


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079189- -00000-0000

 Fecha: 2007-08-02 16:03:28 Dep: 2020 NUECREACION
 Tra: 11 PATENTE I II Evt: 378 FASE NACIONAL
 Act: 41 PRESENTACION Folios: 08

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

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Alemania.

 Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
 Alemania

 Domicilio: Ingelheim am Rhein,
 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. **Birgit JUNG**
 Schlossäcker 9,
 88471 Laupheim,
 Alemania

 3. **Gerald POHL**
 Akazienweg 12,
 88400 Biberach,
 Alemania

 2. **Bernd DISSE**
 Liebermannstrasse 7,
 55127 Mainz,
 Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/050215

 Fecha: 16 de enero de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2006/082129 A1

 Fecha: 10 de agosto de 2006

6

Título (54)
**USO DE INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA PARA EL
TRATAMIENTO DE RINOSINUSITIS CRONICA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/517

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE
DE

(32) Fecha

4 de febrero de 2005
2 de agosto de 2005

(31) Número de Solicitud

102005005505.2
102005036216.8

9

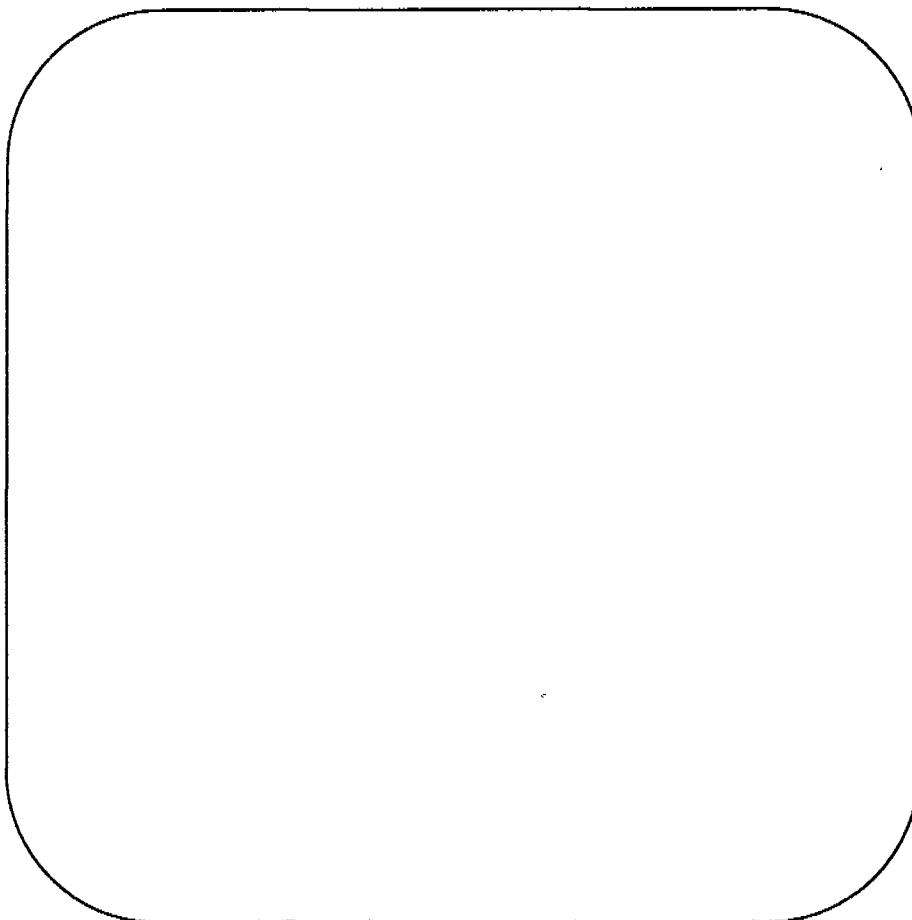
Comprobante de pago No.: 07-61.637
Fecha: 31 de julio de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

33

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/082129 A1

Descripción:

Páginas 17 en el idioma original

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene(n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

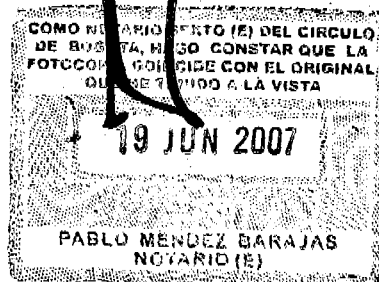
Munich, 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOEH RAN GEN ANGEL HPI



MINISTERIO DE RELACIONES

EXTERIORES

NO SE ASUME

RESPONSABILIDAD DEL TITULAR

[Handwritten signature]

MEF - U.A.I.L. - U

UNAFI
BOGOTÁ
ASISTENTE SOCIAL

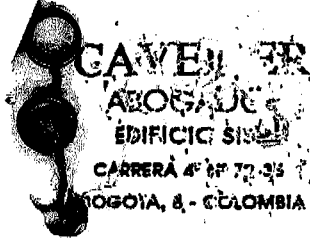
JEFE DE LEGALIZACIONES
UNAFI DE BOGOTÁ D.C.

OTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 JUN 2007

PABLO GONZALEZ BARAJAS
OTARIO (E)

COZ ARRI...
1945/334027



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/ domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, 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, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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.

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, 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 mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppq.

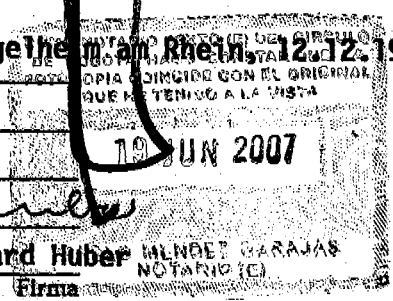
ppq.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

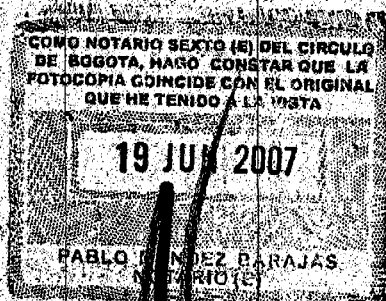


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2), and (3).



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

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

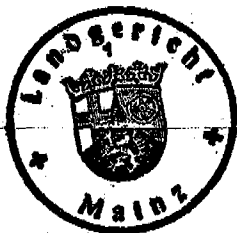
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

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

19 JUN 2007

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notariatsverwesers Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 5.000,-)

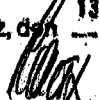
JVKostO. v. 28.7.1957

BGBI. I S. 851

DM 50.000,-

13. DEZ. 1995

Mainz, den


Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

27

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

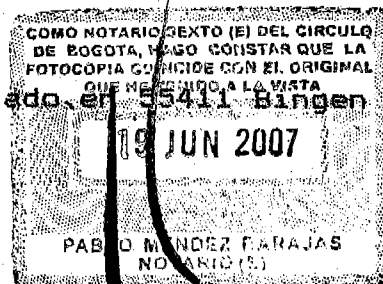
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA OFICIAL
Credencial No. 599 Minjusticia

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

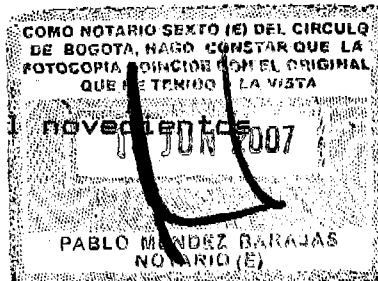
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



LUZ ARRIAGA DE MORA
TRADUCCION
Resolución No. 599 Ministros

9

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 10 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

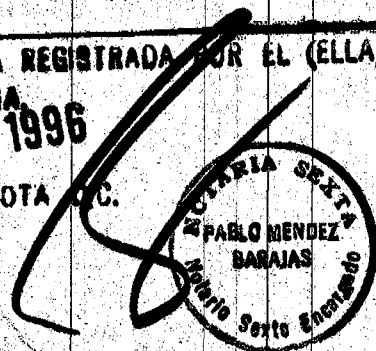
Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SE TO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 JAN 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C.
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TESTO

196 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEYENDACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
COINCIDE CON LA REGISTRADA
EN ESTA NOTARIA

1040

TELEFAX: (57) (1) 30 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)740 7375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELÉFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVEYES

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

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

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

Señor Jefe,

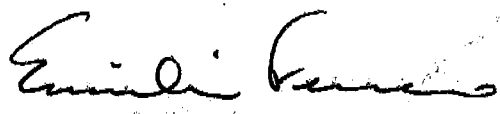


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

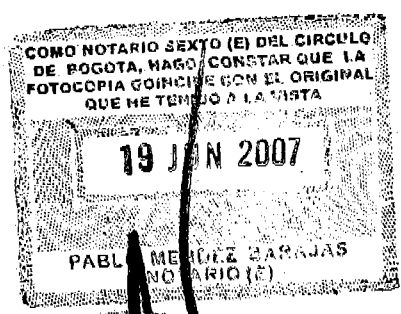
Aceptó:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M^r. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s) c.

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

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

19 JUN 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



(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
10. August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/082129 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/517 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

DISSE, Bernd [DE/DE]; Liebermannstr. 7, 55127 Mainz
(DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400
Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/050215

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; BOEHRINGER IN-
GELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Januar 2006 (16.01.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102005005505.2 4. Februar 2005 (04.02.2005) DE
102005036216.8 2. August 2005 (02.08.2005) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JUNG, Birgit
[DE/DE]; Schlossäcker 9, 88471 Laupheim (DE).

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

(54) Title: USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC RHINOSINUSITIS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN
RHINOSINUSITIS

(57) Abstract: The invention relates to the use of selected EGFR kinase inhibitors, especially selected quinazolines, quinolines,
and pyrimidopyrimidines, for treating nasal polyposis and chronic rhinosinusitis.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von ausgewählten EGFR Kinase Inhibitoren,
insbesondere von ausgewählten Chinazolinen, Chinolinen und Pyrimido-pyrimidinen, zur Behandlung nasaler Polyposis und der
chronischen Rhinosinusitis.

WO 2006/082129 A1

Verwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung
der chronischen Rhinosinusitis

12
12

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von ausgewählten EGFR Kinase Inhibitoren, insbesondere von ausgewählten Chinazolin, Chinolin und Pyrimido-pyrimidinen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung, insbesondere zur Behandlung von nasaler Polyposis, der Rhinosinusitis, insbesondere der chronischen Rhinosinusitis. Tautomere, Racemate,
10 Stereoisomere, z.B. Enantiomere oder Diastereomere, Solvate bzw. Hydrate, Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, der ausgewählten EGFR Kinase Inhibitoren sind ebenso Gegenstand der erfindungsgemäßen Verwendung.

Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis leiden an einer verringerten
15 Lebensqualität und dieses Krankheitsbild ist oft mit anderen schwerwiegenden Krankheiten wie beispielsweise Asthma, Ekzeme und Ohrenentzündungen (otitis media) verbunden. Nasale Polyposis ist in vielen Fällen die Ursache für Rhinosinusitis und chronische Rhinosinusitis. Nasale Polypen können beispielsweise durch eine allergische Rhinitis, akute und chronische Rhinitis oder durch virale oder
20 bakterielle Infektionen; durch Reizstoffe, Nebel und Dämpfe entstehen.

Überraschenderweise führen die ausgewählten EGFR Kinase Inhibitoren zu einer Verkleinerung (Abschwellen) von vergrößerten nasalen Polypen und sind somit zur Behandlung der nasalen Polyposis und/oder chronischer Rhinosinusitis sowie
25 präventiv zur Verhinderung von Rezidiven nach konventioneller Therapie, etwa operativer Polypektomie, geeignet.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen 1.a
30 bis 1.j und 1.1 bis 1.101 zum Einsatz:

(1.a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

13
13

- (1.b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (1.c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 5 (1.d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (1.e) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (1.f) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-
10 [(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.g) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.h) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
15 buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.i) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.j) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- 20 (1.1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (1.4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (1.5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (1.6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (1.7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

8/12

- (1.8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (1.10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
- (1.11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (1.13) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.14) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (1.15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (1.16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (1.17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
- 20 (1.18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
- (1.19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin,
- 25 (1.20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin,
- (1.21) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,
- 30 (1.23) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- (1.24) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-ethoxy-chinolin,

15

- (1.25) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-(pyridin-2-yl-methoxy)-phenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin,
- (1.26) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin,
- 5 (1.27) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.28) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (1.29) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 10 (1.30) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin,
- (1.31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (1.32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (1.33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (1.34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (1.35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.36) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.37) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (1.40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

16
16

- (1.42) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.43) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yl-oxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (1.44) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- (1.45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- (1.46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 10 (1.47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (1.49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (1.51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 20 (1.52) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.53) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.54) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.55) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.56) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (1.57) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.58) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,

17/12

- (1.59) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.60) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 5 (1.61) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.62) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.63) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-
- 10 chinazolin,
- (1.64) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.65) 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,
- 15 (1.66) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.67) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.68) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-
- 20 yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.69) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.70) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.71) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.72) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.73) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yl-
- 30 oxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.74) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.75) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

18
18

- (1.76) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
(1.77) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
(1.78) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-
5 7-methoxy-chinazolin,
(1.79) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
(1.80) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
10 (1.81) 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,
(1.82) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
(1.83) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
15 chinazolin,
(1.84) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
(1.85) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
20 (1.86) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
(1.87) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
(1.88) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yl-
25 oxy)-7-methoxy-chinazolin ,
(1.89) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
(1.90) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin ,
30 (1.91) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
(1.92) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin ,

19
19

- (1.93) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.94) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 5 (1.95) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.96) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (1.97) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.98) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methylcarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.99) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (1.100) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.101) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin,
- 20 oder deren Salze.

Die Verbindungen sind als solche aus dem Stand der Technik bekannt, deren Herstellung ist beispielsweise in folgenden Druckschriften beschrieben:

25 WO 96/30347; WO 97/02266; WO 97/32880, WO 99/35146; WO 00/31048; WO 00/51991, WO 00/78735; WO 01/34574; WO 01/61816; WO 01/77104; WO 02/18351; WO 02/18370, WO 02/18372; WO 02/18373; WO 02/18375, WO 02/18376; WO 02/50043; WO 03/082290; Cancer Research 2004, 64:11 (3958-3965); Am J Health-Syst Pharm 2000, 57(15), 2063-2076; Clinical Therapeutics 1999, 21(2), 309-318; WO 98/50433; und WO 95/20045.

30

In allen Ausführungsformen oder Aspekten der Erfindung sind die EGFR Kinase Inhibitoren 1.1 bis 1.101 bevorzugt, insbesondere die EGFR Kinase Inhibitoren

1.1, 1.4, 1.6, 1.8, 1.9, 1.14, 1.17, 1.19, 1.21, 1.23, 1.24, 1.27, 1.28, 1.30,
1.34, 1.35, 1.37, 1.38, 1.40, 1.42, 1.43, 1.44, 1.48, 1.52, 1.55, 1.57, 1.59,
1.60, 1.63, 1.64, 1.66, 1.67, 1.69, 1.70, 1.71, 1.72, 1.78, 1.82, 1.83, 1.84,
1.88, 1.90, 1.91, 1.94 und 1.95

5

oder deren Salze.

Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Gruppe 1 sind beispielsweise das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat,
10 Hydrophosphat, Hydromethansulfonate, Hydronitrat, Hydromaleinate, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrate, Hydrolactate, Hydrooxalate, Hydrosuccinate, Hydrobenzoate und Hydro-p-toluolsulfonate.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur
15 Vorbeugung oder/und Behandlung der chronischen Rhinosinusitis, der nasalen Polyposis sowie der chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis, vorzugsweise der chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer oder mehrerer der vorstehend genannten Verbindungen (1.a) bis (1.i) oder (1.1) bis (1.101) oder gegebenenfalls eines deren
20 physiologisch verträglichen Salze an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf. Die Verbindungen werden in einer geeigneten Arzneimittelform verabreicht, vorzugsweise in einer für die nasale Anwendung geeigneten Zubereitung, beispielsweise in Form einer Lösung, einer Suspension, eines Aerosols oder eines Pulvers. Bevorzugt ist die Monotherapie, ferner bevorzugt ist das Verfahren zur
25 Behandlung.

Unter dem Ausdruck "Vorbeugung", "Prävention" oder "vorbeugende Behandlung" ist eine Behandlung zum Zweck der Reduktion des Risikos zu verstehen, eine der genannten Indikationen zu entwickeln, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem
30 Risiko für diese Indikationen, bei bereits bestehender Vorgeschichte bzw. entsprechender Anamnese, beispielsweise bei Patienten nach bereits erfolgter konventioneller Therapie, etwa operativer Polypektomie. Statistisch nachweisbar ist der Erfolg der präventiven Behandlung durch Reduktion des Auftretens der

21
22

betreffenden Indikationen in einer entsprechenden Risikopatientenpopulation im Vergleich mit einer Risikopatientenpopulation ohne vorbeugende Behandlung.

Unter dem Ausdruck "Behandlung" ist eine therapeutische Behandlung von Patienten mit manifester, akuter oder chronischer Indikation zu verstehen, wobei einerseits die symptomatische (palliative) Behandlung zur Linderung der Krankheitssymptome und andererseits die kausale oder kurative Behandlung der Indikation mit dem Ziel, den pathologischen Zustand zu beenden, den Schweregrad des pathologischen Zustands zu vermindern oder die Progression des pathologischen Zustands zu verzögern, abhängig von der Art oder Schwere der Indikation, eingeschlossen sind.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die genannten Verbindungen in Dosierungen von 0.001-500 mg pro Anwendung, vorzugsweise bei 0.01-50 mg, insbesondere bevorzugt 0.02 bis 10 mg eingesetzt, wobei die Gabe zweckmäßigerweise 1 bis 3 mal täglich erfolgt.

Die nasale Applikation der Wirkstoffe kann beispielsweise durch Darreichung von Nasentropfen oder, unter Verwendung bekannter Dosiersysteme, in Form von Nasalspray (Lösung oder Suspension), aus wässrigen Lösungen oder Suspensionen als Aerosol oder mittels Pulver für die intranasale Deposition erfolgen.

Ein Teil der Wirkstoffe 1.a - 1.j und 1.1 - 1.101 enthält eine hydrolyseempfindliche Ester- oder Lactongruppe. Zweckmäßigerweise werden für diese Verbindungen im wesentlichen wasserfreie Darreichungs- und Applikationsformen gewählt. In diesen Fällen erfolgt die nasale Verabreichung bevorzugt als Pulver für die intranasale Deposition.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Pulverformulierungen für die nasale Applikation können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten, vorzugsweise physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Die bei Nasalpulvern zur Verwendung kommenden Hilfsstoffe sind *Träger* (die einen fein mikronisierten Wirkstoff transportieren), *Gelbildner* (die den Abtransport des

Wirkstoffs aus der Nasenhöhle verlangsamen), *Füllstoffe* (um niedrig dosierte Wirkstoffe auf ein handhabbares Volumen zu bringen) oder *Enhancer* (die die Resorption des Wirkstoffs verbessern), wobei ein Hilfsstoff auch mehrere Funktionen zugleich erfüllen kann.

5

Als *Träger* kommen beispielsweise die folgenden Hilfsstoffe, einschließlich deren Mischungen, in Frage (wobei ein Teil dieser Träger gleichzeitig eine Wirkung als Enhancer aufweist):

10 Cellulose oder deren -ester- und -etherderivate: mikrokristalline Cellulose, mikrofeine Cellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose;

15 Disaccharide wie Lactose oder Lactosemonohydrat, Saccharose, Maltose;

Stärke: Stärke-Mikropartikel, quervernetzte Stärke, (quervernetzte) Stärkederivate;

20 Oligo- und Polysaccharide wie Dextran-Mikropartikel (Sephadex®); Cyclodextrine, beispielsweise β -Cyclodextrin oder Dimethyl- β -Cyclodextrin; (quervernetztes) Polyvinylpyrrolidon; Gelatine, Chitin, Chitosan, Tragantgummi, Polyacrylate, Alginsäure, Polyethylenglycole (Mol. gewicht ca. 1000-8000 Da).

Je nach ihren Eigenschaften kommen als *Enhancer* für die jeweiligen
25 Formulierungswege beispielsweise die folgenden Hilfsstoffe, einschließlich deren Mischungen, in Frage:

Tenside: nicht-ionische, ionische und amphotere Tenside, beispielsweise Polyoxyethylene-9-laurylether, Poloxamer 407, Brij 35, Brij 96, Polysorbat 80,
30 Sojabohnen-Sterylglucosid (soybean-derived sterylglucoside);

Gallensalze bzw. -derivate, beispielsweise Na-deoxycholat, Na-glycocholat, Natrium-tauro-24,25-dihydrofusidat (Sodium-tauro-24,25-dihydrofusidate [STDHF]);

23
23

Fettsäure-Derivate, beispielsweise Ölsäure, Lauroylcarnitine, Acylcarnitin, Palmitoyl-DL-carnitine;

5 Phospholipide, beispielsweise Didecanoyl-L-alpha-phosphatidylcholin, Dimyristoyl-phosphatidylglycerol, Lysophosphatidylcholin, semisynthetische Lysophosphatidylcholin-Varianten, Dipalmitoyl-phosphatidylcholin;

Cyclodextrine und -derivate, beispielsweise α -, β - oder γ -Cyclodextrin, Dimethyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin;

10

Chitosan und -derivate, beispielsweise Poly-L-arginin-Chitosan, Hyaluronan Chitosan;

Diethylaminoethyl-Dextran, Glycyrrhetinic acid, EDTA, Hyaluronsäureester.

15

Als spezielle Hilfsstoffe kommen in Frage:

Mucolytika, beispielsweise N-Acetylcystein oder Ambroxol, zur Herabsetzung der Viskosität des Mucus, wodurch die Diffusion und Resorption des Wirkstoffs verbessert werden können (beschrieben in WO 04078211);

20

Weitere, in Frage kommende Hilfsstoffe sind:

humanes Serum Albumin, Polyalkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol, Xylit), Trehalose, Aminosäuren, Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Casein, Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander.

25

Die für die nasale Deposition geeigneten Partikelgrößen des Wirkstoffs sowie gegebenenfalls verwendeter Hilfsstoffe sind im Stand der Technik beschrieben, ebenso geeignete Techniken zur Einstellung entsprechender Partikelgrößenverteilungen, etwa durch Vermahlung, Mikronisierung oder durch Sprühtrocknung. Nur
30 exemplarisch seien in diesem Zusammenhang folgende Dokumente genannt: EP 1124544; US 2005019411; EP 1 036 562; WO 95/05805; Farmacopea Europea, III Edition 1997, Paragraph 2.9.18., Seite 143. Angaben zu Partikelgrößen oder Partikelgrößenverteilungen beziehen sich, sofern nichts anderes angegeben ist, immer auf den aerodynamischen Durchmesser, bestimmt für Partikelgrößen kleiner

oder gleich 10 μm mittels Kaskadenimpaktor, für Partikelgrößen größer 10 μm mittels Laserbeugung. Beide Bestimmungsmethoden sind im Stand der Technik beschrieben. Für die nasale Deposition geeignete Partikelgrößen (aerodynamischer Durchmesser) liegen im Bereich zwischen etwa 10 und 200 μm . Bei Partikelgrößen unterhalb 10 μm , insbesondere unterhalb etwa 5 μm , werden die Teilchen inhalierbar und gelangen in die Lunge.

In geeigneten Nasal-Pulvern besitzen die Hilfsstoffe eine durchschnittliche Partikelgröße von bis zu 350 μm , vorzugsweise zwischen 10 und 150 μm , besonders bevorzugt zwischen 15 und 80 μm . Der Wirkstoff wird mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 0,1 bis 200 μm , vorzugsweise 5 bis 25 μm , besonders bevorzugt 10 bis 25 μm , dem Hilfsstoff beigemischt. Wirkstoff mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 0,1 bis 5 μm wird mit einem Träger, der ein für die nasale Deposition geeignetes Partikelgrößenspektrum aufweist, formuliert. Wirkstoff mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 5 bis 10 μm wird vorzugsweise, jedoch nicht zwingend, mit einem Träger, der ein für die nasale Deposition geeignetes Partikelgrößenspektrum aufweist, formuliert. Die Pulver können z.B. aus Kapseln mit geeigneten, im Stand der Technik beschriebenen Inhalatoren appliziert werden.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Aerosole können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Aerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Aerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (Surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur

Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Erfolgt die nasale Applikation des erfindungsgemäßen Wirkstoffs oder der
5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Lösungen oder Suspensionen
kommen als Lösungs- oder Suspendiermittel wässrige, ölige oder alkoholische,
beispielsweise ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann
ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol.
Ebenso können sterile wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch
10 annehmbaren Salze zum Einsatz kommen. Des weiteren kommen Lösungen oder
Suspensionen der Wirkstoffe in wässrigem Propylenglykol, in Sesam- oder Erdnussöl
in Betracht. Wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert
und der flüssige Verdünner beispielsweise mit genügend Salz oder Glucose
isotonisch gemacht werden. Abhängig vom Stabilitätsoptimum und der
15 Verträglichkeit können die den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthaltenden
Lösungen oder Suspensionen mit geeigneten physiologisch verträglichen Säuren
oder Basen auf einen pH-Wert von 2 bis 9, bevorzugt von 2 bis 7, insbesondere 2 bis
5 eingestellt werden. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt
aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für
20 besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders
geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure,
Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure
und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind
25 Salzsäure, Schwefelsäure. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure,
Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische
der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die
neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als
Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder
30 Ascorbinsäure. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid,
Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und
Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen 1 und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf, insbesondere können sie zur Behandlung der nasalen Polyposis, der Rhinosinusitis, vorzugsweise der chronischen Rhinosinusitis oder der chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis eingesetzt werden.

5

Beispielsweise wurden die Verbindungen

1.a, 1.b, 1.c, 1.d, 1.e, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.27, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33, 1.34 und 1.94.

10 als nasale Formulierungen für eine topische Applikation zubereitet.

Beispiele für Formulierungen

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne den Gegenstand der Erfindung zu beschränken. Beispiele für pharmazeutische Darreichungsformen von Verbindungen der Gruppe 1 können auch dem Stand der Technik entnommen werden, beispielsweise den vorstehend genannten Druckschriften.

15

20

Die in den Beispielen 1 bis 5 und 7 beschriebenen Formulierungen enthalten einen beliebigen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe 1. Die Formulierung des Beispiels 6 enthält einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe 1, der keine hydrolyseempfindliche Gruppe, etwa eine Ester- oder Lactongruppe, besitzt.

A) Pulver für die intranasale Applikation:

25

Beispiel 1:

Bestandteile	µg pro Kapsel
Wirkstoff	150
Lactose	12300
Total	12450

Beispiel 2:

Bestandteile	µg pro Kapsel
Wirkstoff	1500
Lactose	12200

Total	13700
--------------	--------------

Beispiel 3:

Bestandteile	µg pro Kapsel
Wirkstoff	5000
Lactose	15000
Total	20000

Beispiel 4:

Bestandteile	µg pro Kapsel
Wirkstoff	7500
Lactose	20000
Total	27500

5

Beispiel 5:

Bestandteile	µg pro Kapsel
Wirkstoff	7500
Total	7500

Allgemeine Angaben zu den Beispielen 1 bis 5:

- Der Wirkstoff und der gegebenenfalls vorhanden Hilfsstoff (Lactosemonohydrat) werden, sofern erforderlich, jeweils mittels konventioneller Techniken mikronisiert, gegebenenfalls sphäronisiert und gesiebt, und gegebenenfalls anschließend im gewünschten Mengenverhältnis gemischt. Für den Wirkstoff wird eine zwischen 5 und 200 µm liegende durchschnittliche Partikelgröße (aerodynamischer Durchmesser) eingestellt, beispielsweise im Bereich zwischen 10 bis 25 µm, die durchschnittliche Partikelgröße des Hilfsstoffs wird zweckmäßigerweise im Bereich 10 bis 350 µm gewählt, beispielsweise zwischen 15 bis 80 µm.

B) Lösungen für die intranasale Applikation:**Beispiel 6**

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

28
28

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	1.0 mg (bezogen auf die freie Base)
	Natriumchlorid	q.s. zur Isotonisierung
5	Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
	Dinatriumedetat	0.05 mg
	Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

- 10 Der Wirkstoff in Form eines physiologisch verträglichen Salzes und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel 7

- 15 Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff
-

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	1.0 mg (bezogen auf die freie Base)
	Sesamöl ad	0.1 ml

20

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird in Sesamöl gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Patentansprüche

5 1. Verwendung von Verbindungen 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen 1.a bis 1.j und 1.1 bis 1.101

- (1.a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (1.b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (1.c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (1.d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (1.e) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (1.f) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (1.g) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.h) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (1.i) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.j) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-dimethylamino-cyclohexyl]amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (1.1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (1.2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30
30

- (1.4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (1.5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (1.6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (1.7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (1.9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 15 (1.11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.13) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (1.14) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (1.15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 25 (1.16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (1.17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (1.18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 30 (1.19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (1.20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

B1
21

- (1.21) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
(1.22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,
(1.23) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
5 (1.24) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin,
(1.25) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-(pyridin-2-yl-methoxy)-phenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin,
10 (1.26) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin,
(1.27) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin,
(1.28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
15 (1.29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
(1.30) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin,
20 (1.31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
(1.32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
(1.33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
25 (1.34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
(1.35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
30 (1.36) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
(1.37) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

37
32

- (1.38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (1.40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 1 (1.42) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-
- 0 chinazolin,
- (1.43) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetyl-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.44) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 15 (1.45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- (1.46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (1.48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (1.49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetyl-amino-ethoxy)-chinazolin,
- (1.51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methan-sulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (1.52) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (1.53) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.54) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

3/3
33

- (1.55) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.56) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (1.57) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.58) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 1 (1.59) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 10 (1.60) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.61) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (1.62) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.63) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.64) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (1.65) 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,
- (1.66) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.67) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.68) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.69) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (1.70) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.71) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

34
34

- (1.72) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (1.73) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (1.74) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.75) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 1 (1.76) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 0 (1.77) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.78) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.79) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (1.80) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.81) 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,
- 20 (1.82) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.83) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.84) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.85) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.86) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (1.87) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.88) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin ,

3/8
35

- (1.89) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (1.90) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin ,
- 5 (1.91) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.92) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin ,
- 1 (1.93) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (1.94) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (1.95) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (1.96) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.97) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.98) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methylcarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (1.99) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-dimethylaminoacetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (1.100) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(dimethylamino)carbonylmethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (1.101) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze, zur Herstellung eines Medikamentes zur Vorbeugung oder Behandlung einer Indikation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus chronischer Rhinosinusitis, nasaler Polyposis und der chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis.

30

2. Verwendung einer der Verbindungen 1.1, 1.4, 1.6, 1.8, 1.9, 1.14, 1.17, 1.19, 1.21, 1.23, 1.24, 1.27, 1.28, 1.30, 1.34, 1.35, 1.37, 1.38, 1.40, 1.42, 1.43,

1.44, 1.48, 1.52, 1.55, 1.57, 1.59, 1.60, 1.63, 1.64, 1.66, 1.67, 1.69, 1.70,
1.71, 1.72, 1.78, 1.82, 1.83, 1.84, 1.88, 1.90, 1.91, 1.94 und 1.95, deren
Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze, gemäß Anspruch 1.

5 3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
die Indikation chronische Rhinosinusitis ist.

1 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
die Indikation nasale Polyposis ist.

0 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
die Indikation chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis ist.

1 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es
15 sich um ein Medikament zur Vorbeugung handelt.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es
sich um ein Medikament zur Behandlung handelt.

20 8. Verwendung eine der in Anspruch 1 oder 2 genannten Verbindungen zur
Herstellung eines Medikamentes, um vergrößerte nasale Polypen zu verkleinern.

9. Verwendung einer der in Anspruch 1 oder 2 genannten Verbindungen zur
Herstellung eines Arzneimittels für die nasale Anwendung.

25 10. Arzneimittel in Form eines Pulvers für die nasale Applikation enthaltend
mindestens eine der in Anspruch 1 genannten Verbindungen mit einer mittleren
Partikelgröße im Bereich zwischen etwa 0,1 und 200 μm und optional einen oder
mehrere Hilfsstoffe.

30 11. Arzneimittel für die nasale Applikation in Form einer Suspension enthaltend
mindestens eine der in Anspruch 1 genannten Verbindungen, ein Suspensionmittel
und optional einen oder mehrere Hilfsstoffe.

12. Arzneimittel für die nasale Applikation in Form einer Lösung enthaltend mindestens eine der in Anspruch 1 genannten Verbindungen, mindestens ein Lösungsmittel und optional einen oder mehrere Hilfsstoffe.

- 5 13. Verfahren zur Vorbeugung oder Behandlung einer Indikation ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus chronischer Rhinosinusitis, nasaler Polyposis und der chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer oder mehrerer der in Anspruch 1 oder 2 genannten
1 Verbindungen oder eines deren physiologisch verträglichen Salze an einen
0 Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Indikation chronische Rhinosinusitis ist.

- 15 15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Indikation nasale Polyposis ist.

16. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Indikation chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis ist.

20 17. Verfahren zur Verkleinerung vergrößerter Nasenpolypen umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer oder mehrerer der in Anspruch 1 oder 2 genannten Verbindungen oder eines deren physiologisch verträglichen Salze an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

Uso de inhibidores de tirosina quinasa para el tratamiento de
rinosinusitis crónica

Es objeto de la presente invención el uso de inhibidores de EGFR quinasa seleccionados, en especial de quinazolinas, quinolinas y pirimido-pirimidinas seleccionadas, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento, en especial para el tratamiento de poliposis nasal, rinosinusitis, en especial de rinosinusitis crónica. Los tautómeros, racematos, estereoisómeros, por ejemplo enantiómeros o diastereoisómeros, solvatos o hidratos, sales, en especial sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas de los inhibidores de la EGFR quinasa seleccionados también son objeto del uso según la invención.

Los pacientes con una rinosinusitis crónica padecen de una calidad de vida reducida y esta sintomatología está ligada frecuentemente con otras enfermedades graves tales como, por ejemplo, asma, eczemas y otitis (otitis media). La poliposis nasal es, en muchos casos, la causa de rinosinusitis y rinosinusitis crónica. Los pólipos nasales puede generarse, por ejemplo, por una rinitis alérgica, rinitis agua y crónica o por infecciones virales o bacterianas; por sustancias irritantes, rocíos y vapores.

Sorprendentemente, los inhibidores de EGFR quinasa seleccionados llevan a una disminución (deshinchazón) de pólipos nasales engrosados y, así, son apropiados para el tratamiento de poliposis nasal y/o rinosinusitis crónica, así como preventivamente para impedir recidivas después de una terapia convencional, como una polipectomía quirúrgica.

Para el uso según la invención se emplean, por ejemplo, los siguientes compuestos 1 seleccionados del grupo compuesto por los compuestos 1.a a 1.j y 1.1 a 1.101:

- (1.a) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- (1.b) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 30 (1.c) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- (1.d) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 35 (1.e) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

- 389
39
- (1.f) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 5 (1.g) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.h) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-({4-[bis-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.i) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((S)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 (1.j) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(4-dimetilamino-ciclohexil)amino]-pirimido[5,4-d]pirimidin,
- (1.k) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 (1.l) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.m) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.n) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 20 (1.o) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.p) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxil]-quinazolina,
- (1.q) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 25 (1.r) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxil]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.s) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 30 (1.10) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (1.11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 35

- 40
43
- (1.13) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.14) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 5 (1.15) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- (1.16) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- (1.17) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 10 (1.18) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (1.19) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 15 (1.20) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.21) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.22) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinil-carbonil)amino]-quinazolina,
- 20 (1.23) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,
- (1.24) 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-etoxi-quinolina,
- (1.25) 3-ciano-4-[(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)-fenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-etoxi-quinolina,
- 25 (1.26) 4-{{3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil}amino)-6-(5-{{(2-metansulfonil-etil)amino}metil}-furan-2-il)quinazolina,
- (1.27) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.28) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 30 (1.29) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.30) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-quinazolina,
- 35 (1.31) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-

- metoxi-quinazolina,
- (1.32) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.33) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.34) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.35) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.36) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.37) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.38) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.39) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.40) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.41) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.42) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.43) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.44) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- (1.45) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina,
- (1.46) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.47) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.48) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.49) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

- 42
W
- (1.50) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,
- (1.51) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metan-sulfonilamino-etoxi)-quinazolina,
- 5 (1.52) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.53) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.54) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 10 (1.55) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.56) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 15 (1.57) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.58) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- (1.59) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 20 (1.60) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.61) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (1.62) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.63) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.64) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 30 (1.65) 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,
- (1.66) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.67) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 35

- 43
43
- (1.68) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.69) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.70) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 5 (1.71) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.72) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.73) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 10 (1.74) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.75) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 15 (1.76) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.77) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.78) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 20 (1.79) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.80) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.81) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (1.82) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.83) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.84) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 30 (1.85) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.86) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 35 (1.87) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-

24
44

- iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.88) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.89) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.90) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.91) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.92) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.93) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.94) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.95) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.96) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.97) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.98) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metilcarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.99) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-dimetilaminoacetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.100) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(dimetilamino)carbonilmetil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.101) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-quinazolina,
- o sus sales.

Los compuestos se conocen como tales del estado de la técnica, su preparación se describe, por ejemplo, en los siguientes impresos:

WO 96/30347; WO 97/02266; WO 97/32880; WO 99/35146; WO 00/31048; WO 00/51991; WO 00/78735; WO 01/34574; WO 01/61816; WO 01/77104; WO 02/18351; WO 02/18370; WO 02/18372; WO 02/18373; WO 02/18375; WO 02/18376; WO

DS en USPTO

102 452

02/50043; WO 03/082290; Cancer Research 2004, 64:11 (3958-3965); Am J Health-Syst Pharm 2000, 57(15), 2063-2076; Clinical Therapeutics 1999, 21(2), 309-318; WO 98/50433; y WO 95/20045.

En todas las formas de realización o aspectos de la invención, se prefieren los inhibidores de la EGFR quinasa 1.1 a 1.101, en especial los inhibidores de EGFR quinasa

1.1, 1.4, 1.6, 1.8, 1.9, 1.14, 1.17, 1.19, 1.21, 1.23, 1.24, 1.27, 1.28, 1.30, 1.34,
1.35, 1.37, 1.38, 1.40, 1.42, 1.43, 1.44, 1.48, 1.52, 1.55, 1.57, 1.59, 1.60, 1.63,
1.64, 1.66, 1.67, 1.69, 1.70, 1.71, 1.72, 1.78, 1.82, 1.83, 1.84, 1.88, 1.90, 1.91,
1.94 y 1.95
o sus sales.

Salas por adición de ácidos fisiológicamente tolerables de los compuestos del grupo 1 son, por ejemplo, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleinato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrolactato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de rinosinusitis crónica, poliposis nasal, así como rinosinusitis crónica con poliposis nasal, preferentemente rinosinusitis crónica con poliposis nasal, que comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o varios de los compuestos (1.a) a (1.i) o (1.1) a (1.101) antes mencionados o eventualmente una de sus sales fisiológicamente tolerables a un paciente que requiere de un tratamiento de este tipo. Los compuestos se administran en una forma farmacéutica apropiada, preferentemente en una preparación apropiada para la aplicación nasal, por ejemplo en forma de una disolución, una suspensión, un aerosol o un polvo. Se prefiere la monoterapia, también se prefiere el procedimiento para el tratamiento.

Por "profilaxis", "prevención" o "tratamiento preventivo" se entiende un tratamiento a los fines de la reducción del riesgo de desarrollar una de las indicaciones mencionadas, en especial en pacientes con mayor riesgo de padecer de estas indicaciones, en caso de una historia clínica ya existente o correspondiente anamnesis, por ejemplo en pacientes después de una terapia convencional ya realizada, como una polipsectomía quirúrgica. Se puede comprobar estadísticamente el éxito del tratamiento preventivo por reducción de la presencia de las indicaciones en cuestión en una población de pacientes de riesgo pertinente en comparación con una población de pacientes de riesgo sin tratamiento preventivo.

Por "tratamiento" se entiende un tratamiento terapéutico de pacientes con indicación manifiesta, aguda o crónica, incluyendo, por un lado, el tratamiento sintomático (paliativo) para atenuar los síntomas de la enfermedad y, por otro, el tratamiento causal o curativo de la indicación, con el fin de terminar con el estado patológico, reducir el grado de gravedad del estado patológico o retardar la progresión del estado patológico, en función del tipo o la gravedad de la indicación.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, se emplean los compuestos mencionados en dosis de 0,001-500 mg por aplicación, con preferencia 0,01-50 mg, con preferencia especial 0,02 a 10 mg, y la administración se realiza convenientemente 1 a 3 veces por día.

La aplicación nasal de los principios activos puede llevarse a cabo, por ejemplo, por administración de gotas nasales o, si se utilizan sistemas de dosificación conocidos, en forma de spray nasal (disolución o suspensión), de disoluciones o suspensiones acuosas como aerosol o por medio de polvos para la deposición intranasal.

Una parte de los principios activos 1.a - 1.j y 1.1 - 1.101 contiene un grupo éster o lactona sensible a la hidrólisis. Convenientemente, para estos compuestos se seleccionan formas de administración y aplicación esencialmente anhidras. En estos casos, la administración nasal se realiza preferentemente como polvo para la deposición intranasal.

Las formulaciones en polvo que se pueden aplicar en el marco del uso según la invención para la aplicación nasal pueden contener el principio activo o la combinación de principios activos ya sea en forma individual o en mezcla con excipientes apropiados, con preferencia fisiológicamente inocuos.

Los excipientes que se usan para polvos nasales son *portadores* (que transportan un principio activo fino micronizado), *formadores de gel* (que enlentecen el transporte del principio activo de la cavidad nasal), *rellenos* (para llevar principios activos en bajas dosis a un volumen manipulable) o *mejoradores* (que mejoran la resorción del principio activo), en donde un excipiente también puede cumplir varias funciones al mismo tiempo.

Como *portadores* se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes excipientes, incluyendo sus mezclas (una parte de estos portadores presenta, al mismo tiempo, un efecto como mejorador):

Celulosa o sus derivados de éster y éter: celulosa microcristalina, celulosa microfina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica;

disacáridos tales como lactosa o lactosa monohidrato, sacarosa, maltosa; almidón: micropartículas de almidón, almidón reticulado, derivados de almidón (reticulados);

5 oligo- y polisacáridos como micropartículas de dextrano (Sefadex®); ciclodextrina, por ejemplo β -ciclodextrina o dimetil- β -ciclodextrina; polivinilpirolidona (reticulada); gelatina, quitina, quitosano, goma tragacanto, poliacrilatos, ácido alginico, polietilenglicoles (peso molecular aprox. 1000-8000 Da).

De acuerdo con sus propiedades, se tienen en cuenta como *mejoradores* para cada una de las rutas de formulación, por ejemplo, los siguientes excipientes, incluyendo sus mezclas:

10 tensioactivos: tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos y anfotéricos, por ejemplo polioxietilen-9-lauriléter, poloxámero 407, Brij 35, Brij 96, polisorbato 80, esterilglucósido derivados de porotos de soja;

15 sales o derivados, por ejemplo desoxicolato de sodio, glicocolato de sodio, tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio (tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio [STDHF]);

derivados de ácidos grasos, por ejemplo ácido oleico, lauroilcarnitina, acilcarnitina, palmitoil-DL-carnitina;

20 fosfolípidos, por ejemplo didecanoil-L-alfa-fosfatidilcolina, dimiristoil-fosfatidilglicerol, lisofosfatidilcolina, variantes semisintéticas de lisofosfatidilcolina, di-palmitoil-fosfatidilcolina;

ciclodextrina y sus derivados, por ejemplo α -, β - o γ -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina;

quitosano y sus derivados, por ejemplo poli-L-arginin-quitosano, hialuronano quitosano;

25 dietilaminoetil-dextrano, ácido glicirretínico, EDTA, éster de ácido hialurónico.

Como excipientes especiales se tienen en cuenta:

mucolíticos, por ejemplo N-acetilcisteína o ambroxol, para reducir la viscosidad del moco, con lo cual se pueden mejorar la difusión y la resorción del principio activo (descritos en el documento WO 04078211);

30 Otros excipientes que se tienen en cuenta son:

albúmina de suero humano, polialcoholes (por ejemplo, manitol, sorbitol, xilita), trehalosa, aminoácidos, monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), caseína, sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí.

35 Los tamaños de partículas del principio activo apropiados para la deposición

nasal, así como eventualmente excipientes utilizados están descritos en el estado de la técnica, asimismo técnicas apropiadas para ajustar las correspondientes distribuciones de los tamaños de partículas, por ejemplo por trituration, micronización o secado por rocío. Sólo a título ilustrativo se mencionan en este contexto los siguientes documentos: EP 1124544; US 2005019411; EP 1 036 562; WO 95/05805; Farmacopea Europea, III edición 1997, punto 2.9.18., página 143. Los datos respecto de los tamaños de partículas o distribuciones de los tamaños de partículas siempre se refieren, siempre que no se indique otra cosa, al diámetro aerodinámico, determinado para tamaños de partículas menores o iguales a 10 μm por medio de un impactor en cascada, para tamaños de partículas mayores que 10 μm , por medio de difracción de rayos láser. Ambos métodos de determinación se describen en el estado de la técnica. Los tamaños de partículas apropiados para la deposición nasal (diámetro aerodinámico) están comprendidos en el intervalo entre aproximadamente 10 y 200 μm . En caso de tamaños de partículas por debajo de 10 μm , en especial por debajo de aproximadamente 5 μm , las partículas se vuelven inhalables y llegan al pulmón.

En polvos nasales apropiados, los excipientes poseen un tamaño de partícula promedio de hasta 350 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm , con preferencia especial entre 15 y 80 μm . El principio activo se agrega con un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 200 μm , con preferencia de 5 a 25 μm , con preferencia especial de 10 a 25 μm , al excipiente. El principio activo con un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 5 μm se formula con un portador que presenta un espectro de tamaño de partícula apropiado para la deposición nasal. El principio activo con un tamaño de partícula promedio de 5 de 10 μm se formula preferente, pero no obligatoriamente, con un portador que presenta un espectro de tamaño de partícula apropiado para la deposición nasal. Los polvos pueden ser aplicados, por ejemplo, en cápsulas con inhaladores adecuados descritos en el estado de la técnica.

Los aerosoles con contenido de gas propelente aplicables en el marco del uso según la invención pueden contener el principio activo o la combinación de principios activos en el gas propelente en forma disuelta o dispersa. Los gases propelentes aplicables para preparar los aerosoles para inhalación según la invención son conocidos del estado de la técnica. Gases propelentes apropiados son seleccionados del grupo compuesto por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como, con preferencia, derivados clorados y fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes previamente mencionados pueden ser utilizados aquí solos o en mezclas de ellos. Los

gases propelentes de especial preferencia son derivados alcanicos fluorados seleccionados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y sus mezclas.

Además, los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente según la invención pueden contener otros componentes tales como co-disolventes, estabilizantes, agentes tensioactivos, antioxidantes, lubricantes, así como agentes para regular el valor del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Si la aplicación nasal del principio activo o la combinación de principios activos según la invención se realiza en forma de disoluciones o suspensiones sin gas propelente, se tienen en cuenta como medios de disolución o suspensión disoluciones acuosas, oleosas o alcohólicas, por ejemplo disoluciones etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. Asimismo, pueden emplearse disoluciones acuosas estériles de las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Además, se tienen en cuenta disoluciones o suspensiones de los principios activos en propilenglicol acuoso, en aceite de sésamo o de maní. Las disoluciones deberán tamponarse en caso necesario de manera apropiada y el diluyente líquido se deberá volver isotónico, por ejemplo, con suficiente sal o glucosa. En función de la estabilidad óptima y la tolerancia, las disoluciones o suspensiones que contienen el principio activo o la combinación de principios activos se pueden regular con sales o bases apropiadas, fisiológicamente tolerables, a un valor pH de 2 a 9, con preferencia de 2 a 7, en especial de 2 a 5. Para regular este valor pH se pueden usar ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente también se pueden utilizar mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo, como saborizantes o antioxidantes, tales como por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, arginina, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Como recién se mencionó al comienzo, los compuestos 1 y sus sales presen-

tan valiosas propiedades, en especial se pueden emplear para el tratamiento de poliposis nasal, rinosinusitis, con preferencia rinosinusitis crónica o rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

A modo de ejemplo, se prepararon los compuestos

5 1.a, 1.b, 1.c, 1.d, 1.e, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.27, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33, 1.34 y 1.94,

como formulaciones nasales para la aplicación tópica.

Ejemplos para formulaciones

10 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, sin limitar el objeto de ella. Ejemplos para formas de administración farmacéuticas de los compuestos del grupo 1 también se pueden extraer del estado de la técnica, por ejemplo de los documentos antes mencionados.

15 Las formulaciones descritas en los Ejemplos 1 a 5 y 7 contienen cualquier principio activo del grupo 1. La formulación del Ejemplo 6 contiene un principio activo seleccionado del grupo 1, que no posee ningún grupo sensible a hidrólisis, como un grupo éster o lactona.

A) Polvo para la aplicación intranasal:

20 Ejemplo 1

Componentes	µg por cápsula
Principio activo	150
Lactosa	12300
Total	12450

Ejemplo 2:

Componentes	µg por cápsula
Principio activo	1500
Lactosa	12200
Total	13700

Ejemplo 3:

Componentes	µg por cápsula
Principio activo	5000
Lactosa	15000
Total	20000

Ejemplo 4:

Componentes	µg por cápsula
Principio activo	7500
Lactosa	20000
Total	27500

5 Ejemplo 5:

Componentes	µg por cápsula
Principio activo	7500
Total	7500

Datos generales respecto de los Ejemplos 1 a 5:

El principio activo y el excipiente eventualmente presente (lactosa monohidrato) se micronizan, siempre que sea necesario, por medio de técnicas convencionales, eventualmente se esferonizan y se tamizan, y luego eventualmente se mezclan en la relación deseada de cantidades. Para el principio activo se regula un tamaño de partícula promedio comprendida entre 5 y 200 µm (diámetro aerodinámico), por ejemplo en el intervalo entre 10 y 25 µm, el tamaño de partícula promedio del excipiente se selecciona convenientemente en el intervalo de 10 a 350 µm, por ejemplo de 15 a 80 µm.

15

B) Disoluciones para la aplicación intranasal:Ejemplo 6

Spray nasal con 1 mg de principio activo

20

Composición:

principio activo	1.0 mg (respecto de la base libre)
cloruro de sodio	c.s. para isotonicidad
cloruro de benzalconio	0.025 mg
edetato disódico	0.05 mg

REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos 1 seleccionados del grupo que consiste en los compues-
 5 tos 1.a a 1.j y 1.1 a 1.101
- (1.a) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-
 carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- (1.b) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-
 [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 10 (1.c) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-
 6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- (1.d) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-
 6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- (1.e) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-
 15 [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- (1.f) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-
 [(etoxicarbonil)metil]amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-
 quinazolina,
- (1.g) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 20 ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.h) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-bis-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-
 1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.i) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((S)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-
 oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 25 (1.j) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-dimetilamino-ciclohexil]amino]- = (1) de OI
 pirimido[5,4-d]pirimidina, resumen y pg 1.
- (1.1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-
 7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-
 amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 30 (1.3) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-
 il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.4) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopentiloxi-quinazolina,
- 35 (1.5) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-

89/54

- buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.6) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- (1.7) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 5 (1.8) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.9) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 (1.10) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (1.11) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.12) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 (1.13) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- (1.14) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 20 (1.15) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- (1.16) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
- (1.17) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 25 (1.18) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- (1.19) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 30 (1.20) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.21) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.22) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinil-carbonil)amino]-quinazolina,
- 35 (1.23) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,

= 2/ de 02
Resumen 988A.

- (1.24) 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina,
- (1.25) 3-ciano-4-[(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)-fenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina,
- 5 (1.26) 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-(metansulfonil-etil)amino]metil]-furan-2-il)quinazolina, = (3) de D₂
Resumen y p. 1
- (1.27) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.28) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 10 (1.29) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.30) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina,
- 15 (1.31) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.32) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- (1.33) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 20 (1.34) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.35) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (1.36) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.37) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.38) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 30 (1.39) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.40) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 35 (1.41) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-

- metoxi-quinazolina,
- (1.42) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.43) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 5 (1.44) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- (1.45) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina,
- (1.46) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 10 (1.47) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.48) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.49) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 15 (1.50) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,
- (1.51) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina,
- 20 (1.52) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.53) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.54) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (1.55) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.56) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 30 (1.57) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.58) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- (1.59) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 35

- sf
8x
- (1.60) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.61) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 5 (1.62) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.63) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.64) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 10 (1.65) 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,
- (1.66) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.67) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 15 (1.68) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.69) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.70) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 20 (1.71) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.72) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- (1.73) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (1.74) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.75) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 30 (1.76) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.77) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.78) 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 35 (1.79) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-

88
88

- piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.80) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.81) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 5 (1.82) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.83) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.84) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 10 (1.85) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.86) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 15 (1.87) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (1.88) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.89) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 20 (1.90) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.91) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (1.92) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.93) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (1.94) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 30 (1.95) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (1.96) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 35 (1.97) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-

8. Uso de uno de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para reducir pólipos nasales engrosados.

5 9. Uso de uno de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para la aplicación nasal.

10 10. Medicamento en forma de un polvo para la aplicación nasal que contiene al menos uno de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 ó 2 con un tamaño de partícula promedio comprendido en el intervalo entre aproximadamente 0,1 y 200 μm y opcionalmente uno o varios excipientes.

15 11. Medicamento para la aplicación nasal en forma de una suspensión que contiene al menos uno de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 ó 2, un agente de suspensión y opcionalmente uno o varios excipientes.

12. Medicamento para la aplicación nasal en forma de una disolución que contiene al menos uno de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 ó 2, al menos un disolvente y opcionalmente uno o varios excipientes.

20 13. Procedimiento para la prevención o el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo compuesto por rinosinusitis crónica, poliposis nasal y rinosinusitis crónica con poliposis nasal, que comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o varios de los compuestos mencionados en la reivindicación 1 ó 2 o una de sus sales fisiológicamente tolerables a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

25

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la indicación es rinosinusitis crónica.

30 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la indicación es poliposis nasal.

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la indicación es rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

35 17. Procedimiento para reducir pólipos nasales engrosados, que comprende la

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/517 A61P11/00

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)
A61K

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/149062 A1 (JUNG BIRGIT ET AL) 7 August 2003 (2003-08-07) page 7, paragraph 213 page 8, paragraph 222	1,2,6,7, 9-14
X	WO 02/18376 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; JU) 7 March 2002 (2002-03-07) page 10, line 28 - line 30 page 19, line 5 - line 6 page 19, line 20	1,2,4, 6-15,17
P,X	WO 2005/011701 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 10 February 2005 (2005-02-10) page 1 - page 2 Seite 3, erster Absatz Seite 6, zweiter Absatz	1,2,6,7, 9-14
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

9 May 2006

Date of mailing of the international search report

18/05/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baurand, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/050215

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/041973 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 12 May 2005 (2005-05-12) page 1, line 1 - page 5, line 20 page 5, line 29 - line 30	1,2,6,7, 9-14
X	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application page 22 - page 23 page 36, line 9 page 36, line 26 page 37, line 12 - line 15	1,2,4, 6-15,17

66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/050215

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003149062	A1	07-08-2003	AU 2003206785 A1	02-09-2003
			CA 2472293 A1	14-08-2003
			DE 10204462 A1	07-08-2003
			WO 03066060 A2	14-08-2003
			EP 1474149 A2	10-11-2004
			JP 2005525328 T	25-08-2005
WO 0218376	A	07-03-2002	AT 299143 T	15-07-2005
			AU 9548201 A	13-03-2002
			CA 2417907 A1	30-01-2003
			DE 10042062 A1	07-03-2002
			EP 1315720 A1	04-06-2003
			ES 2244663 T3	16-12-2005
			JP 2004507538 T	11-03-2004
			MX PA03001377 A	03-06-2004
WO 2005011701	A	10-02-2005	CA 2533752 A1	10-02-2005
			DE 10334226 A1	17-02-2005
			EP 1651228 A1	03-05-2006
WO 2005041973	A	12-05-2005	DE 10350717 A1	02-06-2005
WO 03082290	A	09-10-2003	AU 2003226705 A1	13-10-2003
			BR 0308902 A	04-01-2005
			CA 2476008 A1	09-10-2003
			CN 1642552 A	20-07-2005
			EP 1492536 A1	05-01-2005
			HR 20040898 A2	31-10-2005
			JP 2005529090 T	29-09-2005
			MX PA04009536 A	25-01-2005



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

20
69

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

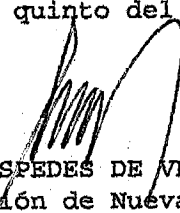
REFERENCIA	Radicación No.	7 79189
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/050215
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12520

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 05 OCT. 2007