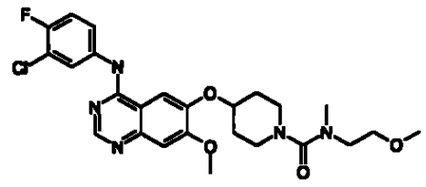
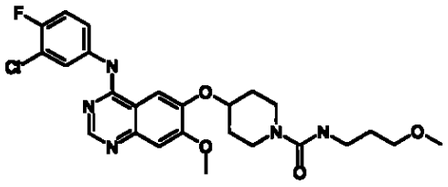
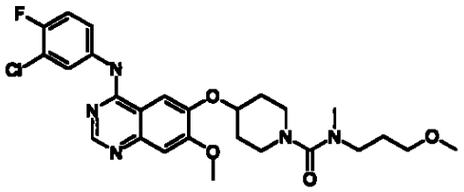
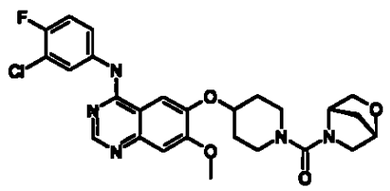
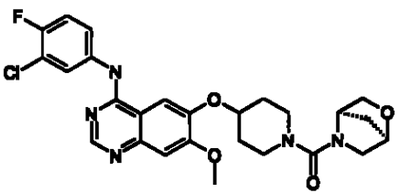
460
954

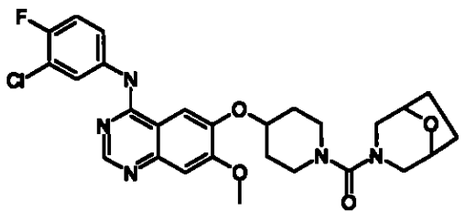
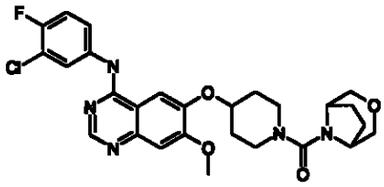
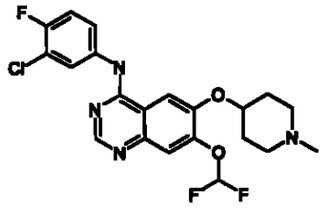
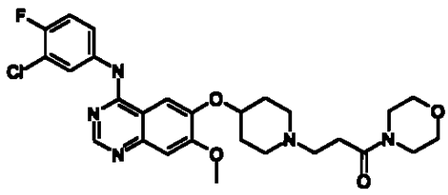
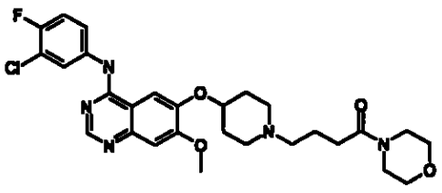
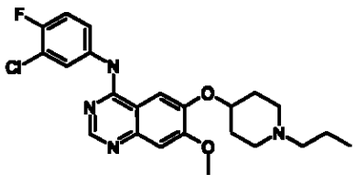
Ejemplo Nº.	Estructura
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	

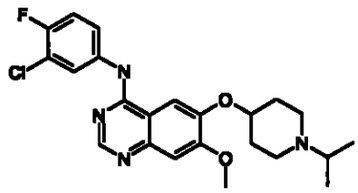
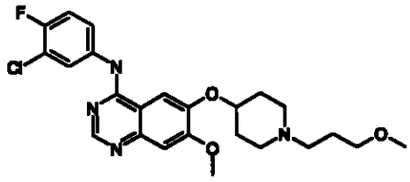
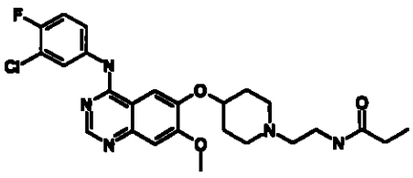
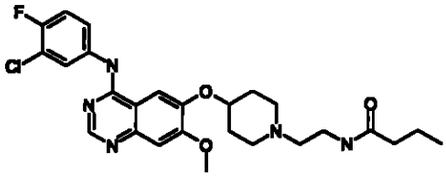
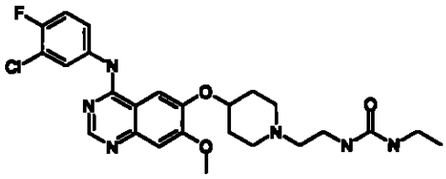
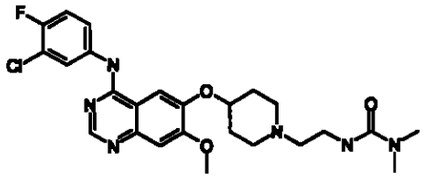
455

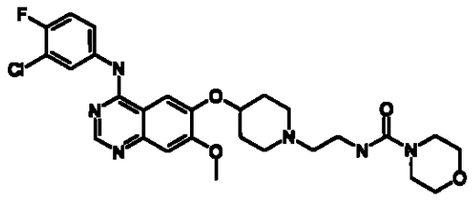
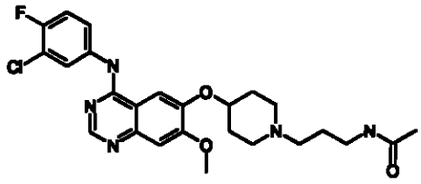
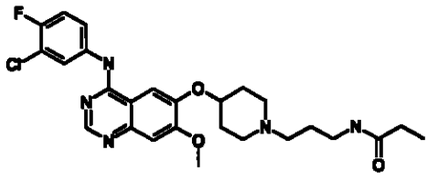
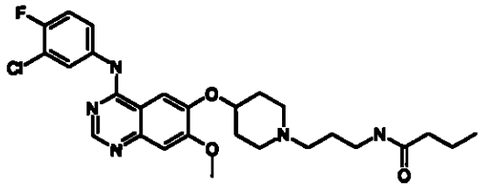
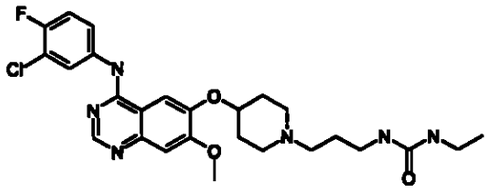
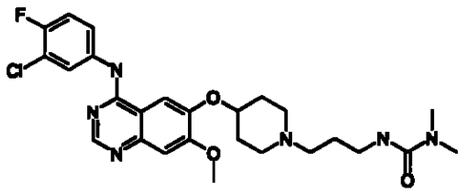
Ejemplo Nº.	Estructura
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	

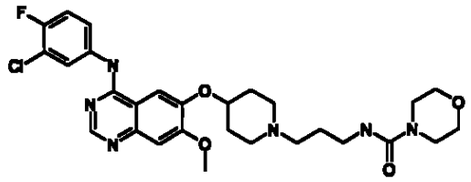
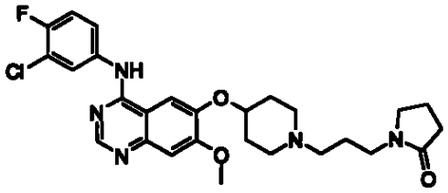
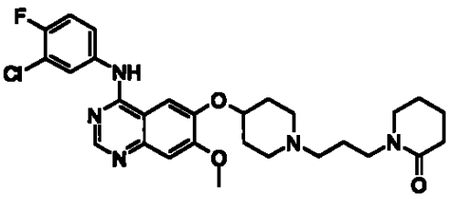
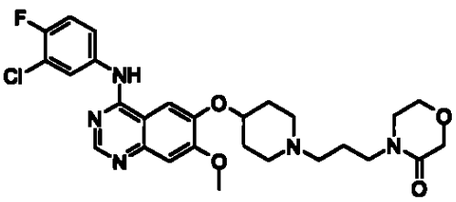
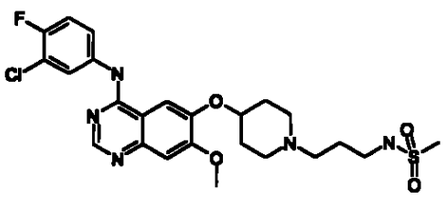
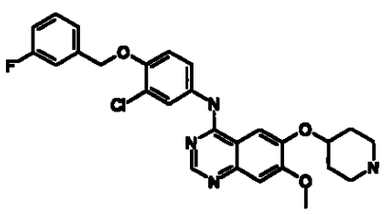
Ejemplo Nº.	Estructura
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	

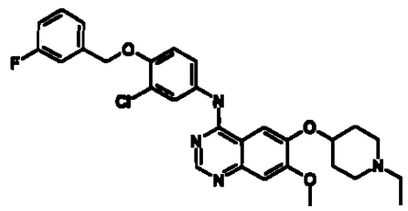
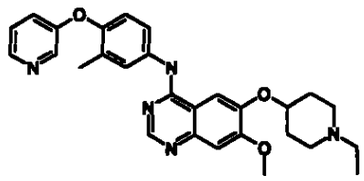
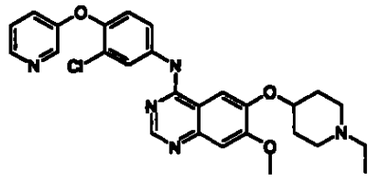
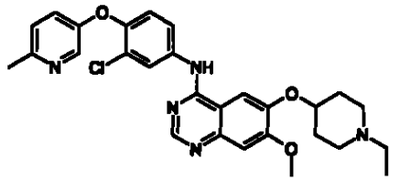
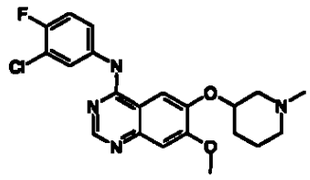
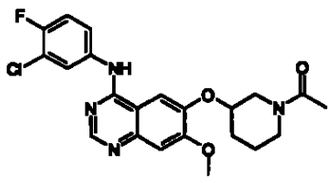
Ejemplo Nº.	Estructura
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	

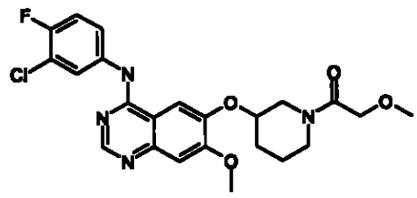
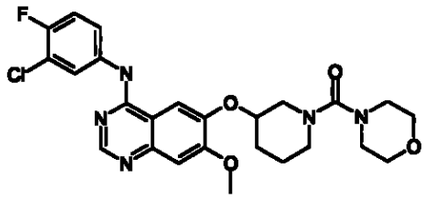
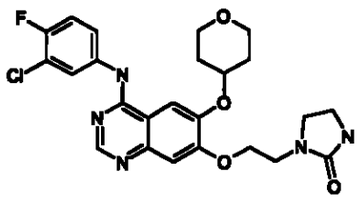
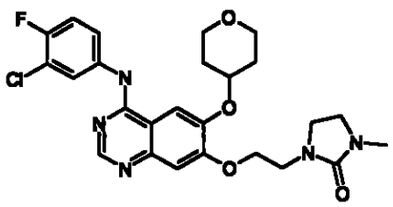
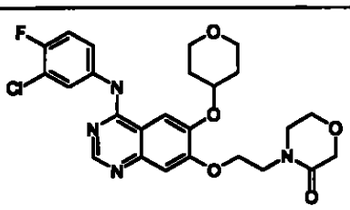
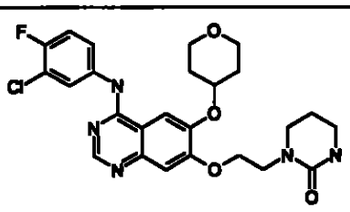
Ejemplo Nº.	Estructura
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	

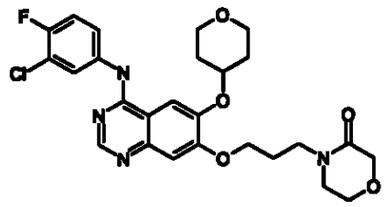
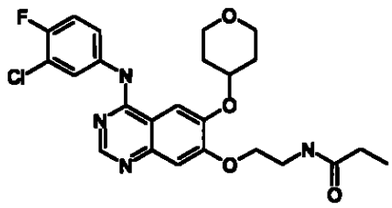
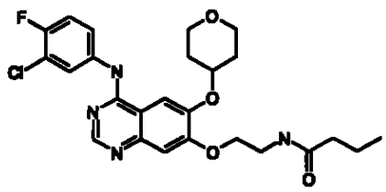
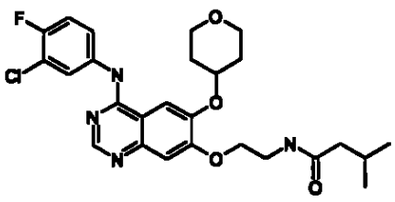
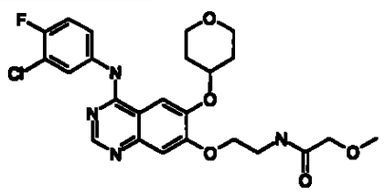
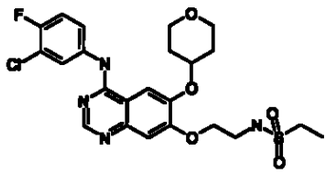
Ejemplo Nº.	Estructura
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	

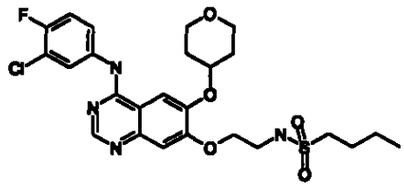
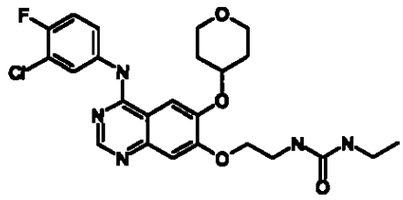
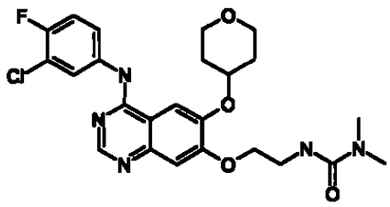
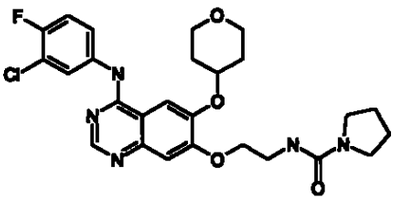
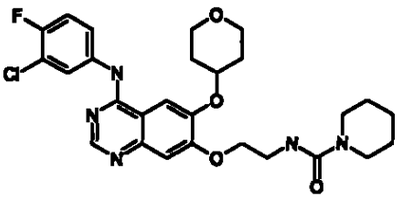
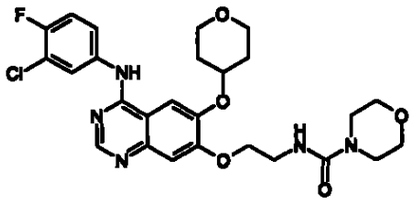
Ejemplo Nº.	Estructura
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(174)	
(175)	
(176)	
(178)	
(179)	
(180)	

Ejemplo Nº.	Estructura
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

Ejemplo 17

Grageas con 75 mg de sustancia activa

Composición:

1 núcleo de gragea contiene:

sustancia activa	75,0	mg
fosfato cálcico	93,0	mg
almidón de maíz	35,5	mg
polivinilpirrolidona	10,0	mg
hidroxipropilmetilcelulosa	15,0	mg
estearato magnésico	1,5	mg
	230,0	mg

Preparación:

Se mezcla la sustancia activa con fosfato cálcico, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de estearato magnésico. Sobre prensa de fabricar comprimidos se hacen artículos comprimidos de un diámetro de aproximadamente 13 mm, éstos se frotan sobre una máquina apropiada a través de una criba de 1.5 mm de ancho de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato magnésico. Se comprime este granulado sobre una prensa de fabricar comprimidos para dar comprimidos con el tamaño deseado.

Peso del núcleo:	230	mg
troquel:	9	mm, abombado

Los núcleos de grageas así fabricadas se recubren con una lámina, que se compone esencialmente de hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con lámina preparadas se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 18

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:		
sustancia activa	100,0	mg
lactosa	80,0	mg
almidón de maíz	34,0	mg
polivinilpirrolidona	4,0	mg
estearato magnésico	2,0	mg
	220,0	mg

Procedimiento de preparación:

Se mezclan principio activo, lactosa y almidón y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Después del cribado de la masa húmeda (2,0 mm de ancho de malla) y secado en la estufa de secado de bandejas a 50°C, se criba de nuevo (1,5 mm de ancho de malla) y se añade mediante mezclado el lubricante. La mezcla comprimida se procesa para dar comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg
Diámetro: 10 mm, biplano con cara por los dos lados y surco parcial por un lado.

Ejemplo 19

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:		
sustancia activa	150,0	mg
lactosa en polvo	89,0	mg
almidón de maíz	40,0	mg
ácido de gel de sílice coloidal	10,0	mg
polivinilpirrolidona	10,0	mg
estearato magnésico	1,0	mg
	300,0	mg

Preparación:

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se comprime a través de una criba de 1,5 mm de ancho de malla.

El granulado secado a 45°C se pulveriza de nuevo a través de la misma criba y se mezcla con la cantidad indicada de estearato magnésico. A partir de la mezcla por compresión se obtienen comprimidos.

Peso del comprimido :	300	mg
troquel:	10	mm, plano

Ejemplo 20

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg sustancia activa

Composición:

1 cápsula contiene:			
principio activo		150,0	mg
almidón de maíz seco		aprox. 180,0	mg
lactosa en polvo	aprox.	87,0	mg
estearato magnésico		3,0	mg
aprox .		420,0	mg

Preparación:

Se mezcla el principio activo con los coadyuvantes, se pasan por una criba de 0,75 mm de ancho de malla y se mezclan de forma homogénea en un aparato apropiado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Volumen de la cápsula:	aprox. 320 mg
cubierta de la cápsula:	capsulas de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo 21

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 supositorio contiene:

principio activo	150,0	mg
polietilenglicol 1500	550,0	mg
polietilenglicol 6000	460,0	mg
monoestearato de polioxietilenosorbitol	840,0	mg
	2000,0	mg

Preparación:

Después de fundir la masa de supositorios, se distribuye dentro de ella el principio activo de forma homogénea y la masa fundida se vierte en moldes preenfriados.

Ejemplo 22

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

Composición:

100 ml suspensión contienen:

principio activo	1,00	g
sal sódica de carboximetilcelulosa	0,10	g
éster metílico de ácido p-hidroxbenzoico	0,05	g
éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,01	g
azúcar de caña	10,00	g
glicerina	5,00	g
solución de sorbitol al 70%	20,00	g
aromatizante	0,30	g
agua destilada	hasta 100,00	ml

Preparación:

Se calienta agua destilada hasta 70°C. Se disuelve en ella bajo agitación éster metílico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade bajo agitación el principio activo y se dispersa de manera homogénea. Después de la adición y

disolución del azúcar, de la solución de sorbitol y de aromatizante, se eliminan los gases de la suspensión para quitar el aire bajo agitación.

5 ml de la suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo 23

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo		10,0	mg
ácido clorhídrico 0.01 n	lo que sea necesario		
agua bidestilada	hasta	2,0	ml

Preparación:

Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se hace isotónica con sal de cocina, se filtra para hacerla estéril y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 24

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo		50,0	mg
ácido clorhídrico 0.01 n	lo que sea necesario		
agua bidestilada	hasta	10,0	ml

Preparación:

Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se hace isotónica con sal de cocina, se filtra para hacerla estéril y se envasa en ampollas de 10 ml.

Ejemplo 25

Cápsulas para la inhalación de polvo con 5 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

sustancia activa	5,0	mg
lactosa para inhalación	15,0	mg
	20,0	mg

Preparación:

Se mezcla la sustancia activa con lactosa para inhalación. Se envasa la mezcla en una máquina de encapsulado para hacer cápsulas (peso de la cápsula vacía aprox. 50 mg).

Peso de la cápsula: 70,0 mg
tamaño de la cápsula: 3

Ejemplo 26

Solución de inhalación para pulverizadores de mano con 2,5 mg de sustancia activa

1 toque de pulverización contiene:

sustancia activa	2,500	mg
cloruro de benzalconio	0,001	mg
ácido clorhídrico 1N	lo que sea necesario	
etanol/agua (50/50)	hasta 15,000	mg

Preparación:

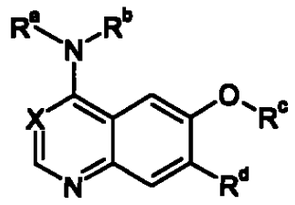
Se disuelven la sustancia activa y el cloruro de benzalconio en etanol/agua (50/50). Se ajusta el valor del pH de la solución con ácido clorhídrico 1N. Se filtra la solución ajustada y se envasa en recipientes apropiados (cartuchos) para el nebulizador de mano.

Masa para envasado del recipiente: 4,5 g

472

Reivindicaciones

1. *Heterociclos bicíclicos de fórmula general*



(I),

en los cuales significan

R^a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

R^b un grupo fenilo o 1-feniletilo, en los cuales el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los restos R^1 a R^3, representando

R^1 y R^2, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3},

un grupo arilo, ariloxi, arilmetilo o arilmetoxi,

un grupo heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilmetilo o heteroarilmetoxi,

un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o

un grupo ciano, nitro o amino, y

R^3 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

un grupo metilo o trifluorometilo,

R^c un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que está sustituido en cada caso con un grupo R^4-N-R^5, representando

R^4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

un grupo aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, homopiperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, morfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, homomorfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, homopiperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} o 4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo hidroxi-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, pirrolidin-1-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, piperidin-1-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, morfolin-4-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-sulfonil-alquilo C_{2-4} o alquil C_{1-3}-sulfonilamino-alquilo C_{2-4},

un grupo (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxopiperidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (3-oxo-morfolin-4-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-3-alquil C_{1-3}-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4} o (2-oxo-3-alquil C_{1-3}-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4},

un grupo alquil C_{1-4}-sulfonilo, cloro-alquil C_{1-4}-sulfonilo, bromo-alquil C_{1-4}-sulfonilo, amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo, di-(alquil C_{1-3}-)amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (pirrolidin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (piperidin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (homopiperidin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (morfolin-4-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (homomorfolin-4-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo, (4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il)-alquil

C_{1-4}-sulfonilo, (homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo o (4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-sulfonilo,

un grupo alquiloxi C_{1-4}-carbonilo,

un grupo formilo, alquil C_{1-4}-carbonilo, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-4}-carbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, amino-alquil C_{1-4}-carbonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{1-4}-carbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{1-4}-carbonilo, pirrolidin-1-il-alquil C_{1-4}-carbonilo, piperidin-1-il-alquil C_{1-4}-carbonilo, (homopiperidin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, morfolin-4-il-alquil C_{1-4}-carbonilo, (homomorfolin-4-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo, (4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4}-carbonilo o alquil C_{1-3}-sulfonil-alquil C_{1-4}-carbonilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, homopiperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonilo, homopiperazin-1-ilcarbonilo, 4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, homopiperidin-1-ilsulfonilo, morfolin-4-ilsulfonilo, homomorfolin-4-ilsulfonilo, piperazin-1-ilsulfonilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilsulfonilo, homopiperazin-1-ilsulfonilo o 4-alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilsulfonilo,

un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que en cada caso está sustituido con un grupo R^6, representando

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-alquil C_{1-3}-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-alquil C_{1-3}-hexahidropirimidin-1-ilo,

481
475

un grupo azetidin-3-ilo, que en la posición 1 está sustituido con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R^5, estando definido R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

o un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^4 un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo,

un grupo hidroxi,

un grupo alquiloxi C_{1-4},

un grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

un grupo etiloxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

un grupo C_{2-4}-alquiloxi, que está sustituido con un resto R^6 o R^7, definiéndose

R^6 tal como se ha mencionado anteriormente y

representando R^7 un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, cicloalquiloxi C_{3-6}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o alquil C_{1-3}-homopiperazin-1-ilo, o

un grupo formilamino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino,

un grupo cicloalquiloxi C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}-alquiloxi C_{1-4},

un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi o tetrahidropiran-4-iloxi,

un grupo tetrahidrofuranil-alquiloxi C_{1-4} o tetrahidropiranil-alquiloxi C_{1-4},

un grupo alcoxi C_{1-4}, que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo, sustituido en la posición 1 con el resto R^8, significando

R^8 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

o un grupo alcoxi C_{1-4}, que está sustituido con un grupo morfolinilo, sustituido en la posición 4 con el resto R^8, y

X un grupo metino sustituido con un grupo ciano o un átomo de nitrógeno, y

entendiéndose un grupo fenilo en cada caso de los grupos arilo citados en la definición de los restos anteriormente mencionados, que está mono o disustituido con R^9, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y

R^9 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano,

entendiéndose un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los restos anteriormente citados, estando mono- o disustituidos los grupos heteroarilo antes citados en cada caso con el resto

R^9, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y R^9 se define tal como anteriormente se ha mencionado, y

los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo anteriormente mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}-, y

y mientras no se mencione otra cosa, los grupos alquilo antes citados pueden ser lineales o ramificados,

con la condición, de que se exceptúa el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo fenilo sustituido con los restos R^1 a R^3, representando

R^1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo-, trifluorometilo o etinilo,

un grupo feniloxi o fenilmetoxi, sustituyéndose opcionalmente la parte de fenilo de los grupos anteriormente citados con un átomo de flúor o cloro, o

un grupo piridiloxi o piridinilmetoxi, sustituyéndose opcionalmente la parte de piridinilo de los grupos anteriormente mencionados con un grupo metilo o trifluorometilo,

R^2 un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo y

R^3 un átomo de hidrógeno,

484
478

R^c un grupo de ciclopentilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo R^4-N-R^5, representando

R^4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

un grupo aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, pirrolidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3}, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3} o morfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo hidroxi-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-3}-alquilo C_{2-4}, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4}, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilamino-alquilo C_{2-4}, morfolin-4-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-3}-sulfonil-alquiloC_{2-4} o alquil C_{1-3}-sulfonilamino-alquilo C_{2-4},

un grupo (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxopiperidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (3-oxo-morfolin-4-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4}, (2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4} o (2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4},

un grupo alquil C_{1-3}-sulfonilo, cloro-alquil C_{2-4}-sulfonilo, bromo-alquil C_{2-4}-sulfonilo, amino-alquil C_{2-4}-sulfonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{2-4}-sulfonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{2-4}-sulfonilo, (pirrolidin-1-il)-alquil C_{2-4}-sulfonilo, (piperidin-1-il)-alquil C_{2-4}-sulfonilo o (morfolin-4-il)-alquil C_{2-4}-sulfonilo,

un grupo alquiloxi C_{1-4}-carbonilo,

un grupo formilo, alquil C_{1-3}-carbonilo, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-3}-carbonilo, etrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, amino-alquil C_{1-3}-carbonilo, alquil C_{1-3}-amino-alquil C_{1-3}-carbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{1-3}-carbonilo, pirrolidin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, piperidin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, piperazin-1-

485
499

il-alquil C_{1-3}-carbonilo, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-alquil C_{1-3}-carbonilo, morfolin-4-il-alquil C_{1-3}-carbonilo o alquil C_{1-3}-sulfonil-alquil C_{1-3}-carbonilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{2-4})aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, alquil C_{1-3}-morfolin-4-ilcarbonilo, di-(alquil C_{1-3})morfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo ciclopentilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo R^6, representando

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4-con un grupo R^4-N-R^5, definiéndose R^4 y R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4-con un grupo R^6, definiéndose R^6 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo alquiloxi C_{1-3},

un grupo metoxi, que está sustituido con tres átomos de flúor,

un grupo etiloxi, que está sustituido en la posición 2 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 tal como se ha mencionado anteriormente y

R^7 representa un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-3}, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-il- o 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilo, o

un grupo formilamino, alquil C_{1-4}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-3}-alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquiloxi C_{1-4}-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C_{1-3}-piperazin-1-ilcarbonilamino morfolin-4-ilcarbonilamino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino,

un grupo propiloxi, que está sustituido en la posición 3-con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, o

un grupo butiloxi, que está sustituido en la posición 4-con un resto Rest R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, y

X un átomo de nitrógeno,

pudiendo ser los grupos alquilo, mientras no se mencione otra cosa, de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo 3-etinilfenilo, 3-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3-cloro-4-fluoro-fenilo,

un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-benciloxi]-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^c es un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3-o en la 4-con un grupo R^4-N-R^5, representando

R^4 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo y

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, aminocarbonilmetilo, metilamino-carbonilmetilo-, dimetilaminocarbonilmetilo-, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, piperidin-1-ilcarbonil metilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, morfolin-4-ilcarbonil metilo, 2-(morfolin-4-il-carbonil)etilo o 3-(morfolin-4-il-carbonil)propilo,

un grupo etilo, propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-propilo, 2-(butiloxicarbonilamino)-etilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-(acetilamino)etilo, 3-(acetilamino)-propilo, 2-(etilcarbonilamino)etilo, 3-(etilcarbonilamino)propilo, 2-(propilcarbonilamino)etilo, 3-(propilcarbonilamino)propilo, 2-(etilaminocarbonilamino)etilo, 3-(etilaminocarbonilamino)propilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)etilo, 3-(dimetilaminocarbonilamino)propilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)etilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonilamino)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo o 3-(metilsulfonilamino)propilo,

un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)etilo, 2-(3-oxo-morfolin-4-il)etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)etilo,

un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)propilo, 3-(3-oxo-morfolin-4-il)propilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)propilo,

un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, 3-cloropropilsulfonilo, 2-(morfolin-4-il)-etilsulfonilo o 3-(morfolin-4-il)-propilsulfonilo,

un grupo propiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo,

un grupo formilo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, metoxiacetilo, (2-metoxietil)carbonilo, (3-metoxipropil)carbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, dimetilaminoacetilo, morfolin-4-ilacetilo, [2-(morfolin-4-il)etil]carbonilo, [3-(morfolin-4-il)propil]carbonilo o metilsulfonilacetilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metoxietil)-aminocarbonilo, (3-metoxipropil)aminocarbonilo, N-metil-N-(3-metoxipropil)-aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3-o en la 4 con un grupo R^6, representando

489
483

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5, definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi, difluorometoxi o etiloxi,

un grupo etiloxi, que está sustituido en la posición 2 con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 tal como se han mencionado anteriormente y

R^7 representa un grupo hidroxi, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-etilpiperazin-1-ilo, o

un grupo acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, metoxiacetilamino, butiloxicarbonilamino, etilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino o butilsulfonilamino,

un grupo propiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^8 o R^7, definiéndose R^8 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, o

un grupo butiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^8 o R^7, definiéndose R^8 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, y

X un átomo de nitrógeno,

pudiéndo ser los grupos alquilos, mientras no se mencione otra cosa, de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo 3-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo o 3-etinilfenilo, o

un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)oxi]-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^c un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo amino, acetilamino, terc.-butiloxicarbonilamino o metilsulfonilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, aminocarbonilmetilamino, metilaminocarbonilmetilamino, dimetilaminocarbonilmetilamino, morfolin-4-ilcarbonilmetilamino, [3-(morfolin-4-ilcarbonil)propil]amino, [2-(metilsulfonil)etil]amino, [3-(metilsulfonil)propil]amino o [2-(metilsulfonilamino)etil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo [2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-imidazolidin-1-

il)etil]amino, [2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etil]amino o [2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)etil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxopiperidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)propil]amino o [3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)propil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo acetilamino, N-(acetil)-metilamino, aminometilcarbonilamino, metilaminometilcarbonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, morfolin-4-ilmetilcarbonilamino, metoxiacetilamino, N-(metoxiacetil)-metilamino, tetrahidropiran-4-ilcarbonilamino, N-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-metilamino, terc.-butiloxicarbonilamino, N-(terc.-butiloxicarbonil)-metilamino, aminocarbonilamino, metilaminocarbonilamino, N-(etilaminocarbonil)-metilamino, dimetilaminocarbonilamino, N-(dimetilaminocarbonil)-metilamino, N-(piperidin-1-ilcarbonil)-metilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, N-(morfolin-4-ilcarbonil)-metilamino o N-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-metilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-metilamino, etilsulfonilamino, N-(etilsulfonil)-metilamino, dimetilaminosulfonilamino, N-(dimetilaminosulfonil)-metilamino, morfolin-4-ilsulfonilamino, N-(morfolin-4-ilsulfonil)-metilamino-3-cloropropilsulfonilamino, [2-(morfolin-4-il)-etil]sulfonilamino o [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino,

un grupo pirrolidin-3-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, acetilo, metoxiacetilo, terc.-butiloxicarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-3-ilo,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, acetilo, metoxiacetilo, terc.-butiloxicarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfonil)-etilo, 3-(metilsulfonil)-propilo, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etilo, 2-aminoetilo, 2-(acetilamino)-etilo, 2-(etilcarbonilamino)-etilo, 2-(propilcarbonilamino)-etilo, 2-(etilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-etilo, 3-(acetilamino)-propilo, 3-(etilcarbonilamino)-propilo, 3-(propilcarbonilamino)-propilo, 3-(etilaminocarbonilamino)-propilo, 3-(dimetilaminocarbonilamino)-propilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-propilo, 2-(metilsulfonilamino)-etilo, 3-(metilsulfonilamino)-propilo, (aminocarbonil)metilo, (metilaminocarbonil)metilo, (dimetilaminocarbonil)metilo, (pirrolidin-1-ilcarbonil)metilo, (morfolin-4-ilcarbonil)metilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-etilo o 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-propilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-etilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustiuido en la posición 1 con un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)-propilo, 3-(3-oxomorfolin-4-il)-propilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-propilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo formilo, acetilo, metoxiacetilo, (2-metoxietil)carbonilo, (3-metoxipropil)carbonilo, metilsulfonilacetilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, (dimetilamino)acetilo, (morfolin-4-il)acetilo, [2-(morfolin-4-il)-etil]carbonilo, [3-(morfolin-4-il)-propil]carbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo o tetrahidropiran-4-ilcarbonilo,

487

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metoxietil)-aminocarbonilo, (3-metoxipropil)aminocarbonilo, N-metil-N-(3-metoxipropil)-aminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, isopropiloxicarbonilo o terc.-butiloxicarbonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, [2-(morfolin-4-il)-etil]sulfonilo, [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonil o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi, difluorometoxi o etiloxi,

un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,

un grupo 3-(dimetilamino)propiloxi, 3-(dietilamino)propiloxi, 3-[bis-(2-metoxietil)-amino]propiloxi, 3-(piperazin-1-il)propiloxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propiloxi o 3-(4-etilpiperazin-1-il)propiloxi,

un grupo 3-(homomorfolin-4-il)-propiloxi, 3-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-propiloxi, 3-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-propiloxi o 3-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-propiloxi,

un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etiloxi, 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etiloxi, 2-(3-oxomorfolin-4-il)-etiloxi, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etiloxi, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-etiloxi, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi,

494
988

un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiloxi, 3-(2-oxopiperidin-1-il)-propiloxi, 3-(3-oxomorfolin-4-il)-propiloxi, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-propiloxi, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-propiloxi, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-propiloxi o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-propiloxi,

un grupo (metoxi)-etiloxi, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etiloxi, 2-(amino)-etiloxi, 2-(acetilamino)-etiloxi, 2-(etilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(propilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(isobutilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(metoxiacetilamino)-etiloxi, 2-(etilaminocarbonilamino)-etiloxi, 2-(dimetilaminocarbonilamino)-etiloxi, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(piperidin-1-ilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-etiloxi, 2-(metilsulfonilamino)-etiloxi, 2-(etilsulfonilamino)-etiloxi o 2-(butilsulfonilamino)-etiloxi, o

un grupo 3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-propiloxi, 3-(amino)-propiloxi, 3-(acetilamino)-propiloxi o 3-(metilsulfonilamino)-propiloxi,

y

X un átomo de nitrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b preferiblemente un grupo 3-cloro-4-fluoro-fenilo o también un grupo 3-etinilfenilo,

R^c un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo amino, acetilamino, terc.-butiloxicarbonilamino o metilsulfonilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustiuido en la posición 4 con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, N-(acetil)-metilamino, metoxiacetilamino, N-(metoxiacetil)-metilamino, tetrahidropiran-4-ilcarbonilamino, N-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-metilamino, terc.-butiloxicarbonilamino, N-(terc.-butiloxicarbonil)-metilamino,

N-(etilaminocarbonil)-metilamino, dimetilaminocarbonilamino, N-(dimetilaminocarbonil)-metilamino, N-(piperidin-1-ilcarbonil)-metilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, N-(morfolin-4-ilcarbonil)-metilamino, N-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-metilamino, metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-metilamino, etilsulfonilamino, N-(etilsulfonil)-metilamino, dimetilaminosulfonilamino, N-(dimetilaminosulfonil)-metilamino, morfolin-4-ilsulfonilamino, N-(morfolin-4-ilsulfonil)-metilamino, 3-cloropropilsulfonilamino, o [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino,

un grupo pirrolidin-3-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo terc.-butiloxicarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-3-ilo,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo terc.-butiloxicarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-4-ilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, (aminocarbonil)metilo, (dimetilaminocarbonil)metilo, (morfolin-4-ilcarbonil)metilo, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)etilo, 2-aminoetilo, 2-(acetilamino)etilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo, ciano, acetilo, metoxiacetilo, (dimetilamino)acetilo, (morfolin-4-il)acetilo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, isopropiloxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo, metilsulfonilo, dimetilaminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi o etiloxi,

un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,

un grupo 2-(3-metil-2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi,

un grupo 2-(metoxi)-etiloxi, 2-(terc.-butiloxicarbonilamino)-etiloxi, 2-amino-etiloxi, 2-(acetilamino)-etiloxi o 2-(metilsulfonilamino)-etiloxi o

un grupo 3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-propiloxi, 3-amino-propiloxi, 3-(acetilamino)-propiloxi o 3-(metilsulfonilamino)-propiloxi,

y

X un átomo de nitrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Siguientes compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1:

(a) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(b) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(c) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(d) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(e) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(f) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(g) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(h) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(I) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(k) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(l) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(m) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(n) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(o) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

(p) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)sulfonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(q) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,

(r) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(s) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

(t) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metox-quinazolina,

(u) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,

(v) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-methanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina y

(w) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-loxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,

así como sus sales.

7. Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

8. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal fisiológicamente inocua según la reivindicación 7 junto con opcionalmente uno o varios excipientes inertes y/o diluyentes.

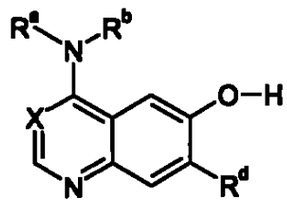
9. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento, que es apropiado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de los conductos y vesícula biliar.

10. Procedimiento para la fabricación de un medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque de forma no química se incorpora un medicamente según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 en uno o varios excipientes inertes y/o diluyentes.

11. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

#94
493

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



,(II)

en la que

R^a, R^b, R^d y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula general

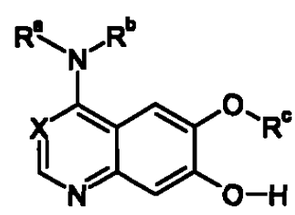
$$Z^1 - R^c \qquad ,(III)$$

en la que

R^c se define tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y Z^1 representa un grupo saliente, o

b) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupo alquiloxi opcionalmente sustituidos mencionados en las reivindicaciones 1 a 6:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



,(IV)

en la que R^a, R^b, R^c y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula general

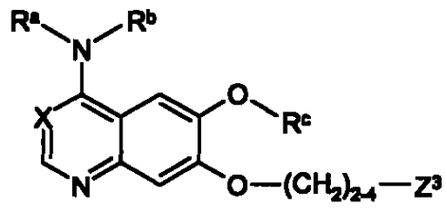
$Z^2 – R^{d'}$,(V)

en la que $R^{d'}$ representa un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, un grupo alquilo C_{2-4} sutituido con un resto R^6 o R^7, definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, un grupo alquilo C_{1-4}, que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo u homo piperidinilo sustituido en la posición 1 con el resto R^8, o un grupo alquilo C_{1-4}, que está sustituido con un grupo morfolinilo sustituido en la posición 4 con el resto R^8, definiéndose R^8 en cada caso tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, y

Z^2 un grupo saliente, o

c) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupos alquiloxi mencionados en las reivindicaciones 1 a 6, que está sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino o con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido unido mediante un átomo de nitrógeno imino,

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



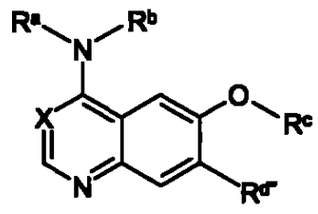
(VI),

en la que R^a, R^b, R^c y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y Z^3 representa un grupo saliente, con

amoníaco, una correspondiente alquilamina opcionalmente sustituida, dialquilamina o un compuesto imino o sus sales o derivados apropiados, o

d) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa un grupo hidroxi:

se desprende un resto protector de un compuesto de fórmula general

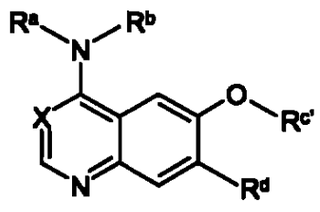


(VII),

en la que R^a, R^b, R^c y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y $R^{d'}$ representa un grupo transformable en un grupo hidroxi, o

e) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^c contiene un grupo –NH-:

se desprende un resto protector de un compuesto de fórmula general

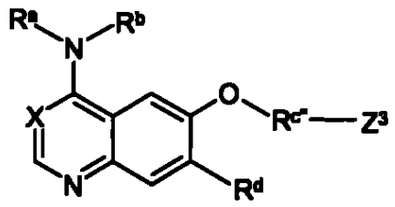


(VIII),

en la que R^a, R^b, R^d y X se definen tal como se han mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y con la condición de que $R^{c'}$ posea los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 6 para R^c, que R^c contenga un átomo de nitrógeno protegido, o

f) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^c contiene un grupo amino opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido unido mediante un átomo de nitrógeno:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



(IX),

en la que R^a, R^b, R^d y X se definen tal como se han mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, Z^3 representa un grupo de salida, y R^{c*} con la condición de que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono alifático esté sustituido con el grupo Z^3, que posee para R^c los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 6,

con amoníaco, con una correspondiente alquilamina opcionalmente sustituida, dialquilamina o con un compuesto imino o sus sales o derivados apropiados, y

si se desea, un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se transforma mediante acilación, cianuración o sulfonilización en un correspondiente compuesto acilo, ciano o sulfonilo de fórmula general I, y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se transforma mediante alquilación o alquilación reductora en un correspondiente compuesto alquilo de fórmula general I y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo cloro-alquil C_{1-4}-sulfonilo o bromo-alquil C_{1-4}-sulfonilo, se transforma mediante reacción con una amina en un correspondiente compuesto amino-alquil C_{1-4}-sulfonilo y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo terc.-butiloxicarbonilamino, N-alquil-N-(terc.-butiloxicarbonil)amino o N-terc.-butiloxicarbonilimino, se transforma mediante tratamiento con un ácido en un correspondiente compuesto amino, alquilamino o imino de fórmula general I, y/o

903
4917

si es necesario, se desprende de nuevo un resto protector utilizado en las reacciones anteriormente descritas, y/o

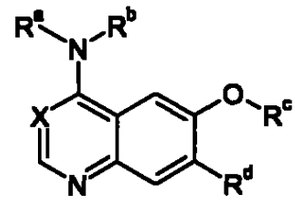
si se desea, un compuesto de fórmula general I así obtenido se separa en sus estereoisómeros, y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido se transforma en sus sales, en particular para su utilización farmacéutica, en sus sales fisiológicamente inocuas.

504
498

Resumen

La presente invención se refiere a heterociclos bicíclicos de fórmula general



(I),

en la que

R^a, R^b, R^c, R^d y X se definen como en la reivindicación 1, sus tautómeros, sus estereosiómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente inocuas con ácidos inorgánicos u orgánicos, los cuales poseen valiosas propiedades farmacológias, en particular un efecto inhibidor sobre la transducción de señal proporcionada por las tirosinaquinasas, su uso para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, así como de la hiperplasia benigna dela próstata (BPH), de en fermedades de los pulmones y de las vías respiratorias y su preparación.

COLO 13736-841-041-1

PRP/WPC13736/ID-000305

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Ruyhi Technologies S.A.

Item	Expediente No	0410 9581	No de Folio
		No. de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

a99

500 506

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04107581 00000000 Folios: 506
Fecha (AMD): 2004-10-26 17:33:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
NIT : 899176089-2 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 83,600
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-09110-6	32758692	25/10/2004	55,455,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 13736-891-041-1

501

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN **MODELO DE UTILIDAD**	( )	( )
- 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.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( )	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 o 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:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04167581 00000000 Folios: 506
Fecha (AMD): 2004-10-26 17:33:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

502

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
B EHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-107581**
	Solicitud internacional	**PCT/EP03/03062**
	Fecha inicio fase nacional	**2004-10-30**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	**1688**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 30 NOV. 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.