

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA048914

Organización
Digitalización

OK2

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-81877

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

HETEROCICLOS BICICLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS
COMPUESTOS, SU UTILIZACION Y PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081877- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:14:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
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: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Frank HIMMELSBACH**Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania3. **Ralf LOTZ**Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania2. **Birgit JUNG**Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania4. **Markus OSTERMEIER**Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/051141Fecha: 30 de enero de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/095847 A1Fecha: 14 de agosto de 2008

6

Título (54)**HETEROCICLOS BICÍCLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS,
SU UTILIZACIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 239/094

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
EP

(32) Fecha

06 de febrero de 2007
17 de octubre de 2007

(31) Número de Solicitud

07101785.9
07118700.9

9

Comprobante de pago No.: 09-53,090**Fecha:** 21 de julio de 2009

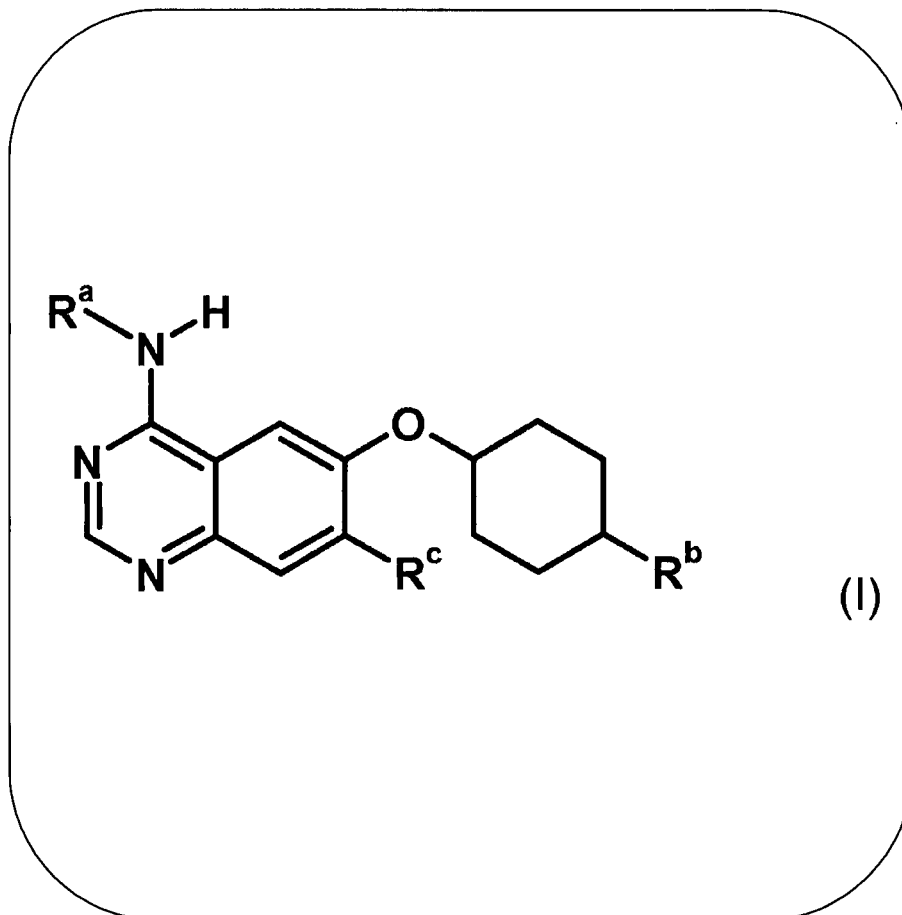
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ 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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZFIRMA: Luz Clemencia Solé Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/095847 A1

Descripción:

Páginas 93 en el idioma original

Páginas 75 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

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

C E R T I F I C A

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.

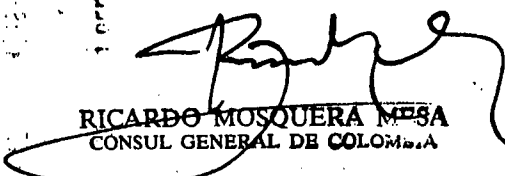
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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.

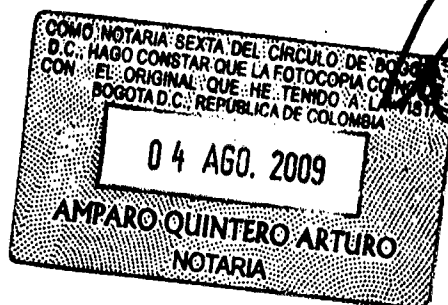
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

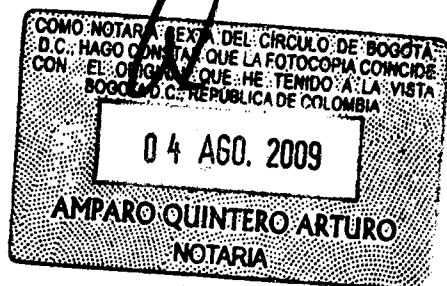


Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOE H RUN 62L INCELA...



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Hoy ENE - 24 A 11:44
DEE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

LUZ ARRIVADA...
1-04-5133-0207
Resolución No. 509 Ministerio

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, renounce, and ratify the acts done by representation.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppq.

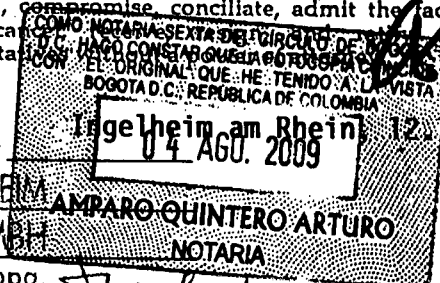
ppq.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

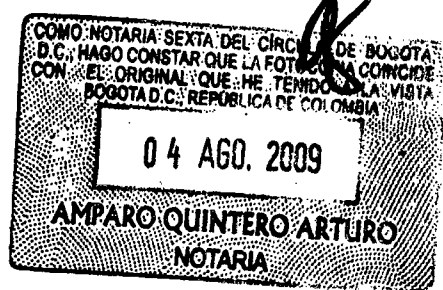


LEGALIZACION

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 (1) 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.

UR. Nr. 2659 / 95 V

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,

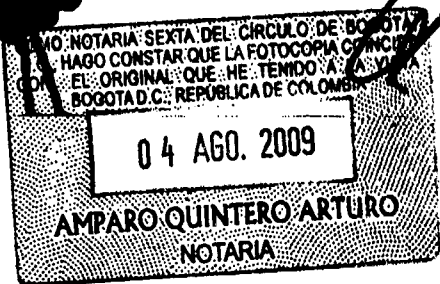
- mir bekannt -

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 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - 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. 26.7.1957

BGBI. I S. 861

DM 20,-

13. DEZ. 1995

Mainz, den



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tüttenberg

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:)

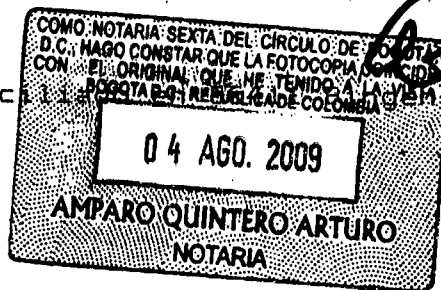
Legalización

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 11111 Bogotá, República de Colombia

a quienes conozco en persona.



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

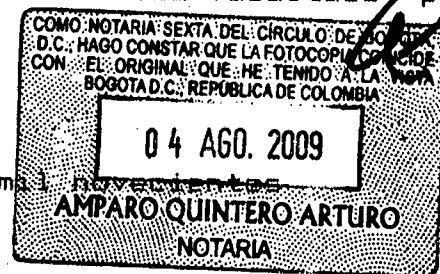
Prof. Dr. Weirich

(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 noventa y cinco

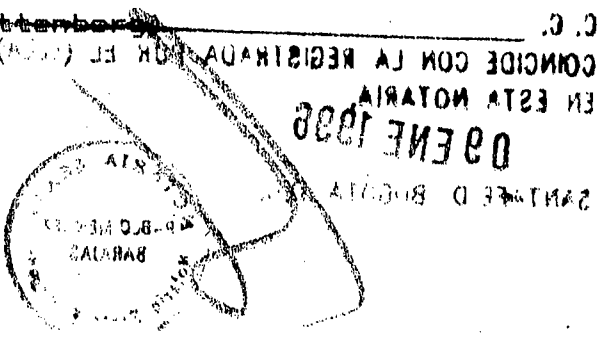


LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCCION E INTERPRETE JURIDICAL
Resolución No. 599 Minjusticia

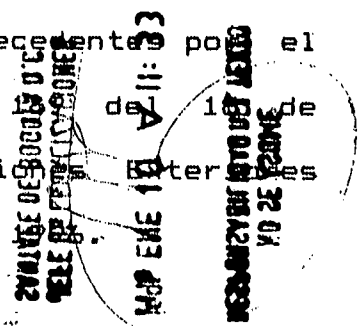
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional
(E) Fdo.: firma ilegible
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKost0 del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector



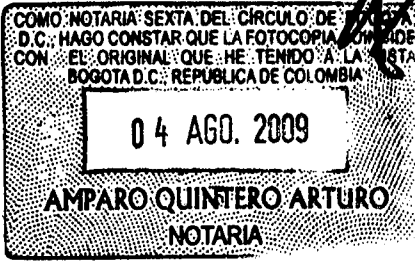
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--



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 HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
C.C. 599 Minustia



Handwritten signature and additional vertical stamps on the right side of the document.

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

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

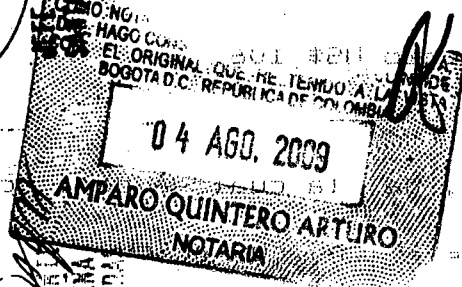
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

1406 ENE 10 A 11:33

NOTARIA SEXTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
GOBIERNO DE COLOMBIA
LAS FUNCIONES DE NOTARIA

1

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

10

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

TELEFAX: (57) (1) 379850

TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

Señor Jefe de la
DIVISION 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.

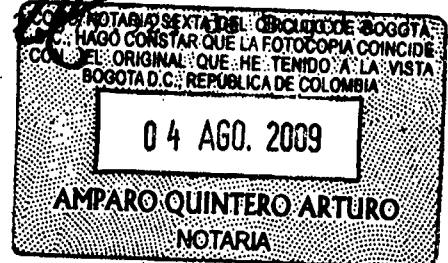
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No.



Acepto:



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. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

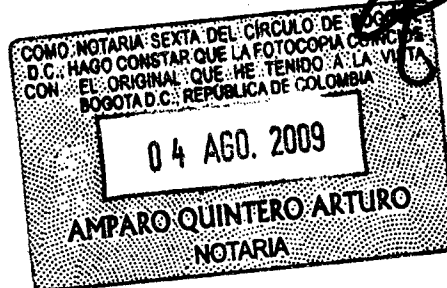
quien(es) exhibió(aron) la(s)

2877924
438014

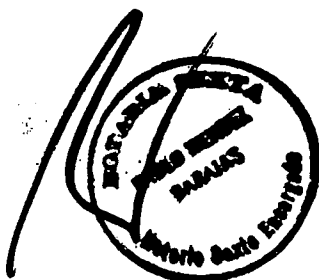
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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.

San Calo



Emilio F...



(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
14. August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/095847 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 239/94 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(74) Anwalt: HAMMANN ET AL., Heinz; c/o
BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, Binger Str.
173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/051141

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Januar 2008 (30.01.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07101785.9 6. Februar 2007 (06.02.2007) EP
07118700.9 17. Oktober 2007 (17.10.2007) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNA-
TIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Boehringer Ingelheim Gmbh, Cd Patents,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). JUNG,
Birgit [DE/DE]; Boehringer Ingelheim Gmbh, Cd Patents,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). LOTZ,
Ralf [DE/DE]; Boehringer Ingelheim Gmbh, Cd Patents,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). OS-
TERMEIER, Markus [DE/DE]; Boehringer Ingelheim
Gmbh, Cd Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

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

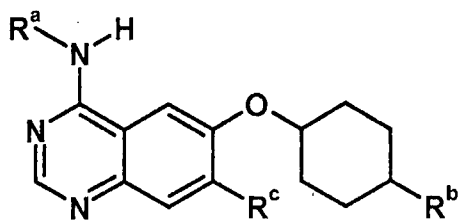
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS, USE THEREOF, AND METHOD
FOR PRODUCTION THEREOF

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles
of general formula (I), wherein R^a , R^b and R^c are defined as in
claim 1, to the tautomers thereof, the stereoisomers thereof, the
mixtures thereof and the salts thereof, especially the physiologi-
cally acceptable salts thereof with inorganic or organic acids
or bases, which have valuable pharmacological properties, es-
pecially an inhibitory effect on tyrosinkinase-mediated signal
transduction. The invention also relates to the use of said com-
pounds in the treatment of diseases, especially of tumors and of
benign prostatic hyperplasia (BPH), lung diseases and respira-

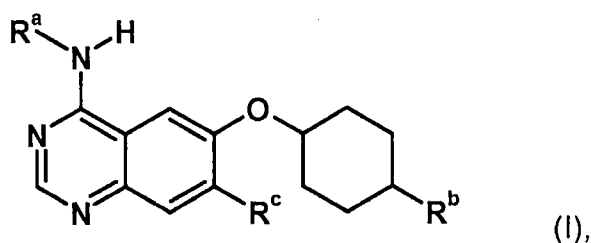
tory tract diseases, and to the production thereof.

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

WO 2008/095847 A1

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

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



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

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

- 20 R^a eine Phenyl-, 1-Phenylethyl- oder Indan-4-yl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R¹ bis R³ substituiert ist, wobei

R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

25

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkynyl-Gruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxy-Gruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxy-Gruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxy-Gruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Amino-Gruppe, und

R³ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe darstellen,

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl-carbonyl)-homopiperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R⁴ mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R⁴ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinyl-Gruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxy-Gruppe,

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

eine Amino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₄-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-

3

carbonylamino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₄-alkyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-sulfonylamino-C₁₋₄-alkyl-Gruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe

5

eine Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-C₁₋₄-alkyl- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₄-alkyl-Gruppe,

10

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-C₁₋₄-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe,

15

eine C₁₋₄-Alkylcarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyano-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, 4-C₁₋₄-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl- oder Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe,

20

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-sulfonyl-Gruppe,

25

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminosulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl-C₁₋₄-alkyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-sulfonyl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe

30

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

R^c ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

5

eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch einen Rest R⁵ substituiert ist, wobei

10

R⁵ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl-Gruppe oder

15

eine Formylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

20

25 eine Hydroxygruppe,

eine C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxy- oder Ethyloxy-Gruppe,

30

eine C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyloxy-Gruppe,

5

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

eine Tetrahydrofuranyl-C₁₋₄-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₄-alkyloxy-Gruppe,

10

eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R⁶ substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Homopiperidiny-Gruppe substituiert ist, wobei

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

15

oder eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R⁶ substituierte Morpholinygruppe substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und wobei die bei der Definition des Restes R⁶ vorstehend erwähnten Pyrrolidiny-, Piperidiny-, Piperaziny- und Morpholiny-Gruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, und

20

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R⁷ mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

25

R⁷ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe darstellt, und

30

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridaziny-, Pyrimidiny- oder Pyraziny-Gruppe zu

verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R^7 mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^7 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

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

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

10 R^a eine Phenyl-, 1-Phenylethyl- oder Indan-4-yl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 bis R^3 substituiert ist, wobei

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

15 eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinyl-Gruppe,

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

20 eine Pyridyloxy- oder Pyridinylmethoxy-Gruppe, wobei der Pyridinylteil der vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe substituiert ist,

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

R^3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-homopiperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, die
5 jeweils durch R⁴ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R⁴ ein Fluoratom,

10

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

15

eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

20

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

25

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-Gruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

5 eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

15 R^c ein Wasserstoffatom,

eine Hydroxygruppe,

20 eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe,

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

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R⁵ substituiert ist, wobei

25 R⁵ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt,

30

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

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

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

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

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

15

R^a eine 1-Phenylethyl-, 3-Ethynylphenyl-, 3-Brom-2-fluor-phenyl-, 3-Brom-4-fluor-phenyl-, 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2,4-Difluor-3-methyl-phenyl-, 2,5-Difluor-3-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl- oder eine Indan-4-yl-Gruppe,

20

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

25

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R^4 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

30

R⁴ ein Fluoratom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

5 eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

10 eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

15 eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

20 eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-Gruppe,

25 eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-Gruppe,

21
eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyl-,
C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-
aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

5 darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen
zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

R^c ein Wasserstoffatom,

10 eine Methoxy- oder Ethyloxy-Gruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei

15 R⁵ eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-,
Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-,
Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder
4-Ethylpiperazin-1-yl-Gruppe darstellt,

20 eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵
wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵
wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

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

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

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

R^a eine 1-Phenylethyl-, 3-Ethynylphenyl-, 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2,4-Difluor-3-methyl-phenyl-, 2,5-Difluor-3-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl- oder eine Indan-4-yl-Gruppe,

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R^4 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R^4 ein Fluoratom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di-(C_{1-2} -alkyl)amino-, C_{1-2} -Alkyl-carbonylamino-, N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-carbonylamino-, C_{1-2} -Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

eine Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylamino- C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-carbonylamino- C_{1-2} -alkyl-, N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-carbonylamino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-sulfonylamino- C_{1-2} -alkyl- oder N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-sulfonylamino- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

eine Hydroxy-, C_{1-2} -Alkyloxy- oder C_{1-2} -Alkyl-carbonyloxy-Gruppe,

eine Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyloxy- C_{2-4} -alkyl- oder C_{1-2} -Alkyl-carbonyloxy- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

eine C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₂-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)amino-carbonyl-Gruppe,

5 eine C₁₋₂-Alkylcarbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Cyano-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₂-alkyl-gruppe, Aminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

eine C₁₋₂-Alkylsulfanyl-, C₁₋₂-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₂-Alkylsulfonyl-Gruppe,

10

eine C₁₋₂-Alkylsulfanyl-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfinyl-C₁₋₂-alkyl- oder C₁₋₂-Alkylsulfonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

15

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

R^c ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethyloxy- oder 2-(Methoxy)-ethyloxy-Gruppe,

20

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

bedeuten,

25

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

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

30

R^a eine 1-Phenylethyl, 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-

24

14

phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2,4-Difluor-3-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl- oder eine Indan-4-yl-Gruppe,

- 5 R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl- oder 3-Oxo-piperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R^4 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

10 R^4 eine Methyl-, Hydroxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylamino-carbonyl- oder Dimethylamino-carbonyl-Gruppe darstellt, und

R^c eine Methoxy-Gruppe,

bedeuten,

15

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

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

R^a eine 3-Chlor-2-fluor-phenyl-Gruppe,

25

eine 2-Fluor-3-methyl-phenyl-Gruppe,

eine 2-Fluor-5-methyl-phenyl-Gruppe oder

eine 3-Chlor-2-methyl-phenyl-Gruppe darstellt,

30

R^b eine 3-Oxo-piperazin-1-yl-Gruppe oder

eine 4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt, und

R^c eine Methoxy-Gruppe darstellt,

5

wobei für R^a insbesondere die 3-Chlor-2-fluor-phenyl-Gruppe, für R^b die 3-Oxo-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl-Gruppe und für R^c die Methoxy-Gruppe hervorzuheben ist, und

10

wobei die trans-Anordnung der Substituenten in 1,4-Stellung des Cyclohexanringes jeweils bevorzugt ist.

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

15

(a) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

(b) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(c) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

25

(d) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(e) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

30

26

- (f) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (g) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (h) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (i) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (j) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (k) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (l) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (m) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (n) 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (o) 4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

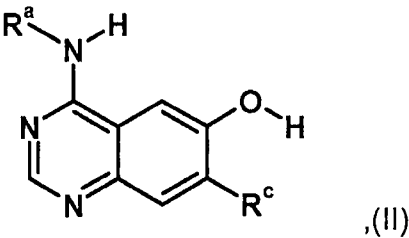
27

- (p) 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und
- (q) 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

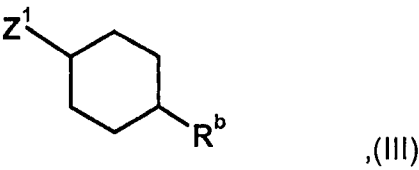
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

- a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

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



in der

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

5

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der Z^1 ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, erfolgt die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butylat, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, beispielsweise bei Temperaturen im Bereich von 80°C bis 140°C.

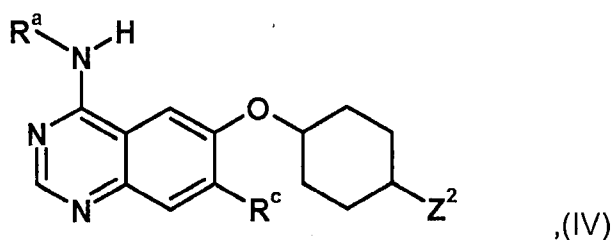
10

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

15

20

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



25

in der

R^a und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z^2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine

Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

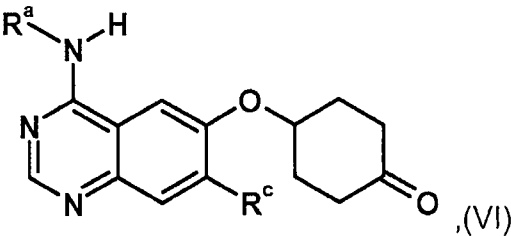
R^b wie eingangs erwähnt definiert ist.

10

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin beispielsweise in einem Lösemittel wie bei Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon bei Temperaturen im Bereich von 0°C und 150°C durchgeführt.

15

c) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



20

in der

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

25

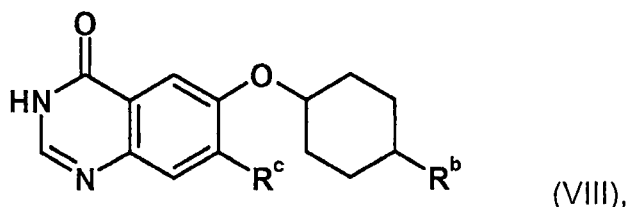


in der

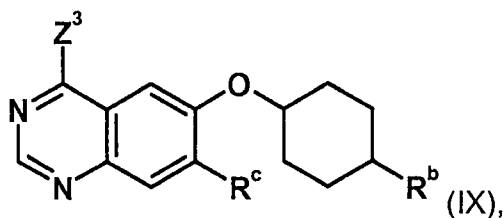
R^b wie eingangs erwähnt definiert ist, in Gegenwart eines Reduktionsmittels.

Die reduktive Aminierung wird beispielsweise in einem Lösemittel wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natrium-triacetoxyborhydrid oder Natrium-cyanborhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart von Essigsäure bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C durchgeführt. Die reduktive Aminierung kann auch mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium auf Aktivkohle oder Platinoxid erfolgen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, aus dem Keton der allgemeinen Formel VI und dem Amin der allgemeinen Formel VII unter Wasserabspaltung, beispielsweise mit Titan(IV)-isopropylat, das Enamin zu bilden und dieses anschließend zu reduzieren, beispielsweise mit Natriumborhydrid oder Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

d) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



in der R^b und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise einem Säurehalogenid wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IX),



in der R^b und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^3 ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom darstellt,

5 und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X),

R^a-NH_2 (X), in der R^a wie eingangs erwähnt definiert ist, oder dessen Salzen.

Die Umsetzung mit dem Halogenierungsmittel wird gegebenenfalls in einem
10 Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Acetonitril oder Toluol und
gegebenfalls in Gegenwart einer Base wie N,N-Diethylanilin, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, vorzugsweise von 40°C bis 120°C durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen an Dimethylformamid bei der
15 Siedetemperatur des Reaktionsgemisches oder aber mit Phosphoroxychlorid in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (IX) mit der Verbindung der allgemeinen Formel (X) oder deren Salzen erfolgt zweckmäßigerweise in einem
20 Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Dioxan oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C und 160°C, vorzugsweise von 60°C bis 120°C. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch in Isopropanol bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

25

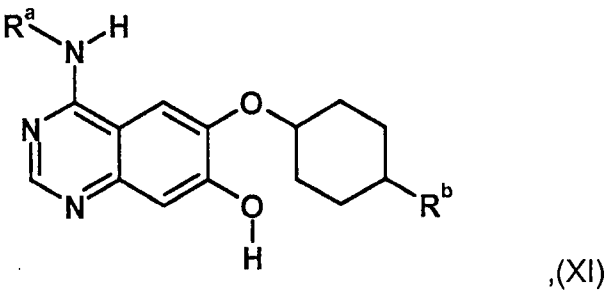
Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) kann auch als Eintopfreaktion, beispielsweise in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin, durchgeführt werden.

30

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

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



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

10



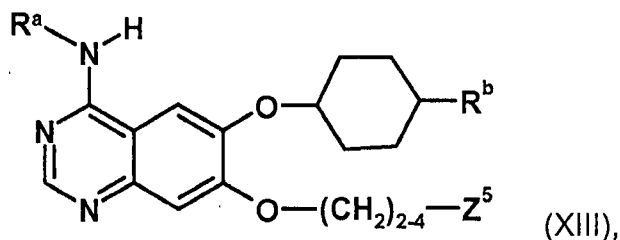
in der R^c eine C₁₋₄-Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Ethylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkylgruppe, eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe, eine Tetrahydrofuranyl-C₁₋₄-alkyl- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₄-alkylgruppe, eine durch R⁷ substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, wobei R⁷ wie eingangs erwähnt definiert ist, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R⁸ substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R⁸ substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R⁸ jeweils wie eingangs erwähnt definiert ist, darstellt und

Z⁴ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy- oder eine Hydroxygruppe darstellt.

25

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

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

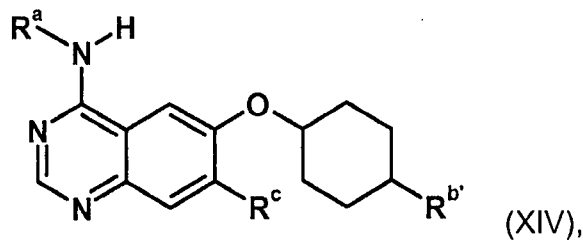


in der R^a und R^b wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^5 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit

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

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^b eine oder mehrere Hydroxygruppen enthält:

Abspaltung von Schutzresten von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind und $R^{b'}$ eine oder mehrere in Hydroxygruppen überführbare Gruppen enthält, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxygruppe, eine Silyloxy-, Acetyloxy-, Benzoyloxy-, Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- oder Trityloxygruppe.

Die Abspaltung der Schutzreste erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

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

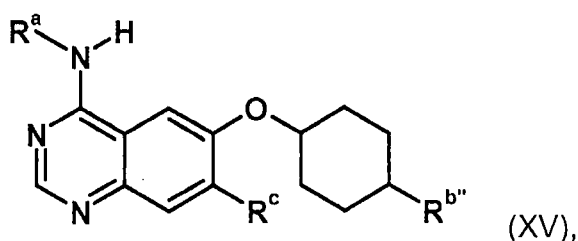
2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

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

Die Spaltung einer Silyloxygruppe, beispielsweise einer tert.-Butyl-dimethylsilylgruppe, erfolgt beispielsweise durch Behandlung mit Fluoriden wie Tetrabutylammoniumfluorid gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Dioxan.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^b eine $-NH-$ Gruppe enthält:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



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

Übliche Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe sind beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder

2,4-Dimethoxybenzylgruppe , wobei für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht kommt.

Die Abspaltung des Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

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

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

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

Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

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

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

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese durch Esterspaltung in eine Carbonsäure übergeführt werden und/oder
25

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein Carbonsäureamid-Derivat übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy-Gruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein Carbonsäureamid-Derivat übergeführt werden.

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

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

Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-

- 15 Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser,

- 20 Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10
25 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,

- 30 Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch

bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

5

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

10

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

15

Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Weitere geeignete Schutzgruppen und Möglichkeiten zu ihrer Einführung und Abspaltung sind beispielsweise in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von

20

Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und

25

trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten

30

Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6,

Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre
5 Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

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

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen
25 übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Malonsäure, Zitronensäure, L-Äpfelsäure, L-Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Als Basen
30 kommen hierfür beispielsweise Natronlauge, Kalilauge, Calciumhydroxid, Diethanolamin oder N-Methyl-D-glucamine in Betracht.

Unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl oder *tert*-Butyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl, alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

Unter dem Begriff "C₂₋₃-Alkenyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethenyl oder Allyl.

Unter dem Begriff "C₂₋₃-Alkynyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethynyl oder Propargyl.

Unter dem Begriff "C₃₋₇-Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff "Aryl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden aromatische Ringsysteme mit 6, 10 oder 14 Kohlenstoffatomen verstanden.

Beispielsweise werden hierfür genannt: Phenyl oder Naphthyl, bevorzugter Arylrest ist Phenyl. Soweit nicht anders beschreiben, können die Aromaten substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

5

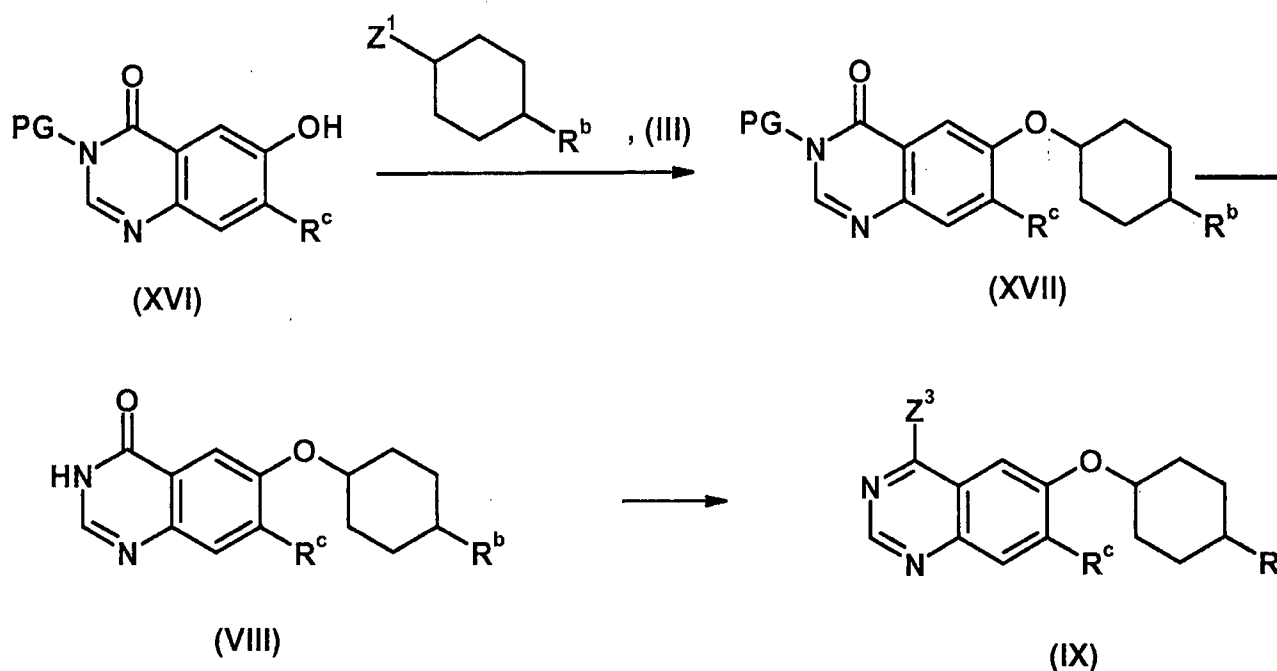
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XV sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XVIII) oder den vorstehend beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten erhalten werden.

10

Standardverfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien sind beispielsweise in „March's Advanced Organic Chemistry“ von Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-VCH oder in „Science of Synthesis/Houben-Weyl“, Thieme, beschrieben.

15

Beispielsweise können die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) wie folgt erhalten werden:



Schema 1

Ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI), in der PG eine Schutzgruppe wie beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl bedeutet, erfolgt die Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) analog des vorstehend beschriebenen Verfahrens a) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVII). Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI) sind literaturbekannt (siehe z. B. WO 2004/108664 oder WO 2007/003486) oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren erhalten werden.

Die Abspaltung des Schutzrestes aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVII) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) erfolgt, falls PG Benzyl bedeutet, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle (z. B. analog Beispiel IV). Die Abspaltung des Schutzrestes, falls PG 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl bedeutet, kann auch oxidativ (z.B. mit Cer(IV)-ammoniumnitrat oder mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) oder mit Säuren (z.B. mit Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol) erfolgen.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) kann dann, wie im vorstehenden Verfahren d) beschrieben, in eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX) übergeführt werden. Die Bedeutungen für R^b , R^c , Z^1 und Z^3 in den Verbindungen des Schema 1 sind wie vorstehend erwähnt definiert.

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

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen werden beispielsweise wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Eine murine hämatopoetische Zelllinie wird derart genetisch verändert, dass sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser Zelllinie kann daher durch EGF stimuliert werden.

10

Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Die Zellen werden in RPMI/1640 Medium kultiviert. Die Proliferation wird mit 20 ng/ml humanem EGF (Promega) stimuliert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese Verbindungen in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% beträgt. Die Kulturen werden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

20

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wird in Prozent der Kontrolle berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC50), abgeleitet.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen beispielsweise IC50-Werte von < 10 micromolar, vorzugsweise von < 1 micromolar. Beispielsweise werden die folgenden Resultate erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGFR-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
1 (trans-Verbindung)	1
1(1) (trans-Verbindung)	1
1(3) (trans-Verbindung)	1
1(5) (trans-Verbindung)	1
(36)	1
(44)	1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

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

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen

Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

5

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

10

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

20

25

30

46

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

5

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren
10 üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett
15 oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

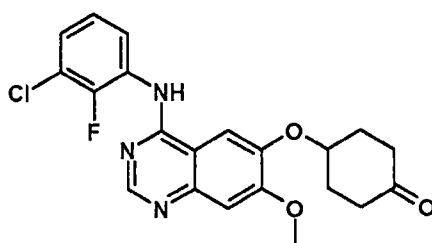
20

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

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

5 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



- 10 Zu 9.0 g 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin in 110 ml Tetrahydrofuran werden 25 ml 4M Schwefelsäure gegeben und das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 4M Natronlauge alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, eingeeengt und mit
- 15 Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

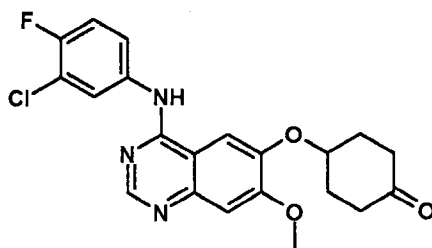
Ausbeute: 7.4 g (90 % der Theorie)

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

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

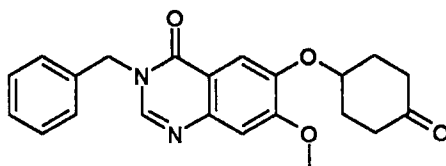
20

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



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

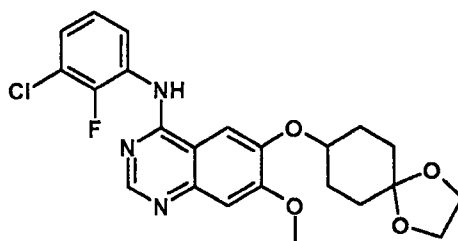
(2) 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺

Beispiel II

10 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin



15

Zu 18.1 g 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (siehe beispielsweise Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(18), 4908-4912)

in 125 ml Dimethylformamid werden bei 50°C 12.5 g Kaliumcarbonat und 16 g 8-Methansulfonyloxy-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (siehe beispielsweise Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(12), 2243-7) gegeben und das Gemisch 18 Stunden bei 80°C gerührt. Es werden nochmals 4.7 g Kaliumcarbonat und 4.0 g 8-Methansulfonyloxy-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan zugegeben und weitere 7 Stunden bei

80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Wasser und Essigester verdünnt und der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 12.2 g (47 % der Theorie)

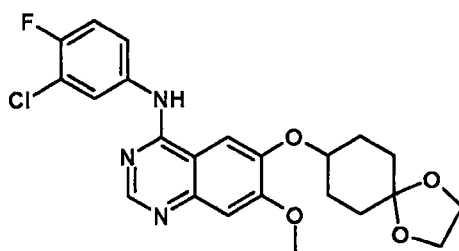
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺

5

Analog Beispiel II wird erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin

10

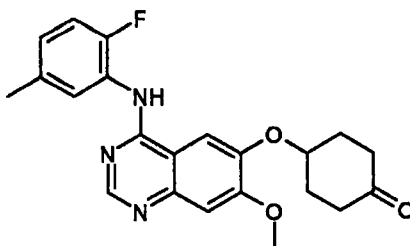


Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺

Beispiel III

15

4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Zu 12.1 g 3,4-Dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin in 120 ml Acetonitril werden 6 ml Phosphoroxychlorid zugetropft und das Gemisch auf 40°C Innentemperatur erwärmt. Anschließend werden 9.3 ml Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 Stunden refluxiert. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und nach Stehen über Nacht wird die

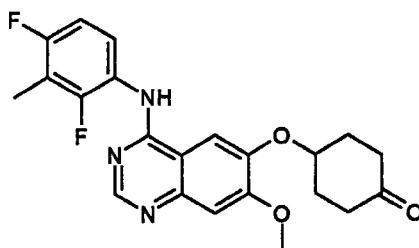
20

Hälfte der Lösung des Zwischenprodukts (4-Chlor-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin, s. Beispiel IX) tropfenweise mit 2.7 ml 2-Fluor-5-methylanilin in 5 ml Acetonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 40°C erhitzt, danach abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und zwischen 1M Natronlauge und Dichlormetan verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, eingengt und mit Diisopropylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

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

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin

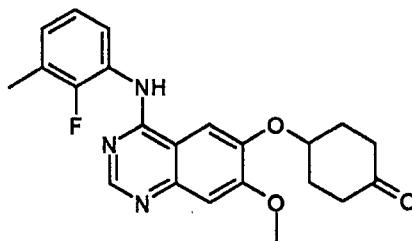


Synthese von 2,4-Difluor-3-methyl-anilin siehe zum Beispiel EP 28698

Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 414 [M+H]⁺

(2) 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



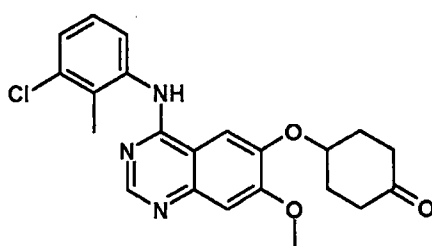
52

Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

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

5

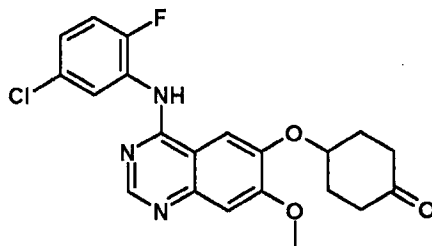
(3) 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

(4) 4-[(5-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



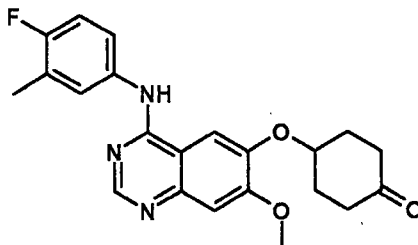
15 Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

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

20

(5) 4-[(4-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin

43

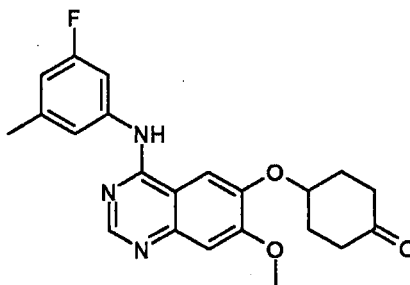


Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

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

5

(6) 4-[(3-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin

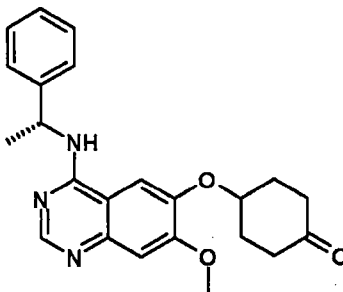


Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

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

10

(7) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



15

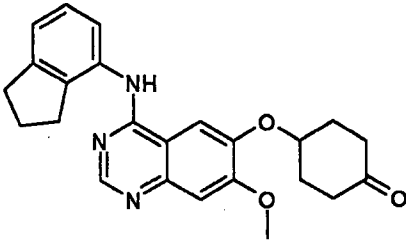
Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

54

44

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 392 [M+H]⁺

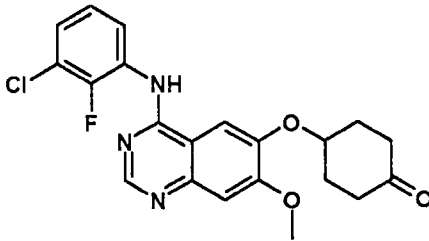
(8) 4-[(4-Indanyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



5 Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

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

(9) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin



10

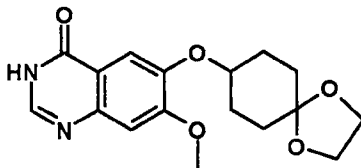
Zur vollständigen Spaltung des Ketals wird das Rohprodukt noch mit wässriger Salzsäure gerührt.

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

15

Beispiel IV

3,4-Dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin



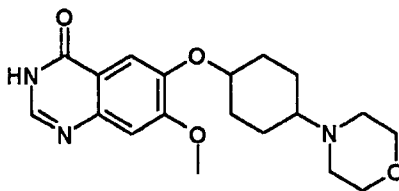
45

16.0 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin in 150 ml Eisessig werden in Gegenwart von 1.6 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) bei 60°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, mit Toluol versetzt und erneut eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung leicht alkalisch gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺

10 Analog Beispiel IV können folgende Verbindungen erhalten werden:

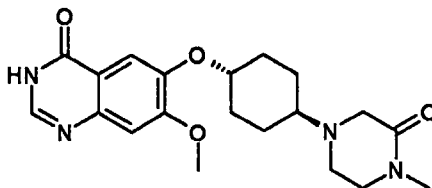
(1) 3,4-Dihydro-4-oxo-6-[cis/trans-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



15 Durchführung bei Raumtemperatur

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

(2) 3,4-Dihydro-4-oxo-6-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



20

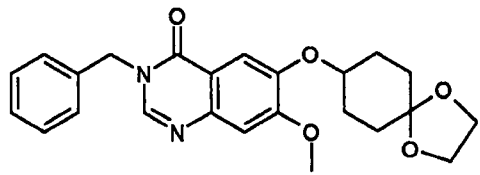
25

56

Beispiel V

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin

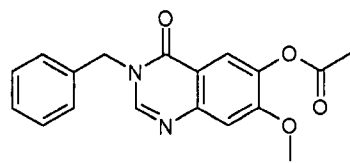
5



Zu 20.0 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin in 150 ml N,N-Dimethylformamid werden bei 50°C 16.0 g Kaliumcarbonat und 20.0 g 8-Methansulfonyloxy-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan zugegeben und 18 Stunden bei 80°C kräftig gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch dreimal jeweils Kaliumcarbonat und 8-Methansulfonyloxy-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan zugegeben und jeweils mehrere Stunden bei 80°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und langsam mit insgesamt 500 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 423 [M+H]⁺

Beispiel VI



20

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin

169 g 3,4-Dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin, 118.8 ml Benzylbromid und 138,2 g Kaliumcarbonat werden in 1600 ml Aceton für 8 Stunden auf 35-40°C erwärmt. Die Mischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2000 ml Wasser versetzt. Die Suspension wird auf 0°C abgekühlt, der Niederschlag wird abgesaugt, mit 400 ml Wasser und 400 ml tert.-

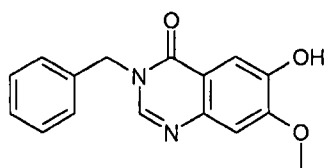
25

57

Butylmethylether gewaschen und bei 50°C getrocknet. Der Feststoff wird in 4000 ml Methylenchlorid gelöst, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird in tert.-Butylmethylether suspendiert, abgesaugt und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 203 g (86% der Theorie)

- 5 R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺

Beispiel VII



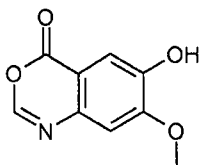
- 10 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin

Verfahren A:

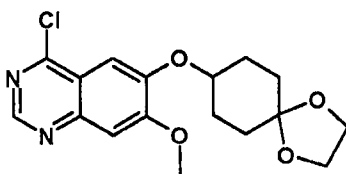
- 168.5 g 6-Hydroxy-7-methoxy-benzo[d][1,3]oxazin-4-on werden in 1200 ml Toluol gelöst und 74.7 ml Benzylamin werden zugegeben. Die Mischung wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit tert.-Butylmethylether gewaschen.
Ausbeute 124 g (72% der Theorie)

Verfahren B:

- 20 200 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin werden in 200 ml Wasser und 1000 ml Ethanol suspendiert. 300 ml 10N Natriumhydroxid Lösung werden bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung 1 Stunde auf 30°C erwärmt. Nach Zugabe von 172 ml Essigsäure und 2000 ml Wasser wird die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird
25 abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und bei 60°C getrocknet.
Ausbeute: 172,2 g (98% der Theorie)
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 283 [M+H]⁺

Beispiel VIII6-Hydroxy-7-methoxy-benzo[d][1,3]oxazin-4-on

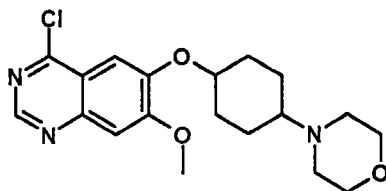
- 1 g 2-Amino-5-hydroxy-4-methoxy-benzoesäure (hergestellt durch Umsetzung von 2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzoesäure-methylester mit Kalilauge zu 2-Nitro-5-hydroxy-4-methoxy-benzoesäure-Kaliumsalz und anschließender katalytischer Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle) und 20 ml Orthoameisensäure-triethylester werden für 2.5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.
- Ausbeute: 0.97 g (93% der Theorie)
- R_f-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)
- Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 194 [M+H]⁺

Beispiel IX4-Chlor-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin

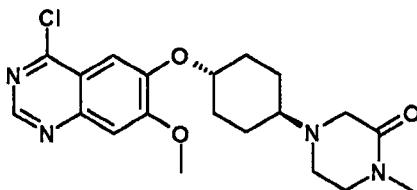
- Zu 12.1 g 3,4-Dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin in 120 ml Acetonitril werden 6 ml Phosphoroxychlorid zugetropft und das Gemisch auf 40°C Innentemperatur erwärmt. Anschließend werden 9.3 ml Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 Stunden refluxiert. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung des Produkts wird ohne Reinigung weiter umgesetzt (s. Beispiel III).

Analog Beispiel IV können folgende Verbindungen erhalten werden:

- (1) 4-Chlor-6-[cis/trans-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

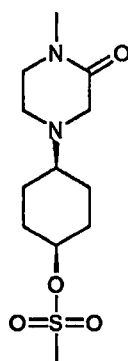


- 5 (2) 4-Chlor-6-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



10 Beispiel X

(cis)-1-Methansulfonyloxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan



15

Zu 500 mg (cis)-1-Hydroxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan und 0.52 ml N,N-Diisopropyl-ethylamin in 10 ml Dichlormethan werden 0.24 ml

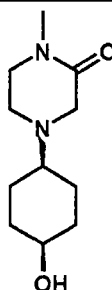
50

Methansulfonsäurechlorid bei 0°C zugetropft und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

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

5 Beispiel XI

(cis)-1-Hydroxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan

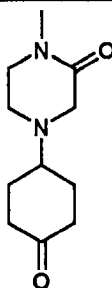


- 10 Zu 3.3 g 4-(4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan-1-on in 100 ml abs. Tetrahydrofuran werden 17 ml einer 1M L-Selctride- Lösung (in Tetrahydrofuran) bei -78°C zugetropft. Nach 5.5 Stunden werden 20 ml Methanol zugesetzt und die Lösung eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Gemisch aus cis- und trans-Verbindung wird durch präparative HPLC getrennt.

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 213 [M+H]⁺

Beispiel XII

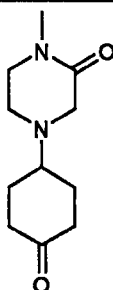
4-(4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan-1-on



65
Zu 0.46 ml Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan werden bei -60°C 0.55 ml Dimethylsulfoxid in 2 ml Dichlormethan innerhalb zwei Minuten zugetropft. Nach 5 Minuten werden 1.0 g (trans)-1-Hydroxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan in 8 ml Dichlormethan innerhalb von 5 min zugegeben. Nach 20 Minuten werden 3.3 ml Triethylamin zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur für 70 Minuten gerührt. Es werden 15 ml Wasser zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels enthält der Rückstand das Produkt. Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺

10 Beispiel XIII

4-(4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan-1-on



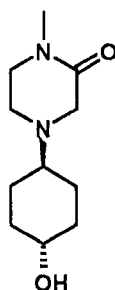
15 2.3 g 8-(4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan werden in 20 ml 4M HCl 48 Stunden lang bei Raumtemperatur, für 7 Stunden bei 50°C und zwei Stunden bei 70°C gerührt. Der Ansatz wird mit 4M Natronlauge alkalisch gestellt und fünfmal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺

Beispiel XIV

25 (trans)-1-Hydroxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan

52

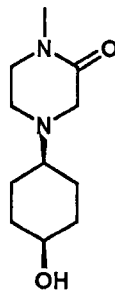


10.0 g (trans)-1-Hydroxy-4-([N-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethylamino)-cyclohexan werden in einer Lösung aus 60 ml Wasser, 140 ml
5 Methanol und 10.5 g Methansulfonsäure mit 3.25 g Platin auf Kohle (5% Pt) 24 Stunden lang bei 50°C hydriert. Die Lösung wird mit 50%iger Natronlauge alkalisch gestellt und eingeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 213 [M+H]⁺

10

Analog Beispiel XIV kann erhalten werden:

(cis)-1-Hydroxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan

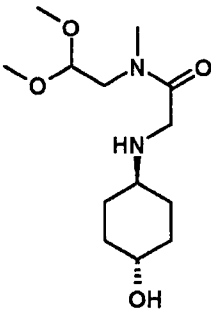


15

Beispiel XV

(trans)-1-Hydroxy-4-([N-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethylamino)-cyclohexan

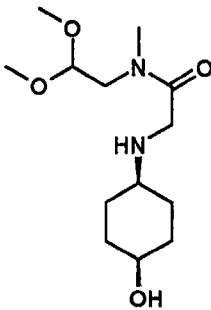
53



Zu einer 85°C warmen Suspension aus 10.6 g (trans)-4-Aminocyclohexanol, 16.25 g Natriumcarbonat und 0.64 g Kaliumjodid in 220 ml Acetonitril werden 15.0 g 2-Chlor-N-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N-methyl-acetamide in 80 ml Acetonitril innerhalb einer Stunde zugetropft. Es wird eine Stunde bei 85°C und 16.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt und anschließend in Methyl-tert-butylether und Cyclohexan umkristallisiert.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 275 [M+H]⁺

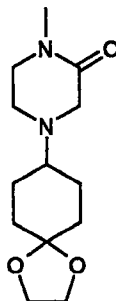
Analog Beispiel XV kann erhalten werden:
(cis)-1-Hydroxy-4-[[N-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethylamino]-cyclohexan



Beispiel XVI

8-(4-Methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan

54



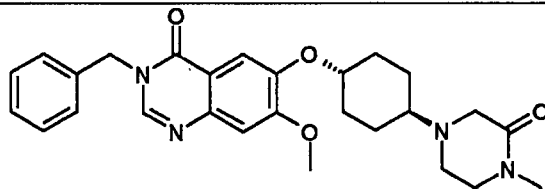
5 Zu einer Lösung aus 10.0 g 4-Methyl-3-oxo-piperazin, 13.51 g 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on, 5.65 ml Essigsäure und 200 ml Dichlormethan werden bei 5°C 26.18 g Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben. Nach 23 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 100ml Dichlormethan und 100 ml 4N Natronlauge zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 255 [M+H]⁺

10

Beispiel XVII

15 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



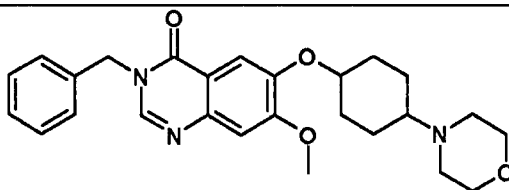
20 Zu 632 mg 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin und 1.09 g Cäsiumcarbonat in 4 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon werden bei 120°C 650 mg (cis)-1-Methansulfonyloxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan in 3 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon über zwei Stunden lang zugetropft. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC isoliert.

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

Beispiel XVIII

5

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-[cis/trans-4-(4-morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



10 hergestellt durch Umsetzung von 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin mit Morpholin analog Beispiel 1.

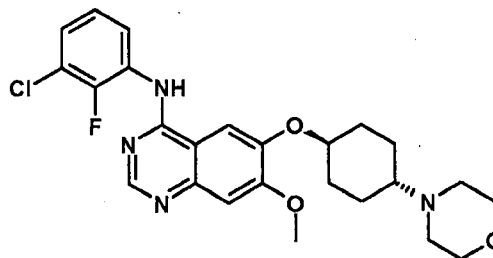
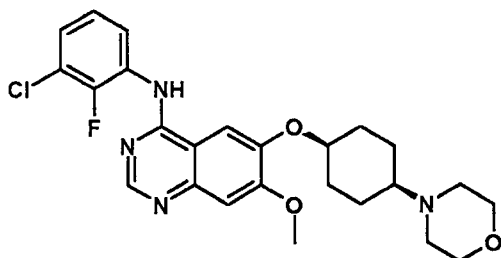
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

15

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

20 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



66

Zu 800 mg 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin in 25 ml 1,2-Dichlorethan werden mit 175 µl Morpholin, 600 mg Natrium-triacetoxyborhydrid und 115 µl Eisessig zugesetzt und das Gemisch 18 Stunden bei
 5 Raumtemperatur unter einer Argon-Atmosphäre gerührt. Es wird noch etwas Natrium-triacetoxyborhydrid nachgesetzt und weitere 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1M Natronlauge versetzt und kurz gerührt, anschließend wird mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch Reinigung über eine
 10 Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol (99:1 bis 80:20) werden die beiden Titelverbindungen als Gemisch erhalten. Die Auftrennung des cis/trans-Gemisches erfolgt durch präparative HPLC (xBridge™ C18 der Fa. Waters; Acetonitril, Wasser, wässriges Ammoniak). Die Zuordnung der Isomeren erfolgt mittels 1H-NMR-Spektroskopie.

15 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin:

Ausbeute: 250 mg (25 % der Theorie)

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

20 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin:

Ausbeute: 320 mg (33 % der Theorie)

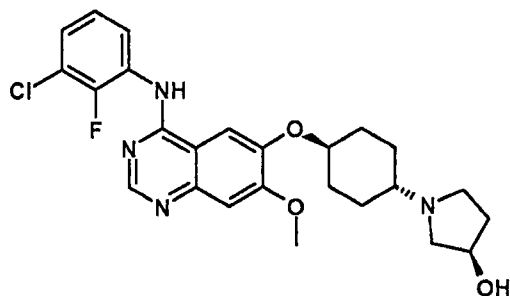
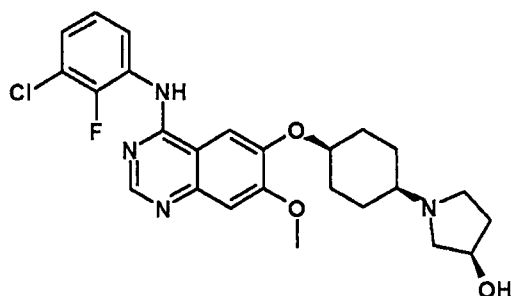
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

25 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-
 30 trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

65

57



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

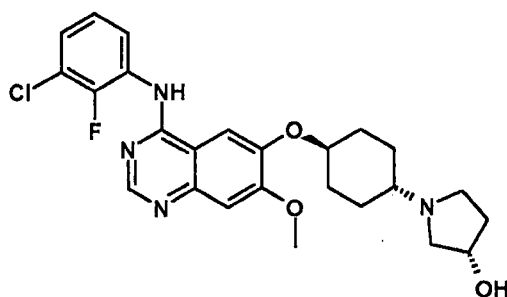
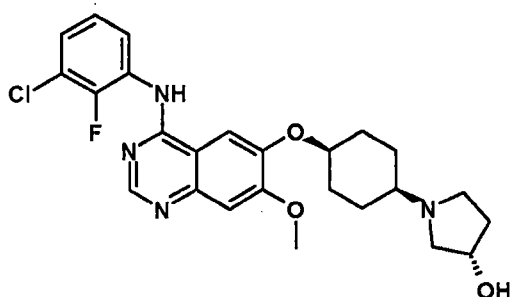
- 5 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

- 10 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

- 15 (2) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

- 20 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

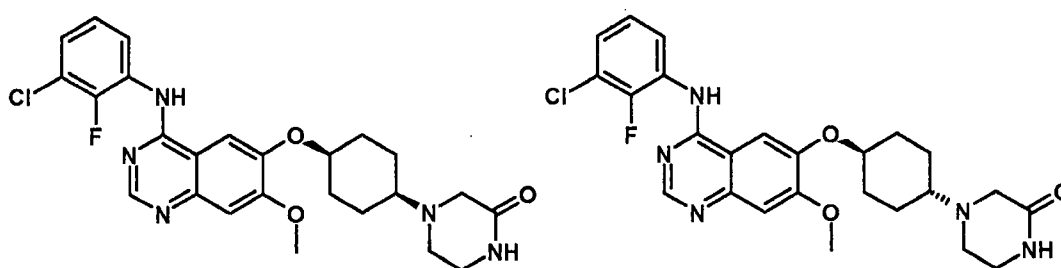
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

10



Die Reaktion wird in 1,2-Dichlorethan durchgeführt.

4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

15

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

4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

20

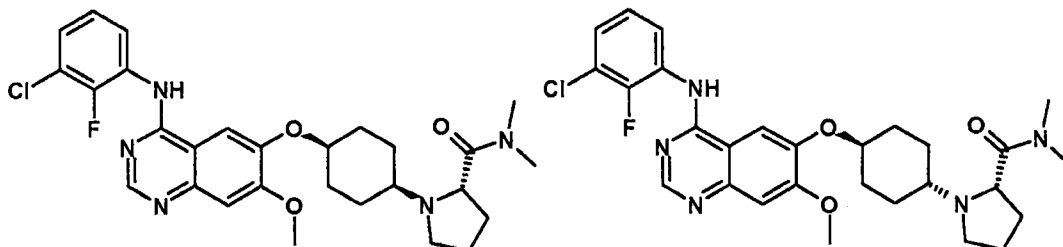
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und

4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

25

59

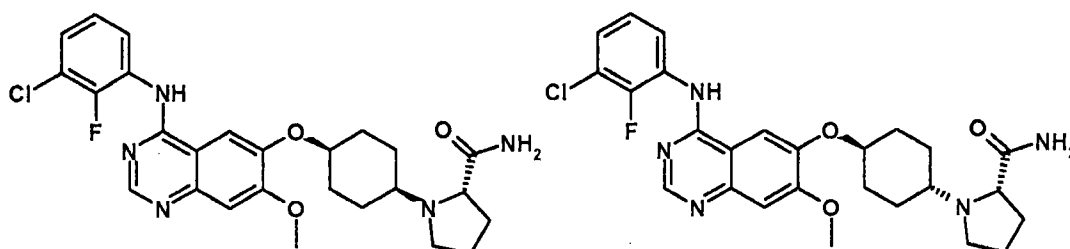


Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

- 5 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

- 10 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

- (5) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und
15 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

- 20 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

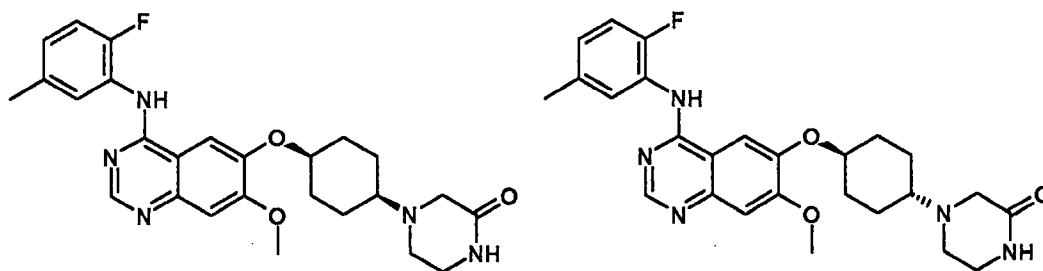
4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

5

(6) 4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

10



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

15

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

4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

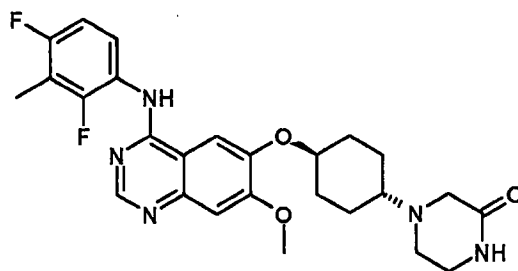
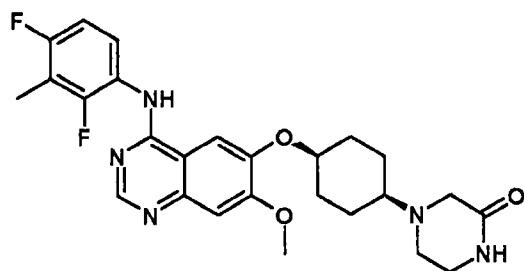
20

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

(7) 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

25

61



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

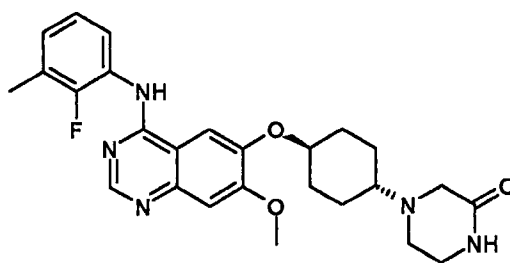
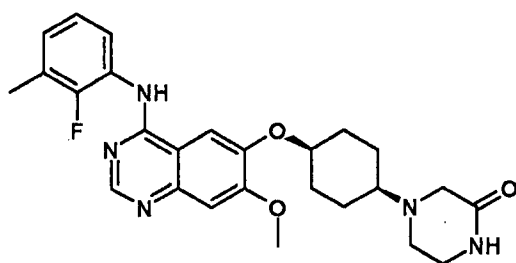
- 5 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498 [M+H]⁺

- 15 (8) 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

- 20 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

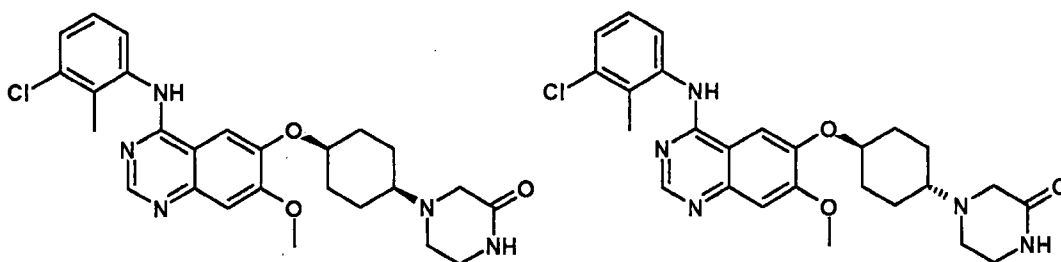
4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

5

(9) 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

10



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

15 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

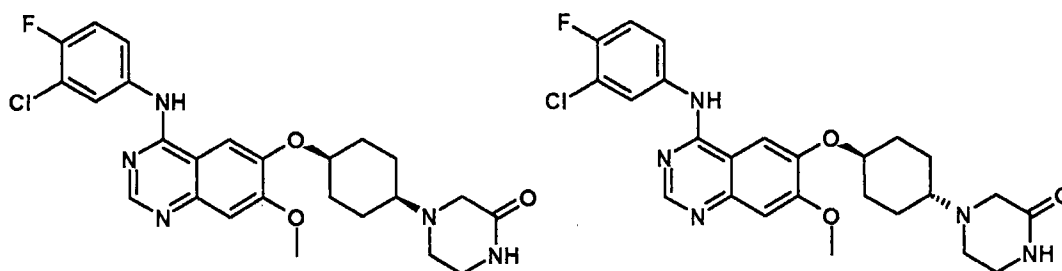
4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

20

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

25 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

63



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

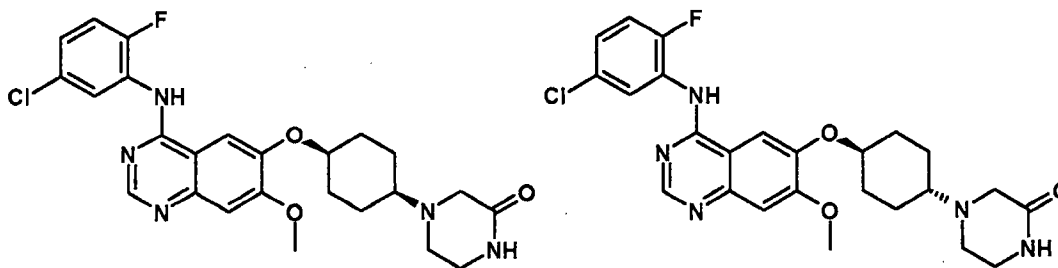
- 5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

- 10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

- 15 (11) 4-[(5-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(5-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

20

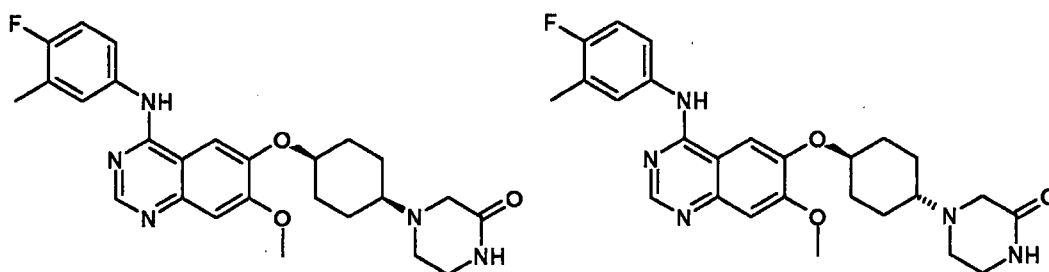
- 4-[(5-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

4-[(5-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

(12) 4-[(4-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(4-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

15 4-[(4-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

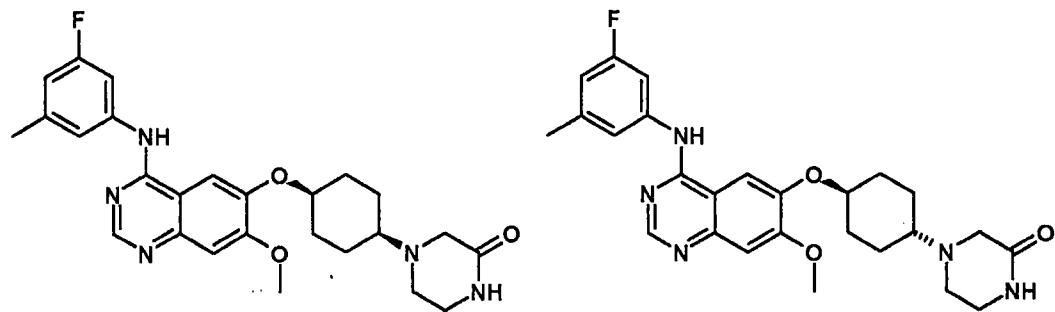
4-[(4-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

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

(13) 4-[(3-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 4-[(3-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

75

65



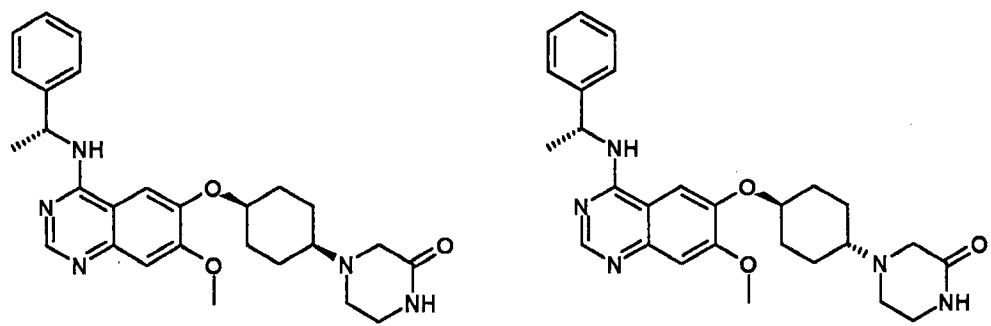
Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

5 4-[(3-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

10 4-[(3-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(14) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

15



Die Reaktion wird in Tetrahydrofuran durchgeführt.

20 (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

76

66

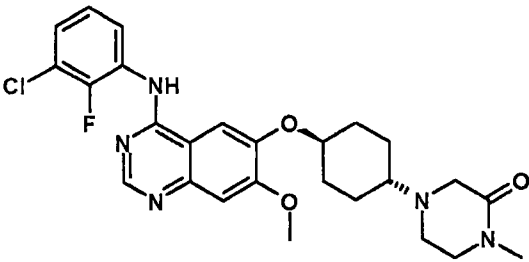
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

(R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

Beispiel 2

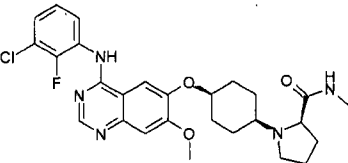
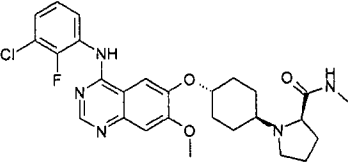
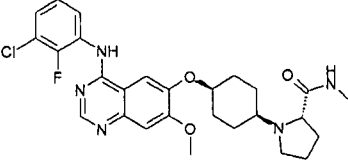
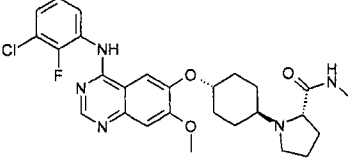
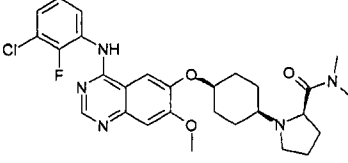
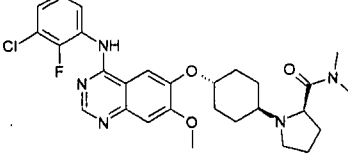
10 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin



15 hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin mit (cis)-1-Methansulfonyloxy-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexan in N-Methyl-2-pyrrolidinon bei 125°C in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

20 Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

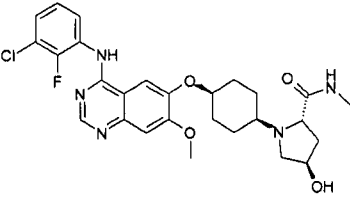
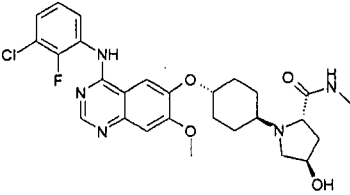
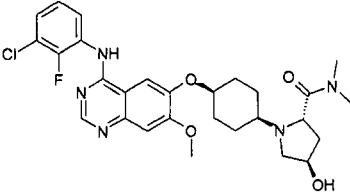
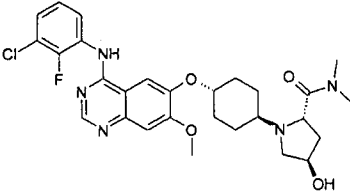
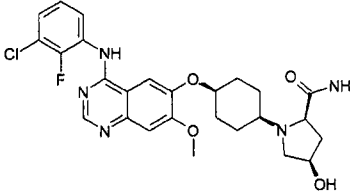
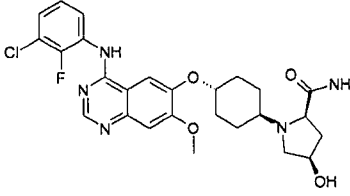
77

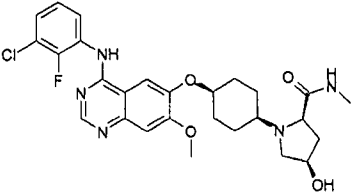
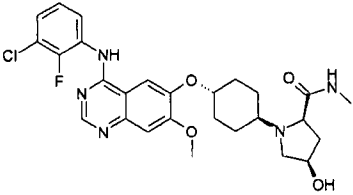
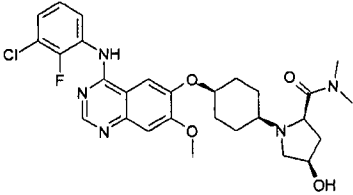
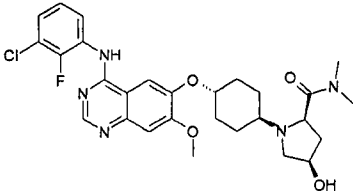
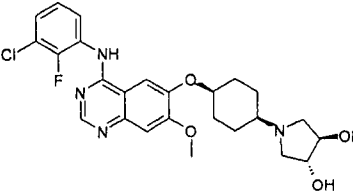
Beispiel-Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI ⁺): m/z = 528, 530 [M+H] ⁺
(4)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI ⁺): m/z = 528, 530 [M+H] ⁺
(5)	
(6)	

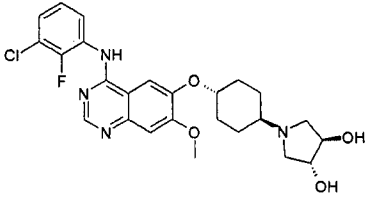
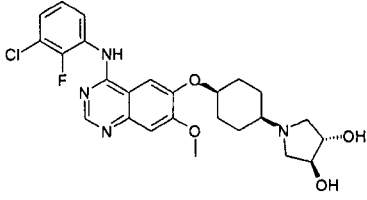
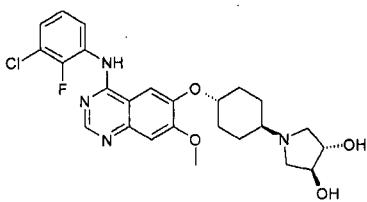
58

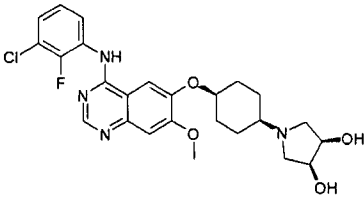
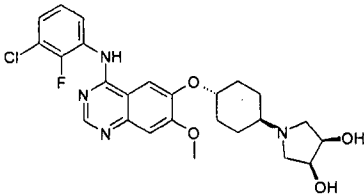
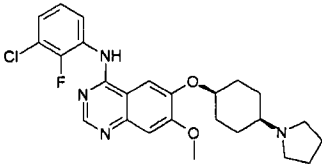
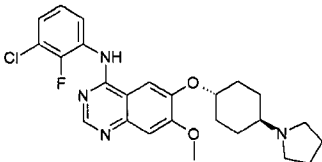
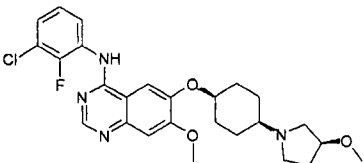
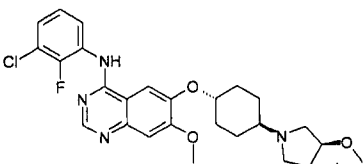
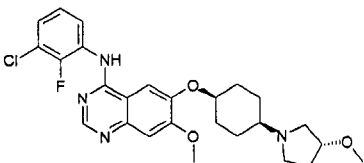
Beispiel-Nr.	Struktur
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

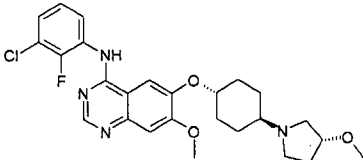
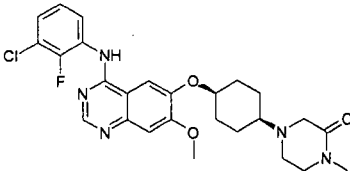
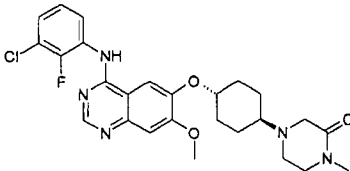
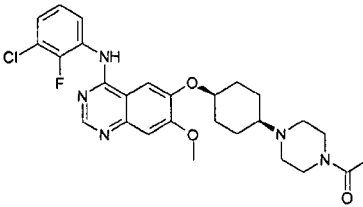
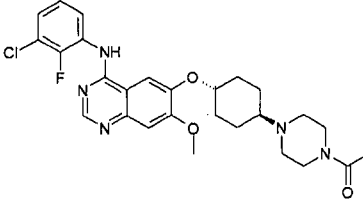
39

Beispiel-Nr.	Struktur
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	

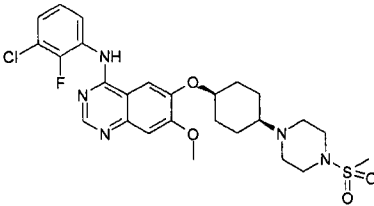
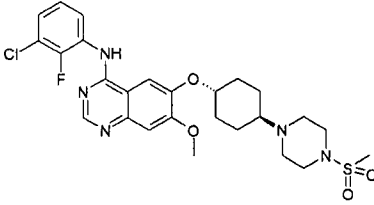
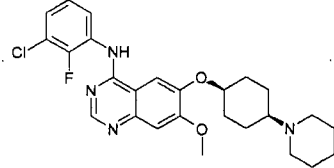
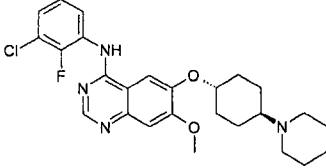
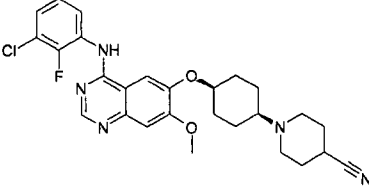
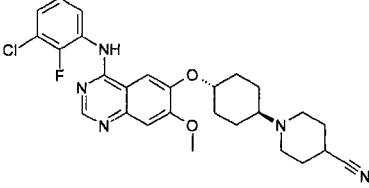
Beispiel-Nr.	Struktur
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 503, 505 [M+H]⁺ (3R,4R)-3,4-Dihydroxypyrrolidin: siehe zum Beispiel Tetrahedron, 63(5), 1243-1253; 2006

Beispiel-Nr.	Struktur
(24)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI+): $m/z = 503, 505$ $[M+H]^+$ (3R,4R)-3,4-Dihydroxypyrrolidin: siehe zum Beispiel Tetrahedron, 63(5), 1243-1253; 2006
(25)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI+): $m/z = 503, 505$ $[M+H]^+$ (3S,4S)-3,4-Dihydroxypyrrolidin: siehe zum Beispiel Helvetica Chimica Acta, 87(12), 3167-3181; 2004
(26)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI+): $m/z = 503, 505$ $[M+H]^+$ (3S,4S)-3,4-Dihydroxypyrrolidin: siehe zum Beispiel Helvetica Chimica Acta, 87(12), 3167-3181; 2004

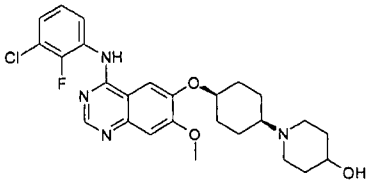
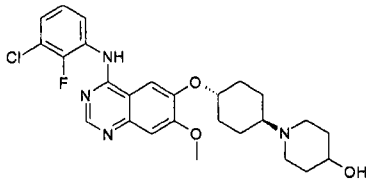
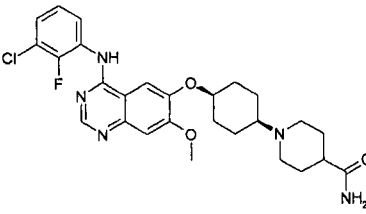
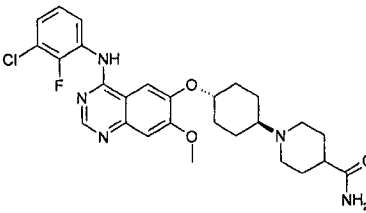
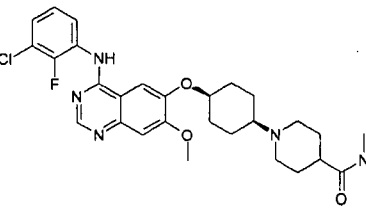
Beispiel-Nr.	Struktur
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(34)	
(35)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran oder 1,2-Dichlorethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺
(36)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran oder 1,2-Dichlorethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺
(37)	
(38)	

24

Beispiel-Nr.	Struktur
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺
(44)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran

85

Beispiel-Nr.	Struktur
	Massenspektrum (ESI ⁺): m/z = 510, 512 [M+H] ⁺
(45)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺
(46)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺
(47)	
(48)	
(49)	

86

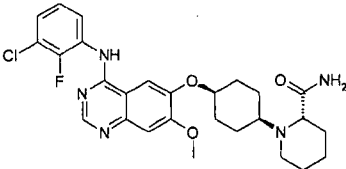
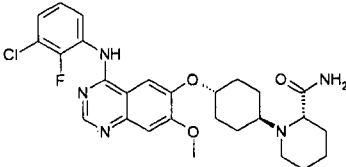
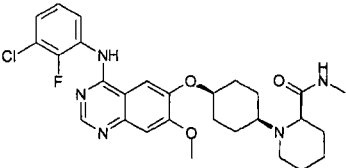
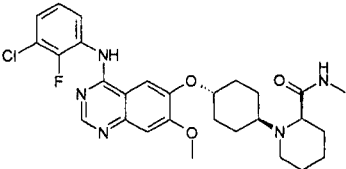
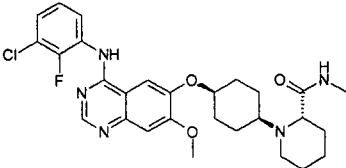
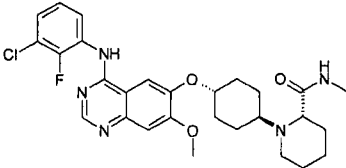
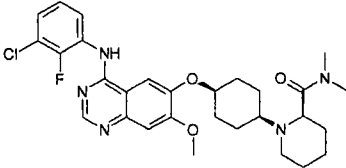
Beispiel-Nr.	Struktur
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

87

Beispiel-Nr.	Struktur
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

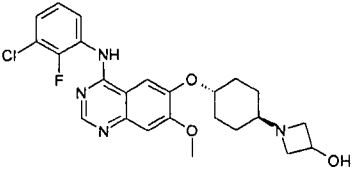
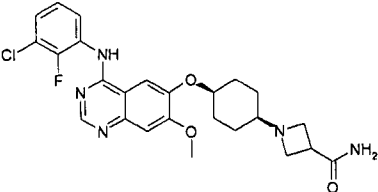
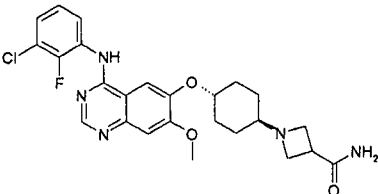
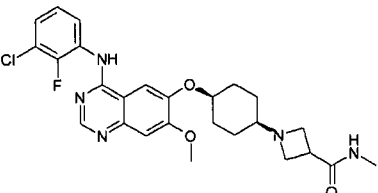
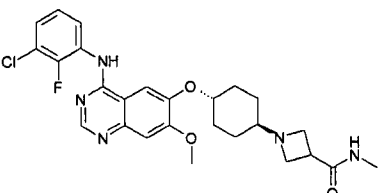
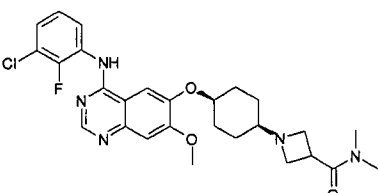
78

Beispiel-Nr.	Struktur
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺

91

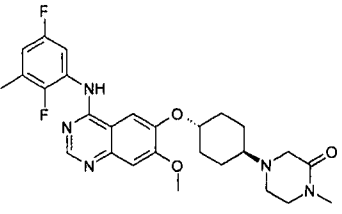
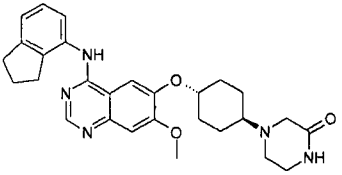
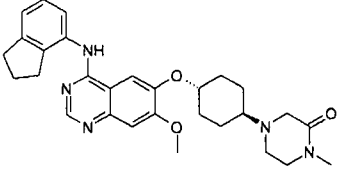
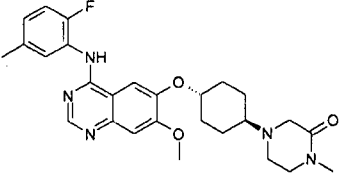
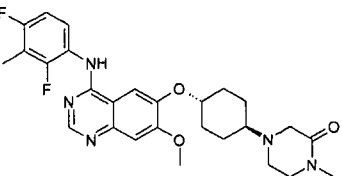
Beispiel-Nr.	Struktur
(84)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

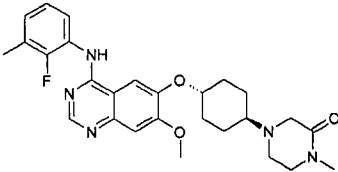
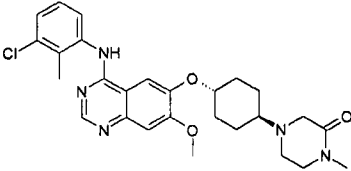
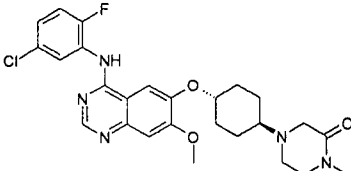
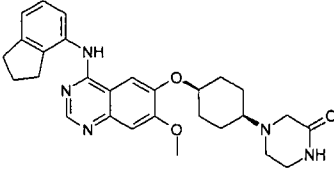
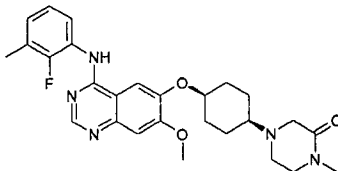
83

Beispiel-Nr.	Struktur
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	

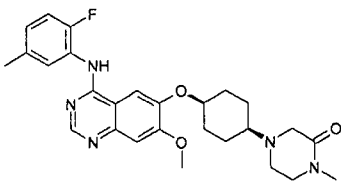
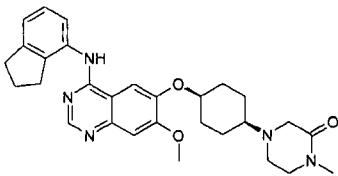
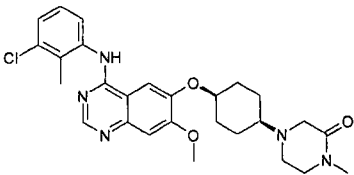
94

Beispiel-Nr.	Struktur
(104)	
(105)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺
(106)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Dichlormethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺
(107)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Dichlormethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺
(108)	

95

Beispiel-Nr.	Struktur
(109)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in 1,2-Dichlorethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺
(110)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Dichlormethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺
(111)	
(112)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Tetrahydrofuran Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺
(113)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in 1,2-Dichlorethan

96

Beispiel-Nr.	Struktur
	Massenspektrum (ESI ⁺): m/z = 494 [M+H] ⁺
(114)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Dichlormethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺
(115)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Dichlormethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺
(116)	 Durchführung gemäß Beispiel 1 in Dichlormethan Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

97

Beispiel 2

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1	Dragéekern enthält:		
	Wirksubstanz	75.0	mg
	Calciumphosphat	93.0	mg
	Maisstärke	35.5	mg
10	Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
	Magnesiumstearat	1.5	mg
		230.0	mg

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

	Kerngewicht:	230	mg
25	Stempel:	9	mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.

30	Dragéegewicht:	245	mg.
----	----------------	-----	-----

98

Beispiel 3

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

1	Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	100.0 mg
	Milchzucker	80.0 mg
10	Maisstärke	34.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
	Magnesiumstearat	2.0 mg
		220.0 mg

15 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

20

Tablettengewicht: 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

25

Beispiel 4

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

30

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

89

	Wirksubstanz	150.0 mg
	Milchzucker pulv.	89.0 mg
	Maisstärke	40.0 mg
	Kolloide Kieselgelsäure	10.0 mg
5	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Magnesiumstearat	1.0 mg
		300.0 mg

Herstellung:

- 10 Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.
- Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden
- 15 Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

20 Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

- 25 1 Kapsel enthält:
- | | | |
|-------------------|-----|----------|
| Wirkstoff | | 150.0 mg |
| Maisstärke getr. | ca. | 180.0 mg |
| Milchzucker pulv. | ca. | 87.0 mg |
| Magnesiumstearat | | 3.0 mg |
| 30 ca. | | 420.0 mg |

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

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

5 Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

10 Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150.0 mg
15	Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
		2000.0 mg

20 Herstellung:

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

Beispiel 7

25

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

30	Wirkstoff	1.00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g

101

91

	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
	Rohrzucker	10.00 g
	Glycerin	5.00 g
5	Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
	Aroma	0.30 g
	Wasser dest.ad 100.00 ml	

Herstellung:

- 10 Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren
p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und
Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt
und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe
und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur
15 Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 8

20

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	10.0 mg
25	0.01 n Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest ad	2.0 ml

Herstellung:

- Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz
30 isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

102

Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff	50.0 mg
0.01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10.0 ml

10 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10

15

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

20	Wirksubstanz	5.0 mg
	Lactose für Inhalationszwecke	15.0 mg
		20.0 mg

Herstellung:

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

Kapselgewicht: 70.0 mg

30 Kapselgröße: 3

Beispiel 11

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

5 1 Hub enthält:

Wirksubstanz 2.500 mg

Benzalkoniumchlorid 0.001 mg

1N-Salzsäure q.s.

10 Ethanol/Wasser (50/50) ad 15.000 mg

• Herstellung:

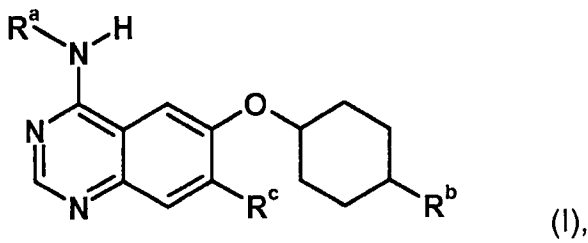
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte

15 Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in denen

R^a eine Phenyl-, 1-Phenylethyl- oder Indan-4-yl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R¹ bis R³ substituiert ist, wobei

R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkynyl-Gruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxy-Gruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxy-Gruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxy-Gruppe oder

eine Cyano-, Nitro- oder Amino-Gruppe, und

R³ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe darstellen,

(2)

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₄-Alkyl-carbonyl)-homopiperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R⁴ mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R⁴ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynyl-Gruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxy-Gruppe,

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

eine Amino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₄-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-carbonylamino-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₄-alkyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkyl-sulfonylamino-C₁₋₄-alkyl-Gruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-C₁₋₄-alkyl- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₄-alkyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-,

pd

4-C₁₋₄-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkylcarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Cyano-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-,
5 Di-(C₁₋₄-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-,
Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-,
4-C₁₋₄-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl- oder Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe,

10 eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-,
C₁₋₄-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-sulfonyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₄-alkyl-,
C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, Aminosulfonyl-C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-
15 aminosulfonyl-C₁₋₄-alkyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)amino-sulfonyl-C₁₋₄-alkyl-Gruppe

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen
zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

20 R^c ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

25 eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch einen Rest R⁵ substituiert ist, wobei

R⁵ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-,
Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-
30 yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-
bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-

(57)

97

bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-,
Homopiperazin-1-yl- oder C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl-Gruppe oder

eine Formylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-
carbonylamino-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-,
C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-
1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-
ylcarbonylamino-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-
ylcarbonylamino- oder eine C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Hydroxygruppe,

eine C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxy- oder Ethyloxy-Gruppe,

eine C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie
vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyloxy-Gruppe,

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

eine Tetrahydrofuranyl-C₁₋₄-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₄-alkyloxy-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R⁶ substituierte
Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Homopiperidiny-Gruppe substituiert ist, wobei

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

oder eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R⁶ substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und wobei die bei der Definition des Restes R^c vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinyl-Gruppen jeweils durch eine
5 oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, und

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R⁷ mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und
10

R⁷ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe darstellt, und

15 unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinyl-Gruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R⁷ mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

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

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

25 2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^a eine Phenyl-, 1-Phenylethyl- oder Indan-4-yl-Gruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R¹ bis R³ substituiert ist, wobei
30

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Ethinyl-Gruppe,

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

eine Pyridyloxy- oder Pyridinylmethoxy-Gruppe, wobei der Pyridinylteil der
vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch eine Methyl- oder
Trifluormethyl-Gruppe substituiert ist,

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

R^3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-
4-yl-, Homomorpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl-,
4-(C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-
homopiperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, die
jeweils durch R^4 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich
oder verschieden sein können und

R^4 ein Fluoratom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-,
N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino- oder
N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

5

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

10

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-Gruppe,

15

eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

20

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-Gruppe,

25

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

R^c ein Wasserstoffatom,

30

eine Hydroxygruppe,

eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe,

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

5

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R⁵ substituiert ist, wobei

10

R⁵ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

15

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

20

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

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

25

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen

30

R^a eine 1-Phenylethyl-, 3-Ethynylphenyl-, 3-Brom-2-fluor-phenyl-, 3-Brom-4-fluor-phenyl-, 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2,4-Difluor-3-methyl-phenyl-, 2,5-Difluor-3-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl- oder eine Indan-4-yl-Gruppe,

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

5

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R⁴ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

10

R⁴ ein Fluoratom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

15

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

20

eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

25

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe

30

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₄-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-Gruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

5

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-Gruppe,

10

eine C₁₋₄-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

15

R^c ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy- oder Ethyloxy-Gruppe,

20

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei

R⁵ eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-Gruppe darstellt,

25

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

30

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

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

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

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

10 R^a eine 1-Phenylethyl-, 3-Ethynylphenyl-, 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2,4-Difluor-3-methyl-phenyl-, 2,5-Difluor-3-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl- oder eine Indan-4-yl-Gruppe,

15 R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)-piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-Gruppe, die jeweils durch R^4 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

20 R^4 ein Fluoratom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

25 eine Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di-(C_{1-2} -alkyl)amino-, C_{1-2} -Alkyl-carbonylamino-, N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-carbonylamino-, C_{1-2} -Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

30 eine Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkylamino- C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-2} -alkyl)amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-carbonylamino- C_{1-2} -alkyl-, N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-carbonylamino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-2} -Alkyl-sulfonylamino- C_{1-2} -alkyl- oder N-(C_{1-2} -Alkyl)- C_{1-2} -alkyl-sulfonylamino- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₂-Alkyloxy- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyloxy-Gruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl- oder C₁₋₂-Alkyl-carbonyloxy-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

5

eine C₁₋₂-Alkyl-carbonyl-, Cyano-, C₁₋₂-Alkyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)amino-carbonyl-Gruppe,

10

eine C₁₋₂-Alkylcarbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Cyano-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₂-alkyl-gruppe, Aminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

eine C₁₋₂-Alkylsulfanyl-, C₁₋₂-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₂-Alkylsulfonyl-Gruppe,

15

eine C₁₋₂-Alkylsulfanyl-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₂-Alkylsulfinyl-C₁₋₂-alkyl- oder C₁₋₂-Alkylsulfonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe

darstellt, und wobei die unter R^b vorstehend erwähnten Heterocyclen zusätzlich durch eine Oxo-Gruppe substituiert sein können,

20

R^c ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Ethyloxy- oder 2-(Methoxy)-ethyloxy-Gruppe,

25

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

bedeuten,

30

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

5. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^a eine 1-Phenylethyl, 3-Chlor-2-fluor-phenyl-, 3-Chlor-4-fluor-phenyl-, 5-Chlor-2-fluor-phenyl-, 2-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2-Fluor-5-methyl-phenyl-, 3-Fluor-5-methyl-phenyl-, 4-Fluor-3-methyl-phenyl-, 2,4-Difluor-3-methyl-phenyl-, 3-Chlor-2-methyl-phenyl- oder eine Indan-4-yl-Gruppe,

R^b eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl- oder 3-Oxopiperazin-1-yl -Gruppe, die jeweils durch R^4 mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R^4 eine Methyl-, Hydroxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylamino-carbonyl- oder Dimethylamino-carbonyl-Gruppe darstellt, und

R^c eine Methoxy -Gruppe,

bedeuten,

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

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholin-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(c) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

117

(d) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 (e) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(f) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

10 (g) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(h) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 (i) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

20 (j) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(k) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

25 (l) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

30 (m) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(n) 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(o) 4-[(2-Fluor-5-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(p) 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin und

(q) 4-[(3-Chlor-2-methyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach

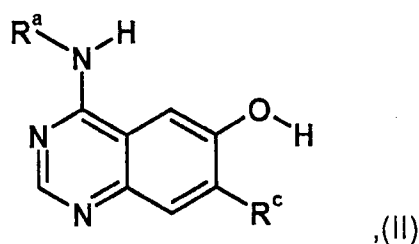
119

109

mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß
5 den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

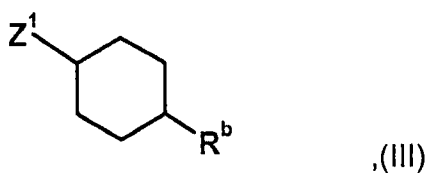


10

in der

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

15

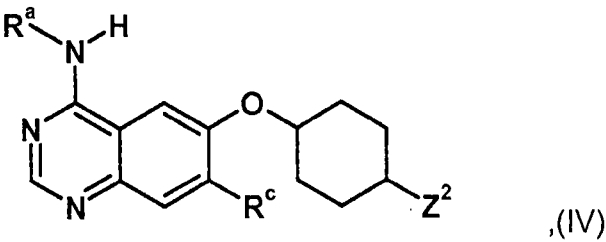


in der

20 R^b wie eingangs erwähnt definiert ist und Z¹ eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt
wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

110



in der

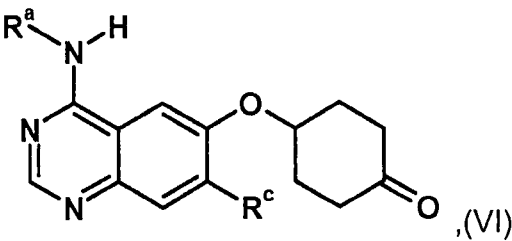
- 5 R^a und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z^2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der

R^b wie eingangs erwähnt definiert ist, umgesetzt wird, oder

- 15 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

20

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

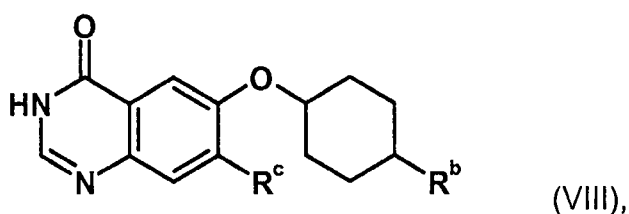


in der

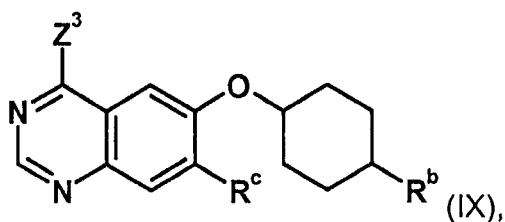
R^b wie eingangs erwähnt definiert ist, umgesetzt wird, oder

5

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



10 in der R^b und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Halogenierungsmittel zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IX),



15 in der R^b und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^3 ein Halogenatom darstellt, umgesetzt wird, und diese anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X),

R^a-NH_2 (X), in der R^a wie eingangs erwähnt definiert ist, umgesetzt wird.

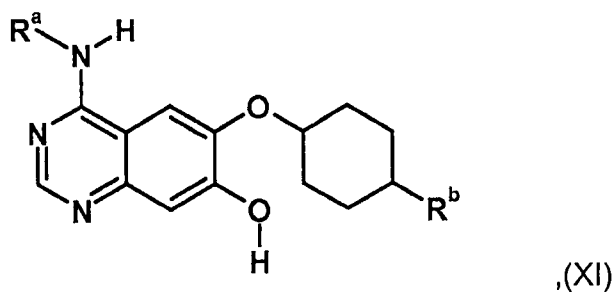
20

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

112

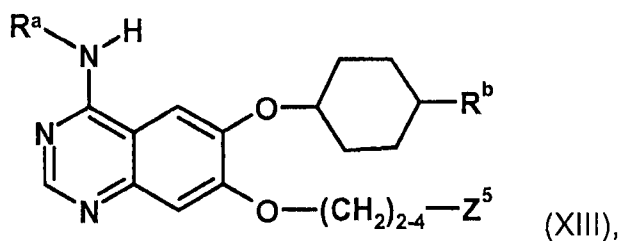


in der R^a und R^b wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^c wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^4 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird, oder

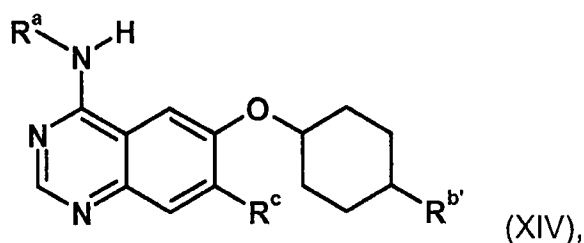
f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine der eingangs erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene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



in der R^a und R^b wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^5 eine Austrittsgruppe darstellt, mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, umgesetzt wird, oder

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^b eine oder mehrere Hydroxygruppen enthält,

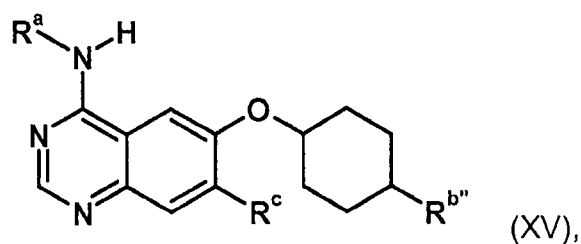
Schutzreste von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a und R^c wie eingangs erwähnt definiert sind und $R^{b'}$ eine oder mehrere in Hydroxygruppen überführbare Gruppen enthält, abgespalten werden, oder

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^b eine $-NH-$ Gruppe enthält:

ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



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

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder

129

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

5

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, durch Esterspaltung in eine Carbonsäure übergeführt wird, und/oder

10

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, durch Umsetzung mit einem Amin in ein Carbonsäureamid-Derivat übergeführt wird, und/oder

15

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy-Gruppe enthält, durch Umsetzung mit einem Amin in ein Carbonsäureamid-Derivat übergeführt wird, und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

20

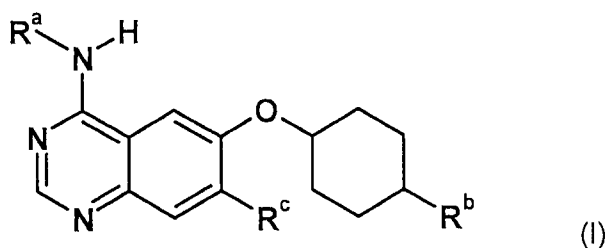
gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

25

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y procedimientos para su preparación

5 Objeto de la presente invención son heterociclos bicíclicos de la fórmula general



10 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la transducción de señales mediada por tirosina quinasas, su uso para el tratamiento de enfermedades, en especial enfermedades tumorales, así como hiperplasia benigna de próstata (BPH), enfermedades del pulmón y de las vías aéreas y su producción.

En la fórmula general I anterior, significan

15 R^a es un grupo fenilo, 1-feniletilo o indan-4-ilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R^1 a R^3 , donde

R^1 y R^2 , pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-3} o alquino C_{2-3} ,

20 un grupo arilo, ariloxio, arilmetilo o arilmetoxi,

un grupo heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilmetilo o heteroarilmetoxi,

un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o

un grupo ciano, nitro o amino, y

R^3 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o

25 un grupo metilo o trifluorometilo,

R^b un grupo azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, homipiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, 4-(alquil C_{1-4} -carbonil)-piperazín-1-ilo,

4-(alquil C_{1-4} -sulfonil)-piperazín-1-ilo, homopiperazín-1-ilo, 4-(alquil C_{1-4} -carbonil)-homopiperazín-1-ilo o 4-(alquil C_{1-4} -sulfonil)-homopiperazín-1-ilo, que en cada caso

126

puede estar mono-, di- o trisustituido con R^4 , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

- R^4 un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,
un grupo alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} ,
5 un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-4})-alquil C_{1-4} -carbonilamino, alquil C_{1-4} -sulfonilamino o N-(alquil C_{1-4})-alquil C_{1-4} -sulfonilamino,
un grupo amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di-(alquil C_{1-4})amino-
10 alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilamino-alquilo C_{1-4} , N-(alquil C_{1-4})-alquil C_{1-4} -
carbonilamino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonilamino-alquilo C_{1-4} o N-(alquil C_{1-4})-
alquil C_{1-4} -sulfonilamino-alquilo C_{1-4} ,
un grupo hidroxil, alquil C_{1-4} -oxi o alquil C_{1-4} -carboniloxi
un grupo hidroxil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -oxi-alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4} -carboniloxi-
15 alquilo C_{1-4} ,
un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo, ciano, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo, carboxi,
aminocarbonilo, alquil C_{1-4} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})amino-carbonilo,
pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo,
4-alquil C_{1-4} -piperazin-1-il-carbonilo o morfolin-4-il-carbonilo,
20 un grupo alquil C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -
oxicarbonil-alquilo C_{1-4} , aminocarbonil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -aminocarbonil-
alquil C_{1-4} , di-(alquil C_{1-4})aminocarbonil-alquilo C_{1-4} , pirrolidin-
1-il-carbonil-alquilo C_{1-4} , piperidin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-4} , piperazin-1-il-
carbonil-alquilo C_{1-4} ,
25 4-alquil C_{1-4} -piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-4} o morfolin-4-il-carbonil-alquilo C_{1-4} ,
un grupo alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo,
aminosulfonilo, alquil C_{1-4} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-4})amino-sulfonilo,
un grupo alquil C_{1-4} -sulfanil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfinil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -
30 sulfonil- alquilo C_{1-4} , aminosulfonil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -aminosulfonil-
alquilo C_{1-4} o di-(alquil C_{1-4})amino-sulfonil-alquilo C_{1-4}
y en donde los heterociclos previamente mencionados en R^b pueden estar
adicionalmente sustituidos con un grupo oxo,
 R^c un átomo de hidrógeno,
35 un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

12A

un grupo alquilo C_{14} ,

un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido con un radical R^5 , en donde

5 R^5 representa un grupo hidroxil, alquil C_{1-3} -oxi, cicloalquil C_{3-6} -oxi, amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-alquil C_{1-3} -piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o alquil C_{1-3} -homopiperazin-1-ilo o

10 un grupo formilamino, alquil C_{1-4} -carbonilamino, alquil C_{1-3} -oxi-alquil C_{1-3} -carbonilamino, alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-3} -aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-3})aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C_{1-3} -piperazin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino o un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilamino,

15 un grupo hidroxil,

un grupo alquil C_{1-4} -oxi,

un grupo metoxi o etiloxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

un grupo alquil C_{2-4} -oxi, que está sustituido con el radical R^5 , en donde R^5 se define como se mencionó con anterioridad,

20 un grupo cicloalquil C_{3-7} -oxi o cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} -oxi,

un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi o tetrahidropiran-4-iloxi,

un grupo tetrahidrofuranil-alquil C_{1-4} -oxi o tetrahidropiranil-alquil C_{1-4} -oxi,

un grupo alcoxi C_{1-4} , que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo sustituido con el radical R^6 sustituido en posición 1, en donde

25 R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

o un grupo alcoxi C_{1-4} , que está sustituido con un grupo morfolinilo sustituido en posición 4 con el radical R^6 , en donde R^6 se define como se mencionó con anterioridad, y en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo mencionados previamente en la definición del radical R^6 en cada caso pueden estar

30 sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , y

en donde por grupos arilo mencionados en la definición de los radicales previamente citados en cada caso se debe entender un grupo fenilo, que está mono- o disustituido con R^7 , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxil, alquil C_{1-3} -oxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano, y

5 por grupo heteroarilo mencionados en la definición de los radicales previamente citados se entiende un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, en donde los grupos heteroarilo previamente citados en cada caso están mono- o disustituídos con el radical R^7 , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y R^7 se define como se mencionó con anterioridad, y
10 siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Los compuestos preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos en los que

R^a es un grupo fenilo, 1-feniletilo o indan-4-ilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R^1 a R^3 , donde

15 R^1 es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
un grupo metilo, trifluorometilo o etinilo,
un grupo fenilo o fenilmetoxi, en donde la parte de fenilo de los grupos previamente mencionados está eventualmente sustituida con un átomo de flúor o cloro, o
20 un grupo piridiloxi o piridinilmetoxi, en donde la parte de piridinilo de los grupos previamente mencionados eventualmente está sustituida con un grupo metilo o trifluorometilo,

R^2 es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo y

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

25 R^b es un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-3} -carbonil)-piperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-3} -sulfonil)-piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-3} -carbonil)-homopiperazin-1-ilo o 4-(alquil C_{1-3} -sulfonil)-homopiperazin-1-ilo, que en cada caso puede estar mono- o disustituido con R^4 , en donde los sustituyentes pueden ser
30 iguales o diferentes y

R^4 es un átomo de flúor,

un grupo alquilo C_{1-3} ,

un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, alquil C_{1-3} -sulfonilamino
35 o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,

- un grupo amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃amino-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-sulfonilamino-alquilo C₁₋₃ o N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino-alquilo C₁₋₃,
- 5 un grupo hidroxil, alquil C₁₋₃-oxil o alquil C₁₋₃-carboniloxil,
un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-oxil-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carboniloxil-alquilo C₁₋₃,
- un grupo alquil C₁₋₃-carbonil, ciano, alquil C₁₋₄-oxicarbonil, carboxil, aminocarbonil, alquil C₁₋₃-aminocarbonil o di-(alquil C₁₋₃)amino-carbonil,
- 10 un grupo alquil C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-oxicarbonil-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonil-alquilo C₁₋₃,
- un grupo alquil C₁₋₄-sulfanil, alquil C₁₋₄-sulfinil, alquil C₁₋₄-sulfonil, aminosulfonil, alquil C₁₋₃-aminosulfonil o di-(alquil C₁₋₃)amino-sulfonil,
- 15 un grupo alquil C₁₋₄-sulfanil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-sulfinil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-sulfonil- alquilo C₁₋₃, aminosulfonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-aminosulfonil-alquilo C₁₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)amino-sulfonil-alquilo C₁₋₃
- y en donde los heterociclos previamente mencionados en R^b pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo oxo,
- 20 R^c un átomo de hidrógeno,
un grupo hidroxil,
un grupo alquil C₁₋₃-oxil,
un grupo metoxil, que está sustituido con uno a tres átomos de flúor,
un grupo etiloxil, que está sustituido en posición 2 con un radical R⁵, en donde
- 25 R⁵ representa un grupo hidroxil, alquil C₁₋₃-oxil, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, morfolin-4-il, homomorfolin-4-il, piperazin-1-il o un grupo 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-il,
- un grupo propiloxil, que está sustituido en posición 3 con el radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad, o
- 30 un grupo butiloxil que está sustituido en posición 4 con un radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad, y
- en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

130

Los compuestos de muy especial preferencia de la fórmula general I anterior son aquellos en los que significan

5 R^a un grupo 1-feniletilo, 3-etinilfenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2,4-difluoro-3-metil-fenilo, 2,5-difluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo o un grupo indan-4-ilo, un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)oxi]-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

10 R^b un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-3} -carbonil)-piperazin-1-ilo o 4-(alquil C_{1-3} -sulfonil)-piperazin-1-ilo, que en cada caso puede estar mono- o disustituido con R^4 , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

15 R^4 es un átomo de flúor,
un grupo alquilo C_{1-3} ,
un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, alquil C_{1-3} -sulfonilamino o N-(alquilo C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,
20 un grupo amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} amino-alquilo C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{1-3} o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{1-3} ,
un grupo hidroxil, alquil C_{1-3} -oxi o alquil C_{1-3} -carboniloxi,
25 un hidroxil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -oxi-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} -carboniloxi-alquilo C_{1-3} ,
un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, ciano, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo, carboxil, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo,
un grupo alquil C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} -oxicarbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3} ,
30 un grupo alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo,

un grupo alquil C₁₋₄-sulfanil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-sulfinil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquilo C₁₋₃, aminosulfonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-aminosulfonil-alquilo C₁₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)amino-sulfonil-alquilo C₁₋₃

5 y en donde los heterociclos previamente mencionados en R^b pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo oxo,

R^c un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi o etiloxi,

un grupo etiloxi, que está sustituido en posición 2 con el radical R⁵, en donde

10 R⁵ representa un grupo hidroxil, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-etilpiperazin-1-ilo,

un grupo propiloxi, que está sustituido en posición 3 con el radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad, o

15 un grupo butiloxi que está sustituido en posición 4 con el radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad, y

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

20 Los compuestos de muy especial preferencia de la fórmula general I son aquellos en los que significan

R^a un grupo 1-feniletilo, 3-etilfenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2,4-difluoro-3-metil-fenilo, 2,5-difluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo o un grupo indan-4-ilo,

25 R^b un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₃-carbonil)-piperazin-1-ilo o 4-(alquil C₁₋₃-sulfonil)-piperazin-1-ilo, que en cada caso puede estar mono- o disustituido con R⁴, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R⁴ es un átomo de flúor,

30 un grupo alquilo C₁₋₃,

un grupo amino, alquil C₁₋₂-amino, di-(alquil C₁₋₂)amino, alquil C₁₋₂-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₂)-alquil C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₂-sulfonilamino o un grupo N-(alquil C₁₋₂)-alquil C₁₋₂-sulfonilamino,

35 un grupo amino-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-amino-alquilo C₁₋₂, di-(alquil C₁₋₂)amino-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-carbonilamino-alquilo C₁₋₂, N-(alquil C₁₋₂)-alquil C₁₋₂-

132

carbonilamino-alquilo C_{1-2} , alquil C_{1-2} -sulfonilamino-alquilo C_{1-2} o N-(alquil C_{1-2})-
alquil C_{1-2} -sulfonilamino-alquilo C_{1-2} ,
un grupo hidroxil, alquil C_{1-2} -oxil o alquil C_{1-2} -carboniloxil,
un grupo hidroxil-alquilo C_{1-2} , alquil C_{1-2} -oxil-alquilo C_{2-4} o alquil C_{1-2} -carboniloxil-
alquilo C_{1-2} ,
un grupo alquil C_{1-2} -carbonil, ciano, alquil C_{1-2} -oxicarbonil, carboxil,
aminocarbonil, alquil C_{1-2} -aminocarbonil o di-(alquil C_{1-2})amino-carbonil,
un grupo alquil C_{1-2} -carbonil-alquilo C_{1-2} , ciano-alquilo C_{1-2} , alquil
 C_{1-2} -oxicarbonil-alquilo C_{1-2} , aminocarbonil-alquilo C_{1-2} , alquil
 C_{1-2} -aminocarbonil-alquilo C_{1-2} o di-(alquil C_{1-2})aminocarbonil-alquilo C_{1-2} ,
un grupo alquil C_{1-2} -sulfanil, alquil C_{1-2} -sulfinil o alquil C_{1-2} -sulfonil,
un grupo alquil C_{1-2} -sulfanil-alquilo C_{1-2} , alquil C_{1-2} -sulfinil-alquilo C_{1-2} o alquil
 C_{1-2} -sulfonil-alquilo C_{1-2} ,
y en donde los heterociclos previamente mencionados en R^b pueden estar
adicionalmente sustituidos con un grupo oxo,

R^c un átomo de hidrógeno,
un grupo metoxil, etiloxil o 2-(metoxil)-etiloxil,
un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxil, 3-(morfolin-4-il)propiloxil o 4-(morfolin-4-il)butiloxil,
sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I especialmente preferidos son aquellos
en los que significan

R^a un grupo 1-feniletil, 3-cloro-2-fluoro-fenil, 3-cloro-4-fluoro-fenil, 5-cloro-2-fluoro-
fenil, 2-fluoro-3-metil-fenil, 2-fluoro-5-metil-fenil, 3-fluoro-5-metil-fenil, 4-fluoro-3-
metil-fenil, 2,4-difluoro-3-metil-fenil, 3-cloro-2-metil-fenil o un indan-4-il,

R^b un grupo azetidín-1-il, pirrolidin-1-il, piperidín-1-il, morfolín-4-il o 3-oxo-
piperazín-1-il, que puede estar mono- o disustituido en cada caso por R^4 , en donde
los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R^4 un grupo metil, hidroxil, metoxil, ciano, aminocarbonil, metilamino-carbonil
o dimetilamino-carbonil, y

R^c un grupo metoxil,
sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Por los heterociclos bicíclicos previamente descritos de la fórmula general I, así
como los subgrupos caracterizados como preferidos, de mayor preferencia, de muy
especial preferencia y especialmente preferidos se deben destacar, en cada caso,
aquellos compuestos en los que

R^a un grupo 3-cloro-2-fluoro-fenilo,

un grupo 2-fluoro-3-metil-fenilo,

un grupo 2-fluoro-5-metil-fenilo o

un grupo 3-cloro-2-metil-fenilo,

5 R^b un grupo 3-oxo-piperazin-1-ilo o

un grupo 4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilo y

R^c un grupo metoxi,

donde para R^a se ha de destacar en especial el grupo 3-cloro-2-fluoro-fenilo, para R^b el grupo 3-oxo-piperazin-1-ilo o 4-metil-3-oxo-piperazin-1-ilo y para R^c el grupo metoxi, y

10 en donde se prefiere la disposición trans de los sustituyentes en la posición 1,4 del anillo ciclohexano.

A modo de ejemplo se mencionan los siguientes compuestos de especial preferencia de la fórmula general I:

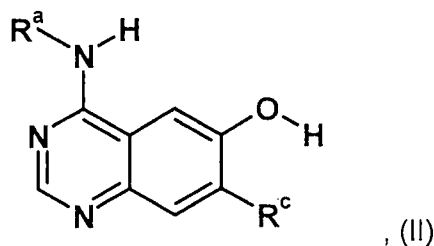
- (a) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 15 (b) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (c) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 20 (d) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (e) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (f) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 25 (g) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (h) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 30 (i) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (j) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (k) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 35

- (l) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (m) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 5 (n) 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)- ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (o) 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (p) 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y
- 10 (q) 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)- ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina
- así como sus sales.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo,

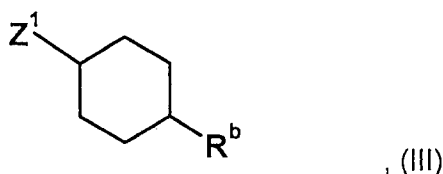
15 según los procedimientos siguientes:

- a) Reacción de un compuesto de la fórmula general (II)



en la cual

- 20 R^a y R^c se definen como se mencionó al principio, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



en la cual

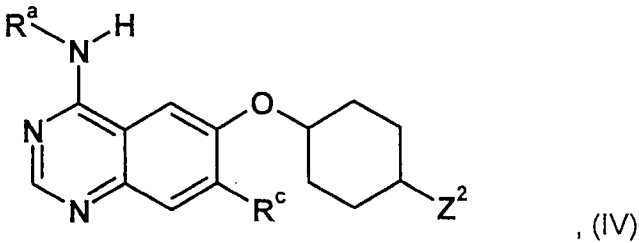
- R^b se define tal como se mencionó al principio y Z¹ representa un grupo lábil tal como
- 25 un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo sulfoniloxi tal como un grupo metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi o un grupo hidroxilo.

Con un compuesto de la fórmula general (III), en el que Z¹ representa un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi, la reacción se produce convenientemente en un

disolvente como etanol, isopropanol, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, con preferencia en presencia de una base como carbonato de potasio, terc-butilato de potasio, hidruro de sodio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas comprendidas en el rango de 20 °C a 160 °C, por ejemplo, a temperaturas comprendidas en el rango de 80 °C a 140 °C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en la cual Z¹ representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un medio sustractor de agua, preferentemente en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o dietiléter de etilenglicol a temperaturas de entre -50 y 150 °C, pero preferentemente a temperaturas de entre -20 y 80°C.

b) Reacción de un compuesto de la fórmula general (IV)



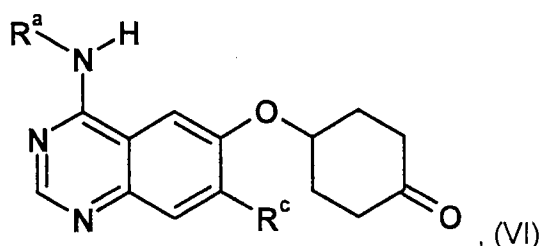
en la cual R^a y R^c se definen como se mencionó al principio, y Z² es un grupo saliente como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo o un grupo sulfonyloxi como un grupo metansulfonyloxi o p-toluenesulfonyloxi, con un compuesto de la fórmula general



en la cual R^b se define como se mencionó al principio.

La reacción se lleva a cabo con preferencia en presencia de una base orgánica o inorgánica como carbonato de potasio o N-etil-diisopropilamina, por ejemplo, en un disolvente como etanol, isopropanol, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a temperaturas comprendidas en el rango de 0 °C y 150 °C.

c) Reacción de un compuesto de la fórmula general (VI)



en la cual

R^a y R^c se definen como se mencionó al principio, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

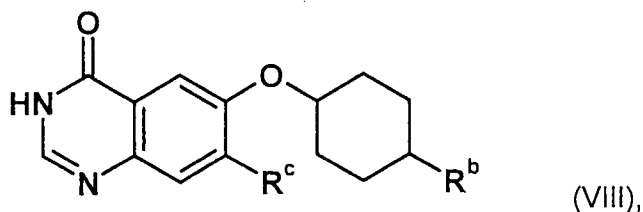


en la cual

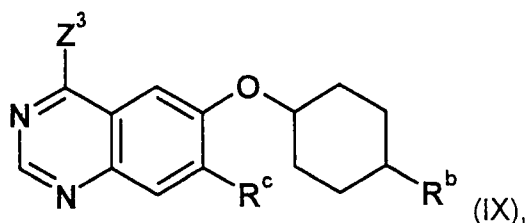
R^b se define como se mencionó al principio, en presencia de un agente de reducción.

La aminación reductiva se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente como diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano en presencia de un agente de reducción como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, eventualmente en presencia de ácido acético a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 80 °C. La aminación reductiva también se puede realizar con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón activado u óxido de platino. Otra posibilidad consiste en formar la enamina a partir de la cetona de la fórmula general VI y la amina de la fórmula general VII con separación de agua, por ejemplo, con isopropilato de titanio (IV), y luego reducirla, por ejemplo, con borhidruro de sodio o hidrógeno/paladio sobre carbón activado.

d) Reacción de un compuesto de la fórmula general (VIII)



en la que R^b y R^c se definen como se mencionó al principio, con un agente de halogenación, por ejemplo, un halogenuro de ácido como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo u oxiclорuro de fósforo en un compuesto intermediario de la fórmula general (IX),



en la que R^b y R^c se definen como se mencionó al principio y Z^3 representa un átomo de halógeno como un átomo de cloro o de bromo,

y subsiguiente reacción con un compuesto de la fórmula general (X)

- 5 R^a-NH_2 (X), en la que R^a se define como se mencionó al principio, o sus sales.

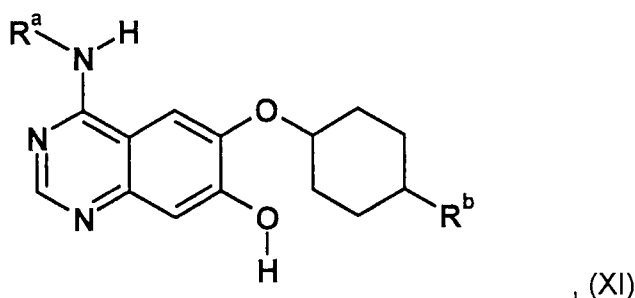
La reacción con el agente de halogenación tiene lugar eventualmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo o tolueno, y eventualmente en presencia de una base tal como N,N-diétanilina, trietilamina o N-etil-diisopropilamina a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, preferentemente
10 de 40°C a 120°C. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo con cloruro de tionilo y cantidades catalíticas de dimetilformamida a una temperatura de ebullición de la mezcla de reacción o también con oxiclورو de fósforo en acetonitrilo en presencia de trietilamina a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción del compuesto de la fórmula general (X) con el compuesto de la
15 fórmula general (X) o de sus sales tiene lugar convenientemente en un disolvente tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo, dioxano o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 160 °C, preferentemente de 60 °C a 120 °C. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferentemente en
20 isopropanol a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción de un compuesto de la fórmula general (VIII) en un compuesto de la fórmula general (I) también se puede llevar a cabo como reacción en un solo recipiente, por ejemplo, en acetonitrilo, en presencia de trietilamina.

- 25 e) Para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^c representa uno de los grupos alquiloxi mencionados al principio, eventualmente sustituidos:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que R^a y R^b son como se definieron al comienzo, se hacen reaccionar con un compuesto de la fórmula general



- 5 en la que R^c representa un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo metilo o etilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , un grupo tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, un grupo tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-4} o tetrahidropiranil-alquilo C_{1-4} , un grupo alquilo C_{2-4} sustituido con R^7 , en donde R^7 se define como se mencionó al principio, un grupo
- 10 alquilo C_{1-4} , que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo sustituido en la posición 1 con el radical R^8 , o un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido con un grupo morfolinilo sustituido en posición 4 con el radical R^8 , en donde R^8 en cada caso se define como se mencionó al principio y
- Z^4 es un grupo saliente como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, arilsulfonilo o hidroxilo.
- 15

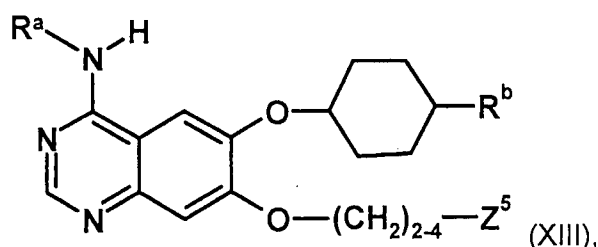
Si en el caso del grupo saliente se trata de un átomo de halógeno como un átomo de cloro, de bromo o de yodo o de un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo como el grupo metansulfonilo o p-toluensulfonilo, la reacción se lleva a cabo con preferencia en presencia de una base orgánica o inorgánica como carbonato de

20 potasio, hidruro de sodio o N-etil-diisopropilamina. Si en el caso del grupo saliente se trata de un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante, con preferencia en presencia de una fosfina y de un derivado de ácido azodicarboxílico como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico del ácido azodicarboxílico.

25

f) Para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^c representa uno de los grupos alquilo mencionados al principio que está sustituido con un grupo amino, alquilamino o dialquilamino eventualmente sustituido o con un grupo heterocíclico

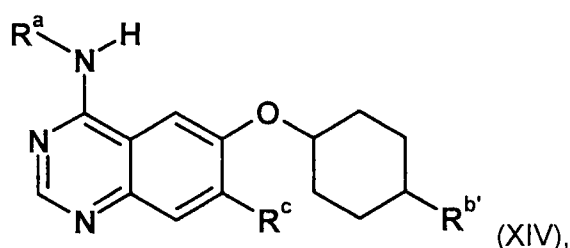
unido a través de un átomo de iminonitrógeno eventualmente sustituido: Reacción de un compuesto de la fórmula general



- 5 en la que R^a y R^b se definen como se mencionó al principio, y Z^5 es un grupo saliente como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo o un grupo sulfonilo como un grupo metansulfonilo o p-toluensulfonilo, con amoníaco, una correspondiente alquilamina, dialquilamina o un compuesto imino eventualmente sustituidos o sus sales o derivados apropiados tales como, por ejemplo, morfolina.

- 10 g) Para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^b contiene uno o varios grupos hidroxilo:

Separación de restos de protección de un compuesto de la fórmula general



- 15 en la que R^a y R^c se definen como se mencionó al principio y R^b contiene uno o varios grupos convertibles en grupos hidroxilo, por ejemplo, un grupo benciloxi eventualmente sustituido, un grupo benciloxi, un grupo sililoxi, acetiloxi, benzoiloxi, metoxi, etoxi, terc-butoxi o tritiloxi.

- 20 La separación de los radicales protectores se lleva a cabo, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo, en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

- 25 La separación de un radical bencilo o metoxibencilo se lleva a cabo, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de

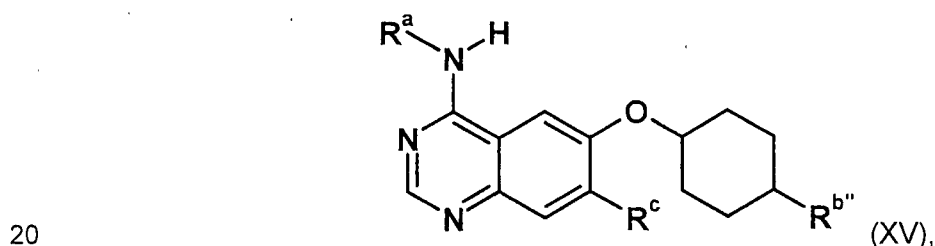
un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo eventualmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperatura ambiente de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7
5 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxycarbonilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido
10 clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

La separación de un grupo sililoxi, por ejemplo, de un grupo terc.-butil-dimetilsililo, se realiza, por ejemplo, por tratamiento con fluoruros como fluoruro de tetrabutylamonio eventualmente usando un disolvente como
15 tetrahydrofurano o dioxano.

h) Para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^b contiene un grupo -NH:

Separación de un resto de protección de un compuesto de la fórmula general



en la que R^a y R^c se definen como se mencionó al principio y R^{b''} posee la condición de los significados mencionados al comienzo para R^b de que R^{b''} contenga un átomo de nitrógeno protegido.

Los restos protectores usuales para un grupo amino, alquilamino o imino son,
25 por ejemplo, los grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc.-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, en donde se tiene en cuenta para el grupo amino adicionalmente el grupo ftalilo.

La separación del radical protector se lleva a cabo, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua,
30 tetrahydrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido

trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o aprótica, por ejemplo, en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

5 La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se lleva a cabo, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo eventualmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero
10 con preferencia a temperatura ambiente de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

 La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se lleva a cabo
15 con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

 La separación de un radical trifluoroacetilo se lleva a cabo con preferencia por
20 tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico eventualmente en presencia de un disolvente como ácido acético a temperaturas de entre 50 y 120 °C o por tratamiento con lejía de potasa eventualmente en presencia de un disolvente como tetrahidrofurano o metanol a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

 La separación de un radical ftalilo se realiza preferiblemente en presencia de
25 hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina, n-butilamina o etanolamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50 °C.

 Si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I que
30 contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se puede convertir por acilación o sulfonylación en un correspondiente compuesto de acilo o sulfonylo de la fórmula general I, en donde como agente de acilación se tienen en cuenta, por ejemplo, halogenuros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico y ácidos carboxílicos con agentes de activación como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y como agente de sulfonylación, halogenuros de sulfonylo, y/o

142

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se puede convertir por alquilación reductiva o por alquilación en un correspondiente compuesto de alquilo de la fórmula general I y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxycarbonilo, se puede
5 convertir por separación del éster en un ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxycarbonilo, se puede convertir por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, se puede convertir por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico.

10 En las reacciones descritas previamente se pueden proteger grupos reactivos eventualmente existentes tales como grupo hidroxí, amino, alquilamino o imino durante la reacción por medio de grupos protectores usuales, que se vuelven a separar después de la reacción.

A modo de ejemplo, se tienen en cuenta como resto protector para un grupo
15 hidroxí los grupos trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

Como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino se tienen en cuenta, por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc.-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo y para el grupo amino adicionalmente el grupo ftalilo.

20 La ulterior separación eventual de un radical protector usado se lleva a cabo, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o
25 aprótica, por ejemplo, en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas de entre 0 y 120 °C, con preferencia a temperaturas de entre 10 y 100 °C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se lleva a cabo, sin embargo, por ejemplo, por hidrogenólisis, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente apropiado como
30 metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acetato de etilo eventualmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas de entre 0 y 100 °C, pero con preferencia a temperatura ambiente de entre 20 y 60 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, preferiblemente en ácido trifluoroacético
35 en presencia de anisol.

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxycarbonilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico o por tratamiento con trimetilsilano de yodo eventualmente usando un disolvente como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

5 La separación de un radical trifluoracetilo se lleva a cabo con preferencia por tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico eventualmente en presencia de un disolvente como ácido acético a temperaturas de entre 50 y 120 °C o por tratamiento con lejía de potasa eventualmente en presencia de un disolvente como tetrahidrofurano o metanol a temperaturas de entre 0 y 50 °C.

10 Otros grupos protectores apropiados y posibilidades para su introducción y separación se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH.

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, tal como se mencionó ya al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o
15 diastereómeros. De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo en sus enantiómeros.

De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, las mezclas obtenidas cis/trans por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de
20 la fórmula general I, que aparecen en racematos, de acuerdo con métodos conocidos en sí (ver Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodos ópticas y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos debido a sus diferencias fisicoquímicas según métodos conocidos en sí, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización por
25 fraccionamiento, en sus diastereómeros que, en caso de que se produzcan en forma racémica, se pueden separar luego, tal como se mencionó con anterioridad, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente
30 ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados, tales como, p. ej. ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados o alcoholes activados, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los
35 derivados los antípodos libre por la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente

1 44
activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo se tiene en cuenta, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical
5 acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, se pueden convertir los compuestos obtenidos de la fórmula I en sus sales, en especial para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. En calidad de ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
10 metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido L-tartárico o ácido maleico. Como bases se tienen en cuenta, por ejemplo, lejía de sosa, lejía potásica, hidróxido de calcio, dietanolamina o N-metil-D-glucamina.

15 Bajo el término "alquilo C₁₋₄" (también cuando son componentes de otros restos) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Eventualmente, para los grupos antes mencionados, también se usan las abreviaturas Me, et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-
20 Bu, etc. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones de propilo y butilo comprenden todas las formas isómeras posibles de los correspondientes restos. De esta manera, por ejemplo propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*.-butilo, etc.

Por el término "alquenilo C₂₋₃" (también siempre que sean parte de otros
25 radicales) se entienden grupos alquenilo lineales o ramificados con 2 a 3 átomos de carbono, siempre que al menos presentes un doble enlace. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etenilo o alilo.

Por el término "alquinilo C₂₋₃" (también siempre que sean parte de otros
30 radicales) se entienden grupos alquenilo lineales o ramificados con 2 a 3 átomos de carbono, siempre que al menos presentes un doble enlace. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: etinilo o propargilo.

Por el término "cicloalquilo C₃₋₇" (también siempre que sean componente de
otros radicales) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
35 Siempre que no se describa de otra manera, los grupos alquilo cíclico pueden estar

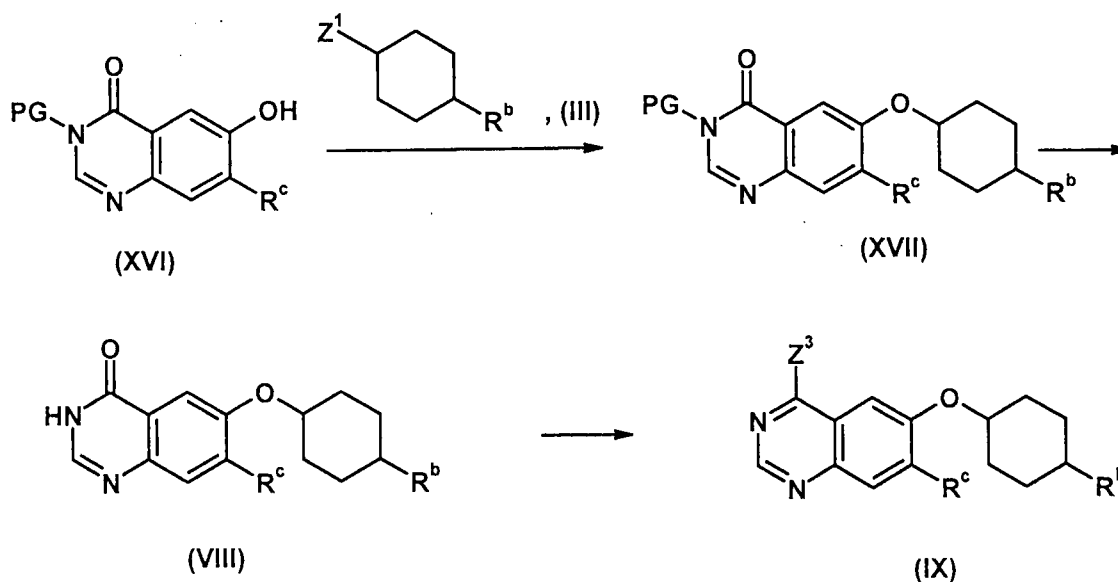
sustituídos con uno o varios restos seleccionados del grupo formado por metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Por el término "arilo" (también siempre que sean componente de otros radicales) se entienden sistemas de anillos aromáticos con 6, 10 ó 14 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: fenilo o naftilo, un radical arilo preferido es el fenilo. Siempre que no se describa de otra manera, los compuestos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de las fórmulas generales II a XV utilizados como sustancias de partida son en parte conocidos en la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (ver Ejemplos I a XVIII) o los procedimientos previamente descritos, eventualmente con introducción adicional de radicales protectores.

Los procedimientos estándar para preparar los materiales de partida se describen, por ejemplo, en "March's Advanced Organic Chemistry" de Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-VCH o en "Science of Synthesis/Houben-Weyl", Thieme.

A modo de ejemplo, los compuestos de la fórmula general (IX) se pueden obtener de la siguiente manera:



Esquema 1

148

A partir de un compuesto de la fórmula general (XVI), en el que PG significa un grupo protector como, por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, se realiza la reacción con un compuesto de la fórmula general (III) análogamente al procedimiento a) previamente descrito en un compuesto de la fórmula general (XVII).

- 5 Los compuestos de la fórmula general (XVI) se conocen de la bibliografía (ver, por ejemplo, los documentos WO 2004/108664 o WO 2007/003486) o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía.

- 10 La separación del grupo protector a partir de un compuesto de la fórmula general (XVII) en un compuesto de la fórmula general (VIII) se realiza, en caso de que PG signifique bencilo, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón (por ejemplo, análogamente al Ejemplo IV). La separación del radical protector, en caso de que PG signifique 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, también puede realizarse de modo oxidativo (por ejemplo, con nitrato de amonio y cerio (IV) o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) o con ácidos (por ejemplo, 15 con ácido trifluoroacético en presencia de anisol).

Un compuesto de la fórmula general (VIII) se puede convertir, tal como se describió en el procedimiento d) anterior, en un compuesto de la fórmula general (IX). Los significados para R^b , R^c , Z^1 y Z^3 en los compuestos del Esquema 1 se definen tal como se describió con anterioridad.

- 20 Tal como se mencionó con anterioridad, los compuestos de la fórmula general I conformes a la invención y sus sales fisiológicamente tolerables presentan propiedades farmacológicas valiosas, especialmente un efecto inhibidor sobre la transducción de señales mediada por el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), pudiendo ser provocada ésta, por ejemplo, por una inhibición de la formación 25 de ligandos, por la dimerización del receptor o por la propia tirosina quinasa. Además, es posible que la transmisión de señales se bloquee a otros componentes que están más abajo.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se examinan, por ejemplo, tal como sigue:

- 30 La inhibición de la transmisión de señales mediada por EGF-R se puede comprobar, por ejemplo, con células que expresan EGF-R humano y su supervivencia y proliferación depende de la estimulación por EGF o TGF-alfa. Una línea celular hematopoyética murina se modifica de modo tal que exprese EGF-R humano funcional. Por ello, la proliferación de esta línea celular se puede estimular por EGF. 35 El ensayo se realiza de la siguiente manera:

143

Las células se cultivan en medio RPMI/1640. La proliferación se estimula con 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, estos compuestos se disuelven en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden en distintas diluciones a los cultivos, en donde la
5 concentración máxima de DMSO es del 1%. Los cultivos se incuban durante 48 horas a 37 °C.

Para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención, se mide la cantidad relativa de células con el ensayo Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) en unidades de DO. La cantidad
10 relativa de células se calcula en porcentaje del control y se deriva la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células hasta un 50% (IC50).

Los compuestos según la invención de la fórmula general I muestran, por ejemplo, valores de IC50 de < 10 micromolar, con preferencia de < 1 micromolar.

A modo de ejemplo, se obtienen los siguientes resultados:

15

Compuesto (Ejemplo N.º)	Inhibición de la proliferación dependiente de EGFR IC ₅₀ [nM]
1 (compuesto trans)	1
1(1) (compuesto trans)	1
1(3) (compuesto trans)	1
1(5) (compuesto trans)	1
(36)	1
(44)	1

20

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula general I conformes a la invención inhiben la transducción de señales a través de tirosina quinasas, tal como se puso de manifiesto en el ejemplo del receptor de EGF humano, y son útiles por lo tanto
para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una hiperfunción de las tirosina quinasas. Estos son, por ejemplo, tumores benignos y malignos, especialmente, los tumores de origen epitelial y neuroepitelial, la metastación así como la proliferación anormal de células vasculares endoteliales (neoangiogénesis).

148

Los compuestos conformes a la invención son también útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmonares, que transcurren con una producción de mucosidad acrecentada o modificada, las cuales son provocadas por estimulación de tirosina quinasas, como por ejemplo en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis alérgicas o no alérgicas o sinusitis, fibrosis quística, carencia de $\alpha 1$ -antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas.

Los compuestos son también adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar, las cuales transcurren con una actividad perturbada de las tirosina quinasas, se dan, por ejemplo, en el caso de modificaciones inflamatorias agudas o crónicas, como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y tumores o poliposis en el tracto gastrointestinal o como se producen en enfermedades del tracto gastrointestinal que discurren con una secreción incrementada, tales como enfermedad de Ménétrier, adenomas secernizantes y síndrome pierde proteínas.

Además, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades, que son provocadas por una función aberrante de las tirosina quinasas, tales como, por ejemplo, hiperproliferación epidérmica (psoriasis), hiperplasia benigna de próstata (HBP), procesos inflamatorios, enfermedades de sistema inmune, hiperproliferación de células hematopoyéticas, tratamiento de pólipos nasales, etc.

En virtud de sus propiedades biológicas los compuestos conformes a la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia tumoral en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos antitumorales, por ejemplo en combinación con inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo vinblastina), con compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas hormonales (por ejemplo tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo 5-FU etc.), citoquinas (por ejemplo interferonas), anticuerpos, etc. Para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias se pueden administrar estos compuestos solos o en combinación con otros agentes terapéuticos de las vías

149

respiratorias, tales como, por ejemplo, sustancias secretolíticamente eficaces (por ejemplo ambroxol, N-acetilcisteína), bronquiolíticamente eficaces (por ejemplo tiotropio o ipatropio o fenoterol, salmeterol, salbutamol) y/o de forma inhibidora de inflamaciones (por ejemplo teofilinas o glucocorticoides. Para el tratamiento de enfermedades en el ámbito del tracto gastrointestinal estos compuestos se puede administrar igualmente solos o en combinación con sustancias que influyen sobre la motilidad o sobre las secreciones. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente.

La administración de estos compuestos, sola o en combinación con otros principios activos puede tener lugar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, por inhalación o transdérmica o por vía oral, siendo especialmente adecuados para la inhalación las formulaciones aerosol.

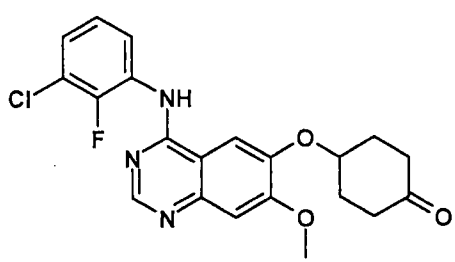
En el caso de administración farmacéutica, los compuestos conformes a la invención se utilizan por lo regular en animales vertebrados de sangre caliente, especialmente en el ser humano, en dosis de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1-15 mg/kg. Para su administración, se incorporan éstos con una o varias sustancias inertes y/o diluyentes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en los preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, esprais o supositorios.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la presente invención sin limitar el alcance de ésta:

Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo I

4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



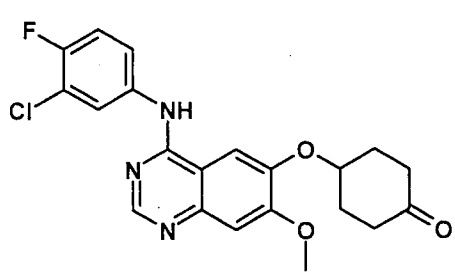
A 9,0 g de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina en 110 ml de tetrahidrofurano se añaden 25 ml de ácido sulfúrico 4 M y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La
5 mezcla se alcaliniza con lejía de sosa 4 M y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan, se concentran y se agitan con éter dietílico. El sólido se filtra por succión y se seca.

Rendimiento: 7,4 g (90 % de la teoría)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

10 Análogamente al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

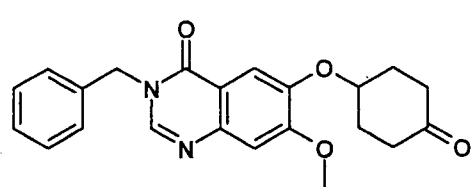
(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

15

(2) 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



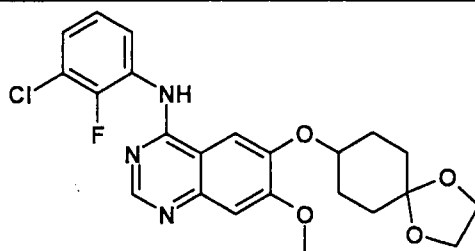
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺

20

151

Ejemplo II

4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina



5

A 18,1 g de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina (ver, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(18), 4908-4912)

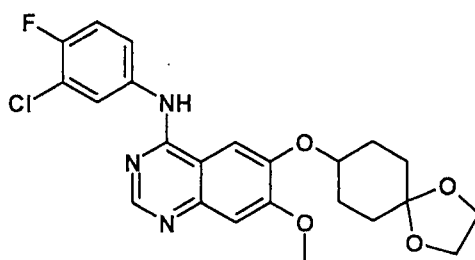
En 125 ml de dimetilformamida se vierten a 50 °C 12,5 g de carbonato de potasio y 16 g de 8-metansulfoniloxi-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (ver, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(12), 2243-7) y la mezcla se agita durante 18 a 80 °C. Se añaden nuevamente 4,7 g de carbonato de potasio y 4,0 g de 8-metansulfoniloxi-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano y se agita durante otras 7 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y con acetato de etilo, y el precipitado formado se filtra por succión y se seca.

15 Rendimiento: 12,2 g (47 % de la teoría)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo II, se obtiene:

20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina

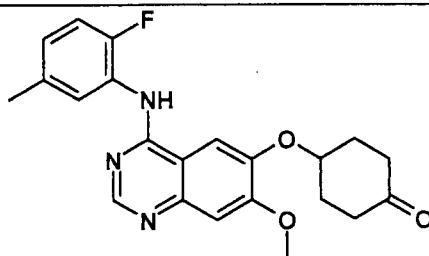


Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 460, 462 [M+H]⁺

Ejemplo III

25

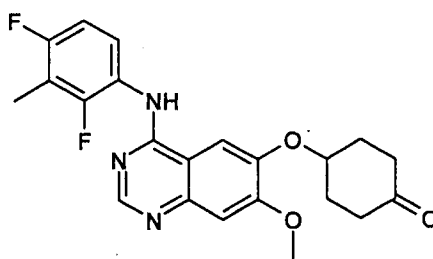
4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



- A 12,1 g de 3,4-dihidro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina en 120 ml de acetonitrilo se vierten gota a gota 6 ml de oxiclورو de fósforo y la mezcla se calienta hasta 40 °C de temperatura interna. Luego se vierten gota a gota 9,3 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y, después de dejar reposar durante la noche, se mezcla la mitad de la solución del producto intermediario (4-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina, ver Ejemplo IX) gota a gota con 2,7 ml de 2-fluoro-5-metil-anilina en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta durante 3 horas hasta 40 °C, luego se enfría y se concentra. El residuo se mezcla con agua y se agita. El precipitado formado se filtra por succión y se divide en lejía de sosa 1 M y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca, se concentra y se agita con éter diisopropílico. El sólido se filtra por succión y se seca.
- Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo III se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

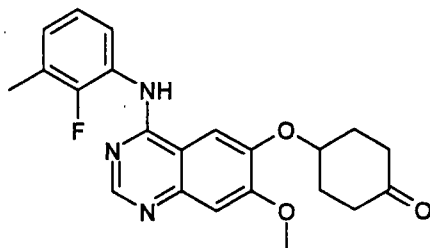


- Para la síntesis de 2,4-difluoro-3-metil-anilina, ver, por ejemplo, el documento EP 28698

Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 414 [M+H]⁺

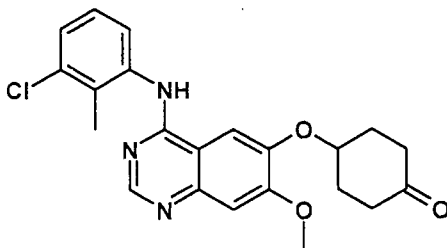
(2) 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

5 Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

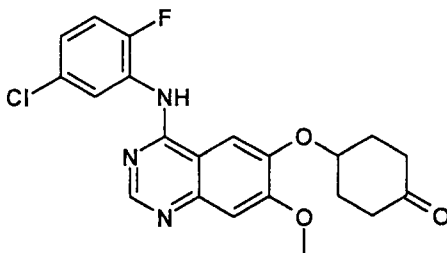
(3) 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



10 Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

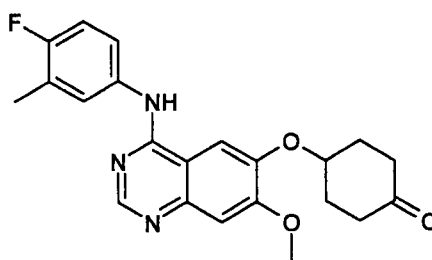
(4) 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



15 Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

(5) 4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

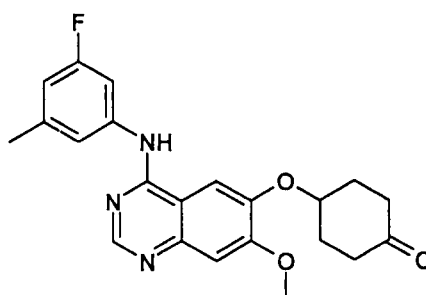


Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

5

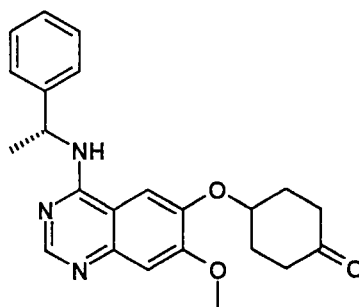
(6) 4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

10 Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 396 [M+H]⁺

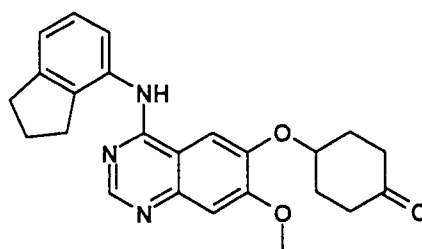
(7) (R)-4-[(1-feniletil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina



15 Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 392 [M+H]⁺

(8) 4-[(4-indanil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

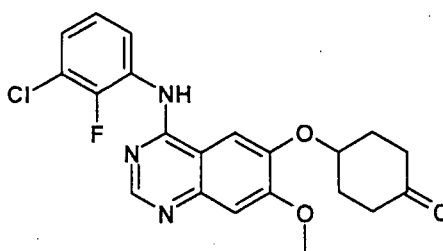


Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺

5

(9) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina

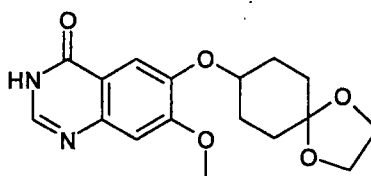


Para la separación completa del cetal, se agita el producto crudo con ácido clorhídrico acuoso.

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

Ejemplo IV

3,4-Dihidro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina



15

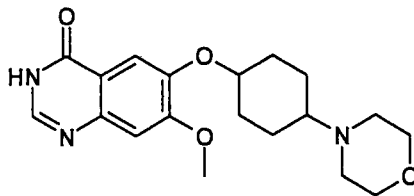
16,0 g de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina en 150 ml de ácido acético glacial se hidrogenan en presencia de 1,6 g de paladio sobre carbón activado (10% de Pd) a 60 °C y una presión de hidrógeno de 50 psi. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra, se mezcla con tolueno y se vuelve a concentrar. El residuo se mezcla con agua y se alcaliniza ligeramente con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. El precipitado se filtra con succión y se seca.

20

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 333 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo IV, se pueden obtener los siguientes compuestos:

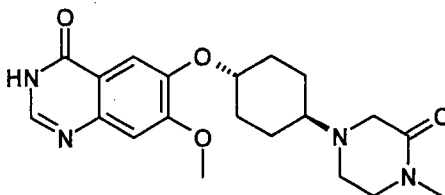
(1) 3,4-dihidro-4-oxo-6-[cis/trans-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



5 Realización a temperatura ambiente

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 360 [M+H]⁺

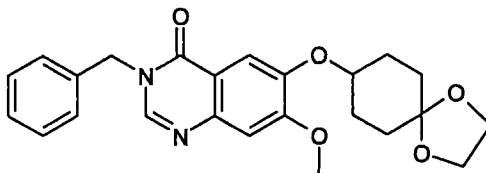
(2) 3,4-dihidro-4-oxo-6-[trans-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



10

Ejemplo V

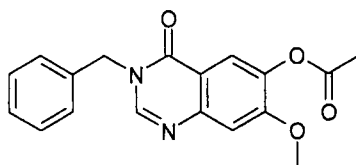
3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina



15 A 20,0 g de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina en 150 ml de N,N-dimetilformamida se añaden a 50 °C 16,0 g de carbonato de potasio y 20,0 g de 8-metansulfoniloxi-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decano y se agita durante 18 horas a 80 °C vigorosamente. Para completar la reacción, se añade nuevamente tres veces carbonato de potasio y 8-metansulfoniloxi-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decano y se agita

20 luego durante varias horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría y se mezcla lentamente con 500 ml de agua. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se seca.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 423 [M+H]⁺

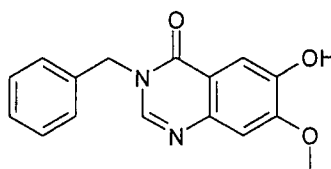
Ejemplo VI3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-acetiloxi-7-metoxi-quinazolina

169 g de 3,4-dihidro-4-oxo-6-acetiloxi-7-metoxi-quinazolina, 118,8 ml de
5 bromuro de bencilo y 138,2 g de carbonato de potasio se calientan en 1600 ml de
acetona durante 8 horas a 35-40°C. La mezcla se agita durante 15 horas a la
temperatura ambiente y, a continuación, se mezcla con 2000 ml de agua. La
suspensión se enfría a 0°C, el precipitado se filtra con succión, se lava con 400 ml de
agua y 400 ml de terc-butilmetiléter y se seca a 50°C. La sustancia sólida se disuelve
10 en 4.000 ml de cloruro de metileno, se filtra y se concentra. El residuo se suspende en
terc-butilmetiléter, se filtra con succión y se seca a 50°C. Rendimiento: 203 g (86 % de
la teoría)

Valor R_f: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺

15

Ejemplo VII3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina

20 Procedimiento A:

168,5 g de 6-hidroxi-7-metoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona se disuelven en 1.200
ml de tolueno y se añaden 74,7 ml de bencilamina. La mezcla se calienta a reflujo
durante 15 horas y, después, se enfría hasta la temperatura ambiente. El precipitado
se separa por filtración y se lava con terc-butilmetiléter.

25 Rendimiento 124 g (72% del valor teórico)

Procedimiento B:

200 g de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-acetiloxi-7-metoxi-quinazolina se
suspenden en 200 ml de agua y 1000 ml de etanol. Se añaden a la temperatura

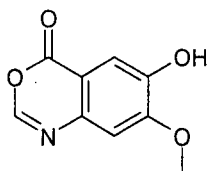
ambiente 300 ml de solución de hidróxido de sodio 10N y la mezcla se calienta durante 1 hora a 30°C. Tras la adición de 172 ml de ácido acético y 2000 ml de agua la mezcla se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y acetona y se seca a 60°C.

5 Rendimiento: 172,2 g (98 % de la teoría)

Valor R_f : 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 19:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 283 [M+H]⁺

Ejemplo VIII



10

6-hidroxi-7-metoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona

1 g de ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metoxi-benzoico (preparado por reacción de éster metílico del ácido 2-nitro-4,5-dimetoxi-benzoico con lejía de potasio para dar la sal de potasio del ácido 2-nitro-5-hidroxi-4-metoxi-benzoico y subsiguiente

15 hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre carbón activo) y 20 ml de éster trietílico del ácido ortofórmico se calientan a 100°C durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente el precipitado se filtra con succión y se lava con dietiléter.

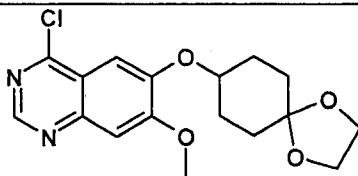
Rendimiento: 0,97 g (93 % de la teoría)

20 Valor R_f : 0,86 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 90:10:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 194 [M+H]⁺

Ejemplo IX

4-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina

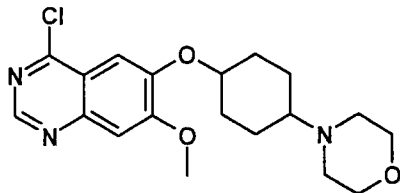


25

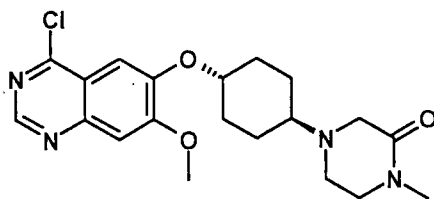
A 12,1 g de 3,4-dihidro-4-oxo-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina en 120 ml de acetonitrilo se vierten gota a gota 6 ml de oxidocloruro de fósforo y la mezcla se calienta hasta 40 °C de temperatura interna. Luego se vierten gota a gota 9,3 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3

horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. La solución del producto se sigue haciendo reaccionar sin purificación (ver Ejemplo III). Análogamente al Ejemplo IV, se pueden obtener los siguientes compuestos:

- 5 (1) 4-cloro-6-[cis/trans-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



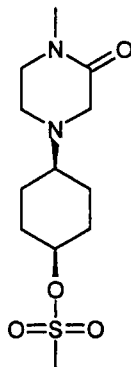
- (2) 4-cloro-6-[trans-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



Ejemplo X

10

(cis)-1-metansulfoniloxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano



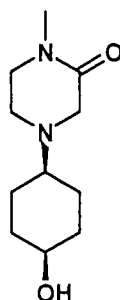
A 500 mg de (cis)-1-hidroxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano y 0,52 ml de N,N-diisopropil-etilamina en 10 ml de diclorometano se añaden gota a gota 0,24 ml de cloruro de ácido metansulfónico a 0 °C y se agitan durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El producto se purifica por cromatografía en columna.
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 291 [M+H]⁺

Ejemplo XI

20

(cis)-1-hidroxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano

(60)

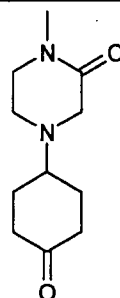


A 3,3 g de 4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexan-1-ona en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota 17 ml de una solución 1 M de L-Selctride (en tetrahidrofurano) a -78 °C. Después de 5,5 horas, se añaden 20 ml de metanol y se concentra la solución. El residuo se purifica por cromatografía en columna. La mezcla de compuesto cis y trans se separa por HPLC preparativa.
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 213 [M+H]⁺

Ejemplo XII

10

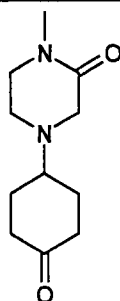
4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexan-1-ona



A 0,46 ml de cloruro de oxalilo en 10 ml de diclorometano se añaden a -60 °C 0,55 ml de dimetilsulfóxido en 2 ml de diclorometano en un lapso de dos minutos. Al cabo de 5 minutos, se añade 1,0 g de (trans)-1-hidroxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano en 8 ml de diclorometano en un lapso de 5 min. Al cabo de 20 minutos, se añaden 3,3 ml de trietilamina y la preparación se agita a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añaden 15 ml de agua y se extraen con diclorometano. Tras evaporar el disolvente, el residuo contiene el producto.
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺

Ejemplo XIII

4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexan-1-ona

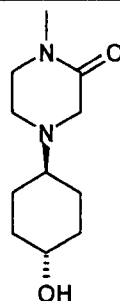


- 2,3 g de 8-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano se agitan en 20 ml de HCl 4 M durante 48 horas a temperatura ambiente, durante 7 horas a 50 °C y durante 2 horas a 70 °C. La preparación se alcaliniza con soda cáustica 4 M y se extrae cinco veces con 40 ml de diclorometano. La fase orgánica se evapora y el producto se purifica por cromatografía en columna.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 211 [M+H]⁺

10 Ejemplo XIV

(trans)-1-hidroxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano



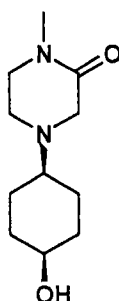
- Se hidrogenan 10,0 g de (trans)-1-hidroxi-4-[[N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-metil-amino]-carbonilmetilamino]-ciclohexano en una solución de 60 ml de agua, 140 ml de metanol y 10,5 g de ácido metansulfónico con 3,25 g de platino sobre carbón (5% de Pt) durante 24 horas a 50 °C. La solución se alcaliniza con soda cáustica al 50% y se concentra. El residuo se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora.

- Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 213 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo XIV se puede obtener:

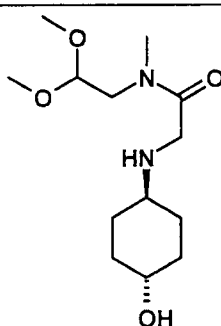
(cis)-1-hidroxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano

162



Ejemplo XV

5 (trans)-1-hidroxi-4-[[N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-metil-amino]-carbonylmethylamino]-ciclohexano



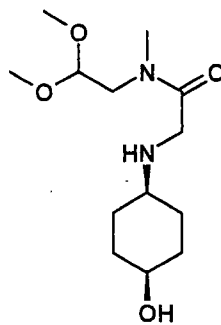
10 A una suspensión de 85 °C de 10,6 g de (trans)-4-aminociclohexanol, 16,25 g de carbonato de sodio y 0,64 g de yoduro de potasio en 220 ml de acetonitrilo se añaden gota a gota 15,0 g de 2-cloro-N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-metil-acetamida en 80 ml de acetonitrilo en un lapso de una hora. Se agita durante una hora a 85 °C y durante 16,5 horas a temperatura ambiente. Se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se purifica por cromatografía y luego se recristaliza en éter metil-terc-butílico y ciclohexano.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 275 [M+H]⁺

15 Análogamente al Ejemplo XV se puede obtener:

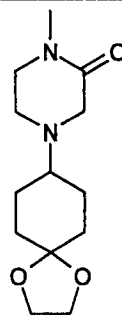
(cis)-1-hidroxi-4-[[N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-metil-amino]-carbonylmethylamino]-ciclohexano

163



Ejemplo XVI

8-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano



5

A una solución de 10,0 g de 4-metil-3-oxo-piperazina, 13,51 g de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona, 5,65 ml de ácido acético y 200 ml de diclorometano se vierten a 5 °C 26,18 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de agitar durante 23 horas a temperatura ambiente, se añaden 100 ml de diclorometano y 100 ml de soda cáustica

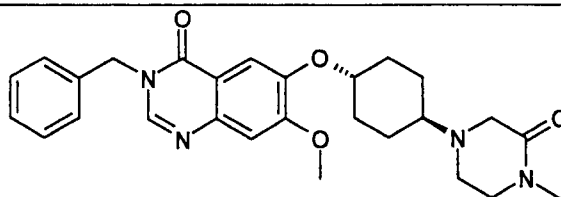
10 4 N. Las fases se separan y se evapora la fase orgánica. El residuo se purifica por cromatografía.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 255 [M+H]⁺

Ejemplo XVII

15

3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-[trans-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



A 632 mg de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina y 1,09 g de carbonato de cesio en 4 ml de N-metil-2-pirrolidinona se añaden gota a gota a 120

20

164

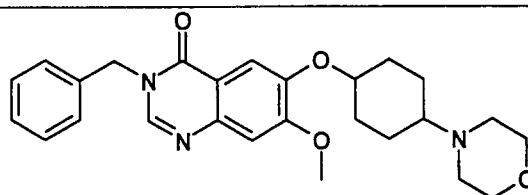
°C 650 mg de (cis)-1-metansulfoniloxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano en 3 ml de N-metil-2-pirrolidinona durante dos horas. El producto se aísla por medio de HPLC preparativa.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 477 [M+H]⁺

5

Ejemplo XVIII

3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-[cis/trans-4-(4-morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



10

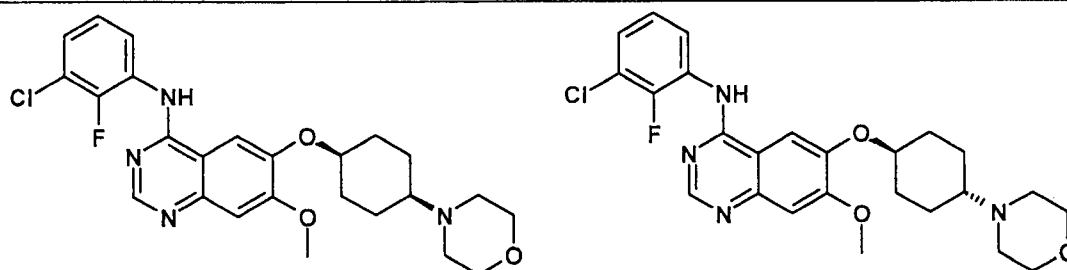
Preparada por reacción de 3-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina con morfolina análogamente al Ejemplo 1.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

15 Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1

20 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



25 A 800 mg de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-7-metoxi-quinazolina en 25 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 175 µl de morfolina, 600 mg de triacetoxiborhidruro de sodio y 115 µl de ácido acético glacial y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añade otro

poco de triacetoxiborhidruro de sodio y se agita durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se combina con lejía de sosa 1 M y se agita brevemente, luego se extrae con diclorometano varias veces. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Por purificación sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (99:1 a 80:20) se obtienen los dos compuestos del título como mezcla. La separación de la mezcla cis/trans se produce por HPLC preparativa (xBridge™ C18 de la empresa Waters; acetonitrilo, agua, amoníaco acuoso). La asignación de los isómeros se realiza por medio de espectroscopia 1H-RMN.

10 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina:

Rendimiento: 250 mg (25 % del teórico)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

15 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina:

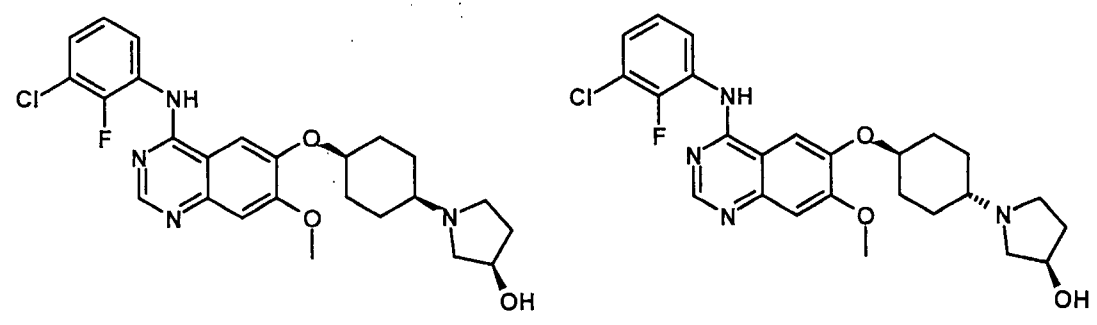
Rendimiento: 320 mg (33 % del teórico)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

20

(1) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



25

La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

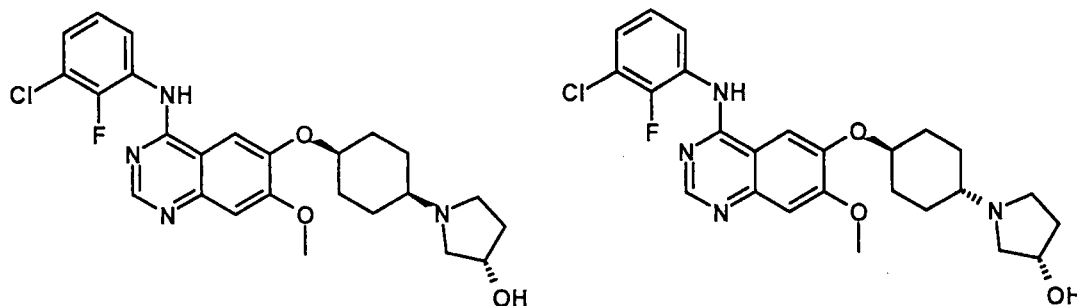
4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

- 5 (2) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

10

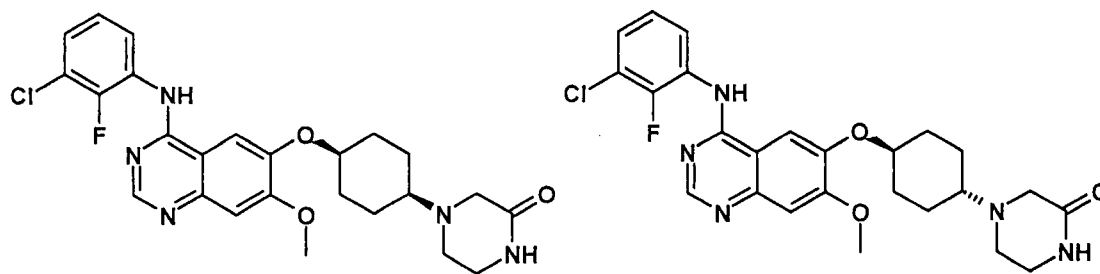
4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

- 15 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

- 20 (3) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se lleva cabo en 1,2-dicloroetano.

[67]

4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

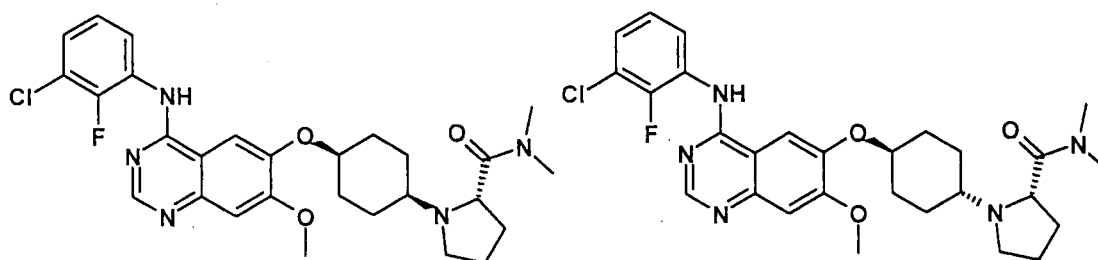
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

5 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y

10 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

15

4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

20 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

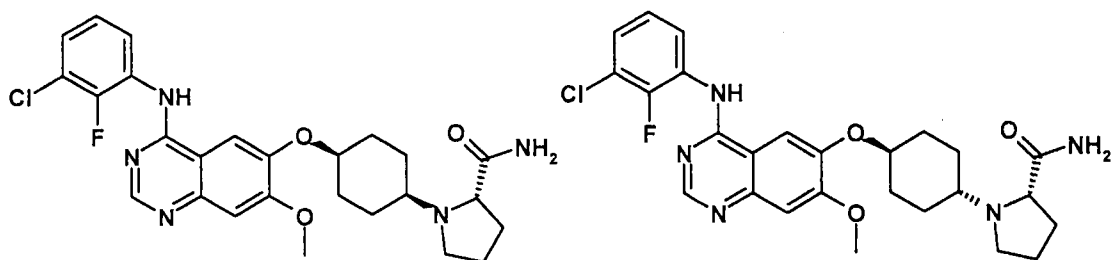
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y

25

4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

(68)

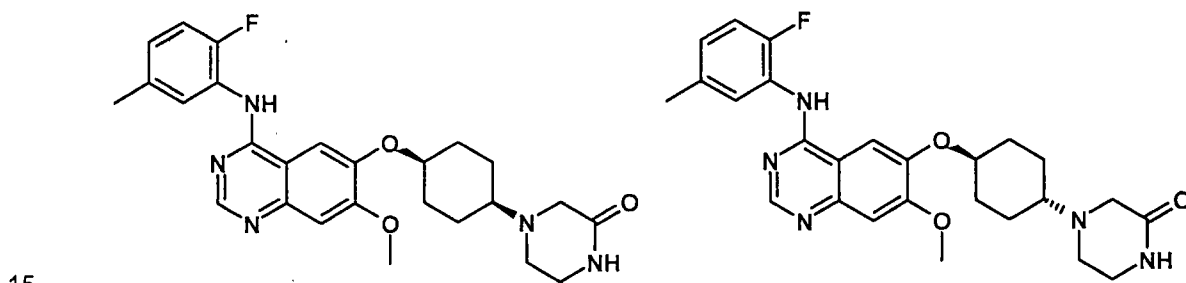


La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

- 5 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

- 10 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

(6) 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

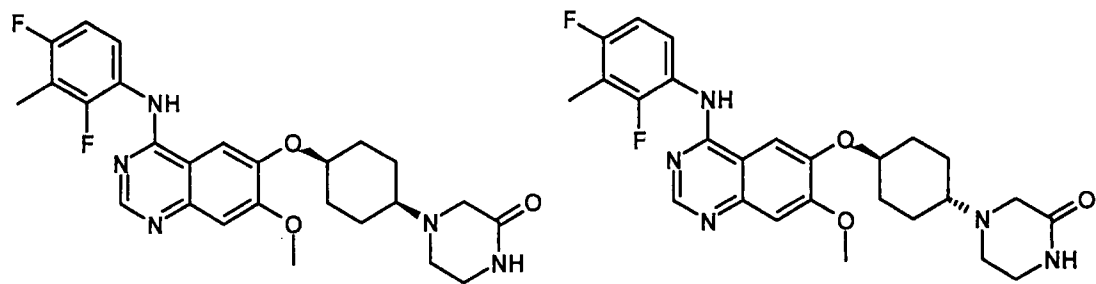


15

La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

- 20 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺
- 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

(7) 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



5 La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

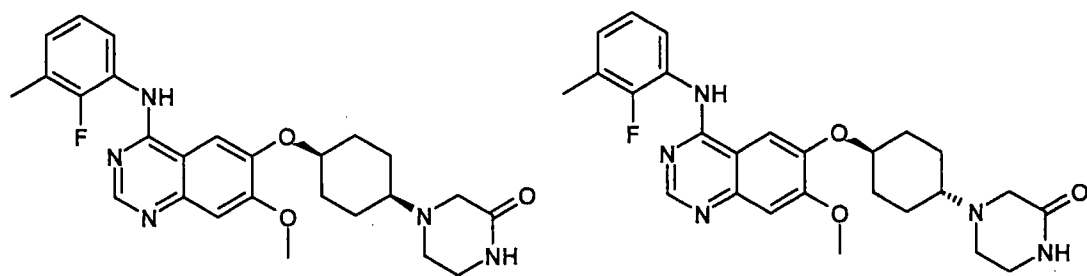
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 498 [M+H]⁺

10

4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 498 [M+H]⁺

15 (8) 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

20

4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

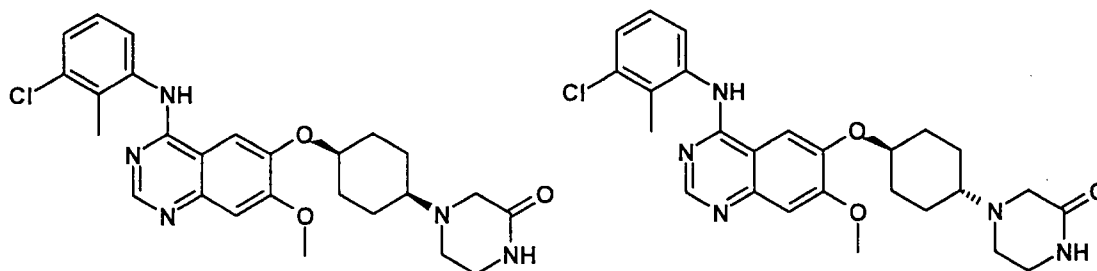
Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

(90)

4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

- 5 (9) 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

10

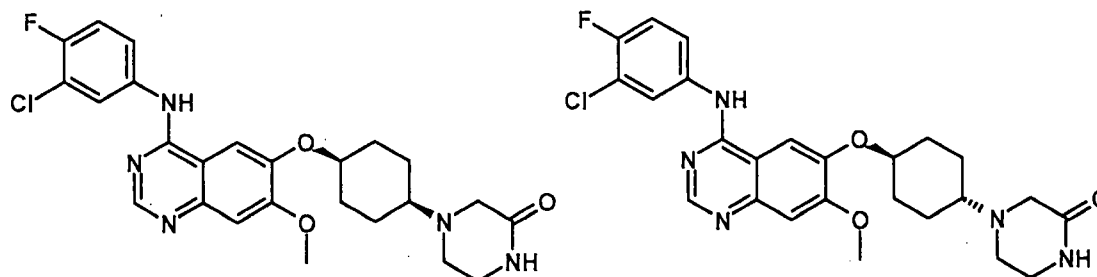
4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

- 15 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

- 20 (10) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

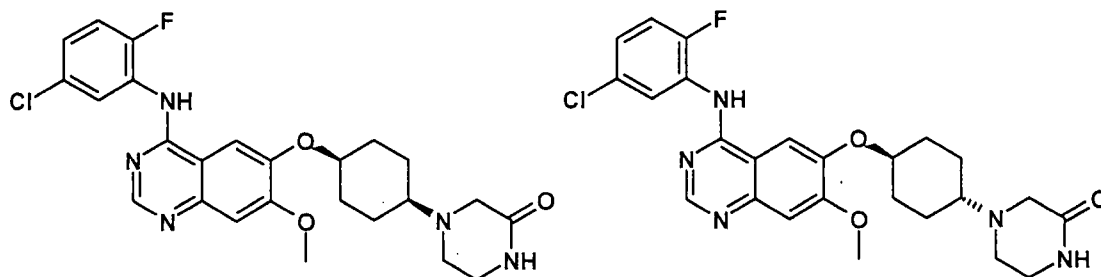
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

(11) 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

15 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

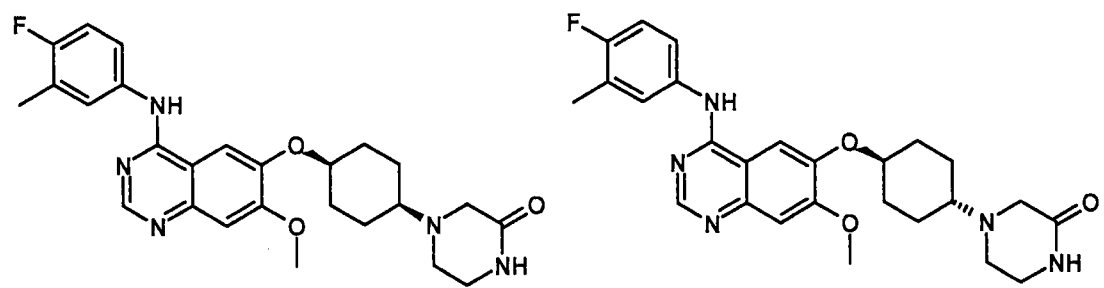
20 4-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

(12) 4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

25

72



La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

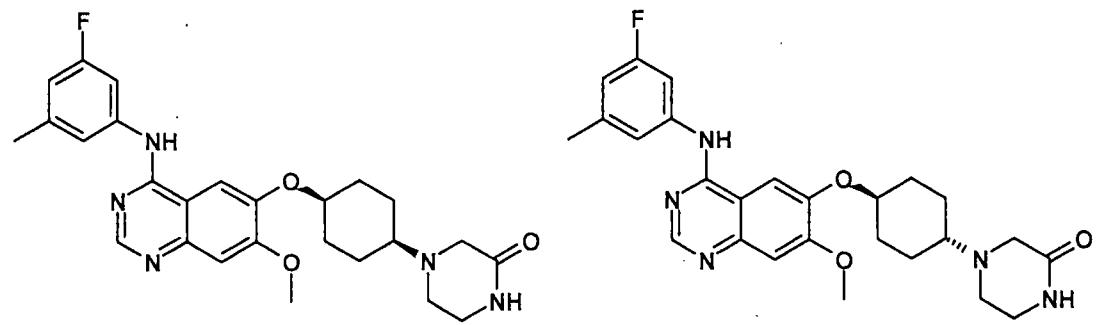
5 4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

10 Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

(13) 4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



15

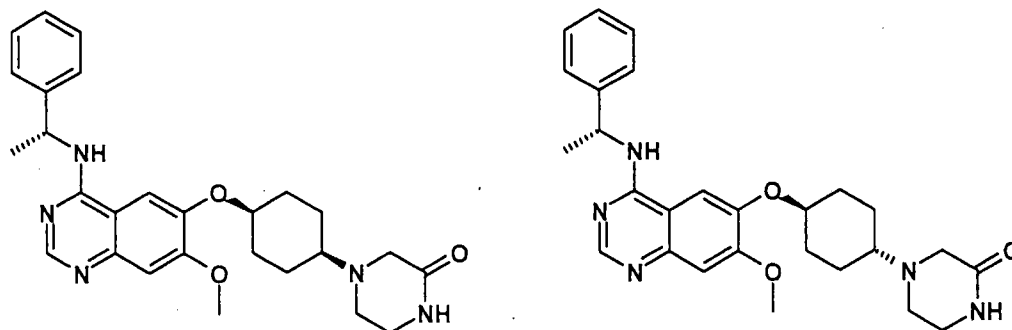
La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

20 Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

4-[(3-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

(14) (R)-4-[(1-feniletil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y (R)-4-[(1-feniletil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



5 La reacción se realiza en tetrahidrofurano.

(R)-4-[(1-feniletil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

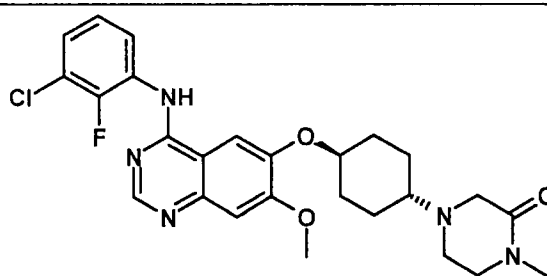
10

(R)-4-[(1-feniletil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

15 Ejemplo 2

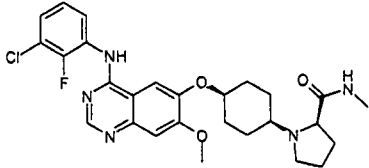
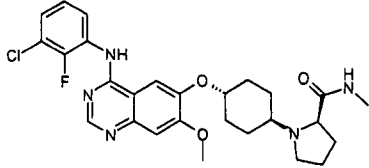
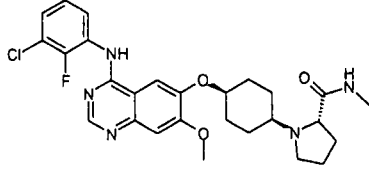
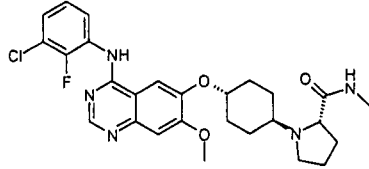
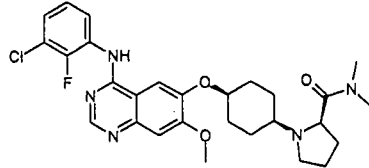
4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina



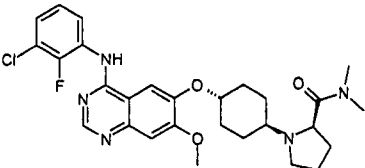
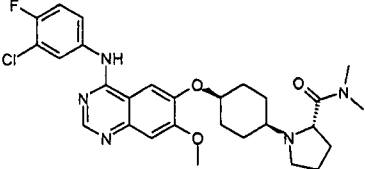
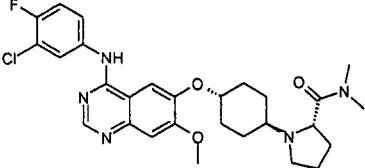
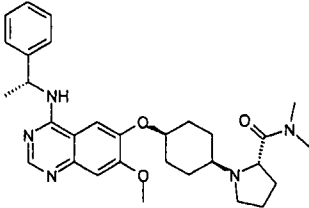
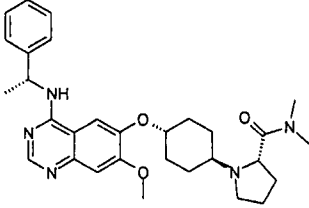
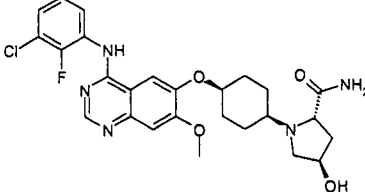
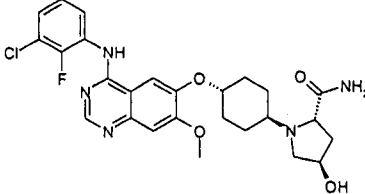
20 Preparada por reacción de 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-hidroxi-7-metoxi-quinazolina con (cis)-1-metansulfoniloxi-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexano en N-metil-2-pirrolidinona a 125 °C en presencia de carbonato de potasio.

74

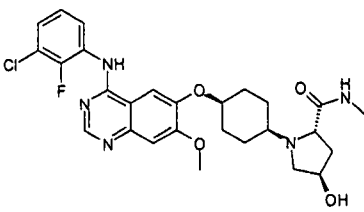
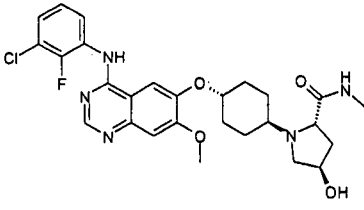
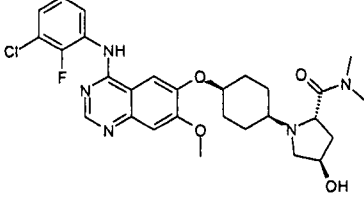
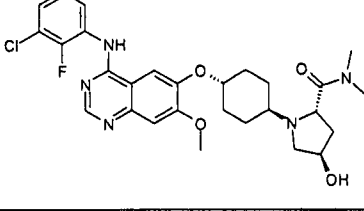
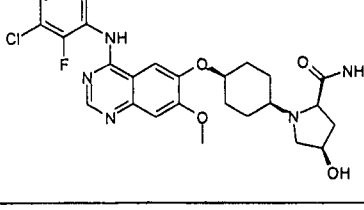
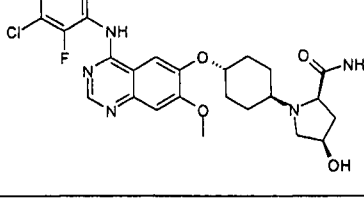
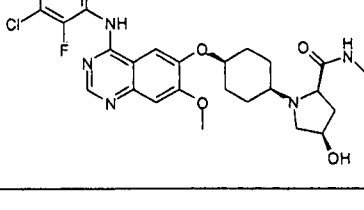
Análogamente a los ejemplos citados anteriormente y a otros ejemplos conocidos en la bibliografía se pueden obtener también los siguientes compuestos:

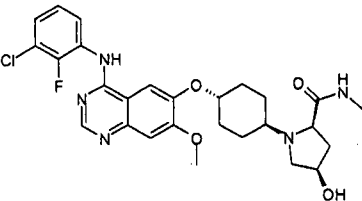
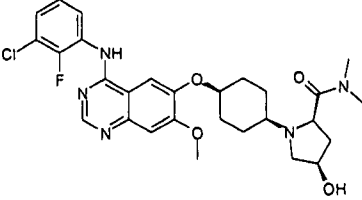
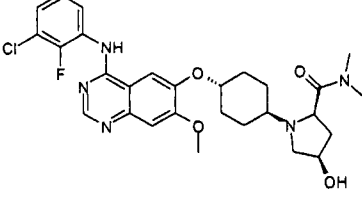
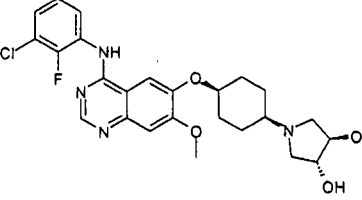
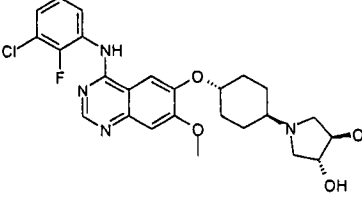
Ejemplo N.º	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺
(4)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺
(5)	

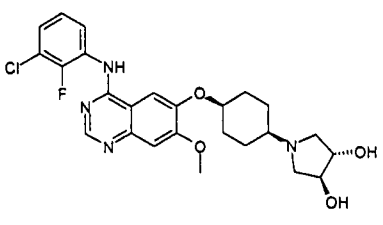
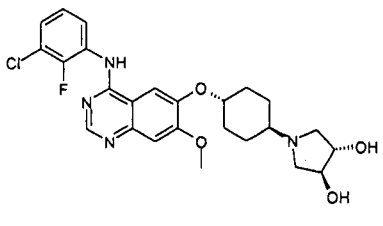
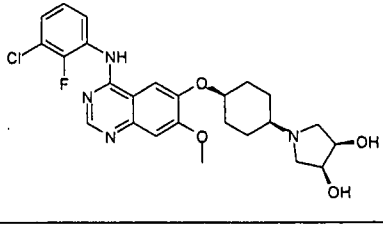
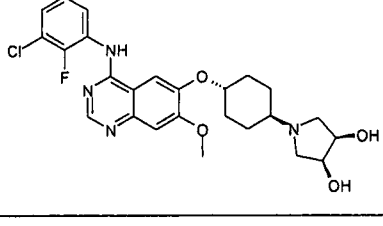
175

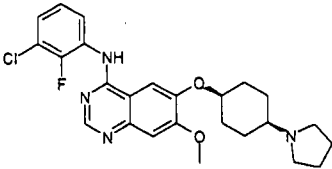
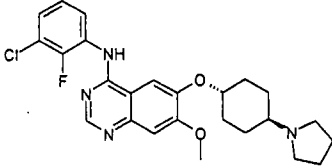
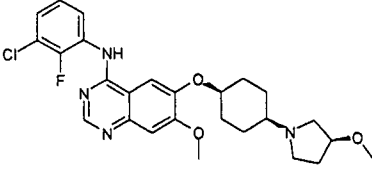
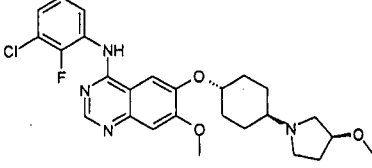
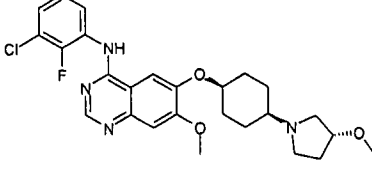
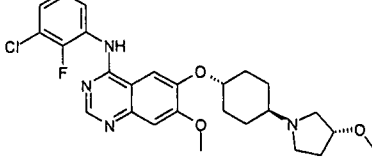
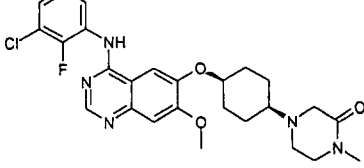
Ejemplo N.º	Estructura
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

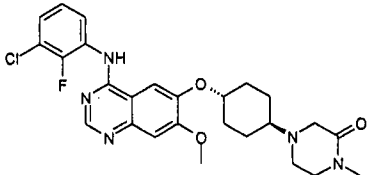
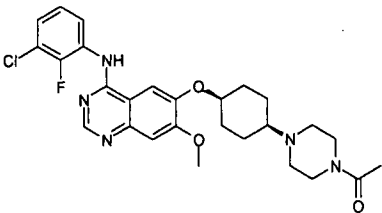
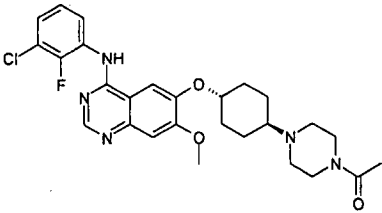
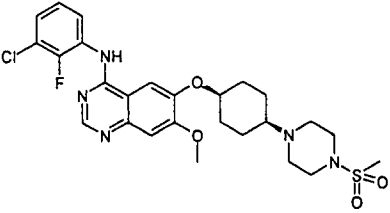
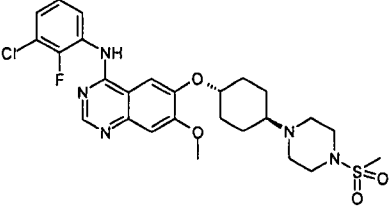
176

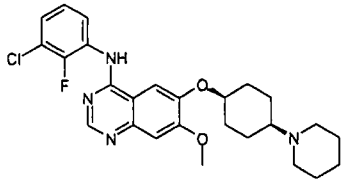
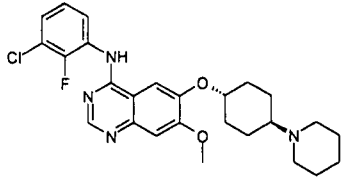
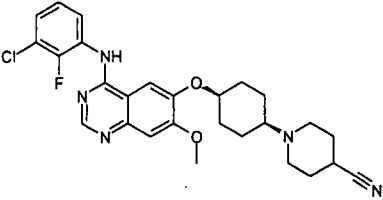
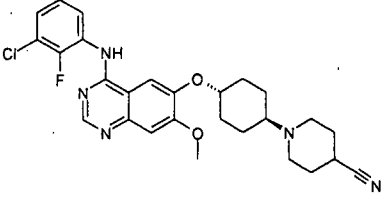
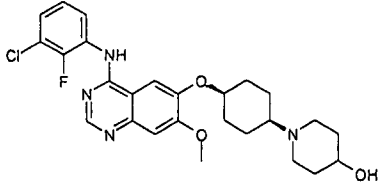
Ejemplo N.º	Estructura
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

Ejemplo N.º	Estructura
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 503, 505 [M+H]⁺ (3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidina: ver, por ejemplo, Tetrahedron, 63(5), 1243-1253; 2006
(24)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 503, 505 [M+H]⁺

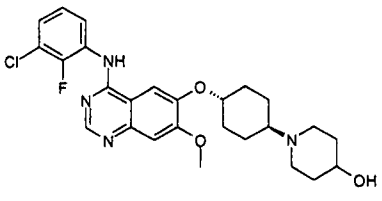
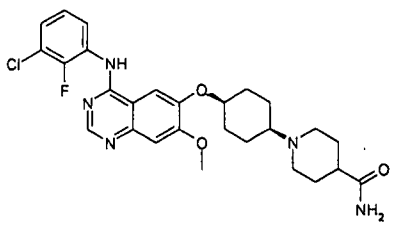
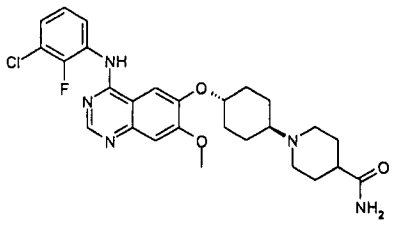
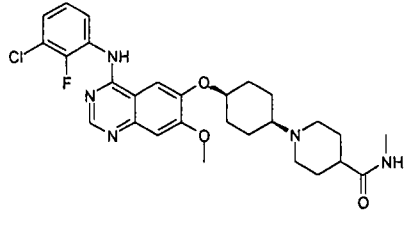
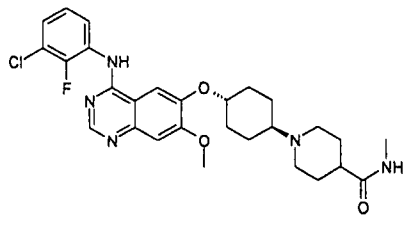
Ejemplo N.º	Estructura
	(3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidina: ver, por ejemplo, Tetrahedron, 63(5), 1243-1253; 2006
(25)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI+): m/z = 503, 505 [M+H]⁺ (3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina: ver, por ejemplo, Helvetica Chimica Acta, 87(12), 3167-3181; 2004
(26)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI+): m/z = 503, 505 [M+H]⁺ (3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidina: ver, por ejemplo, Helvetica Chimica Acta, 87(12), 3167-3181; 2004
(27)	
(28)	

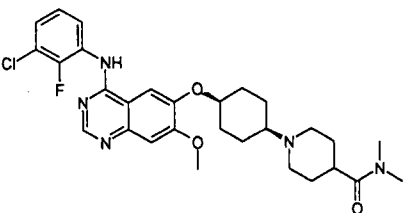
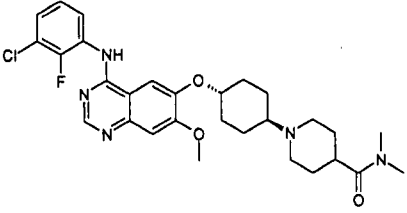
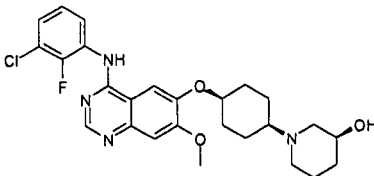
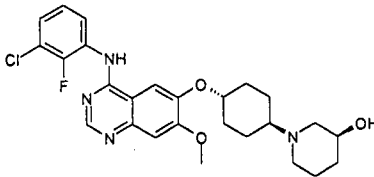
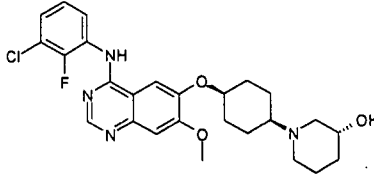
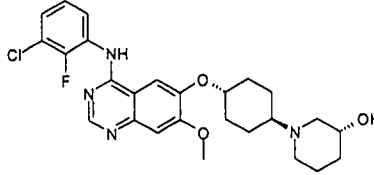
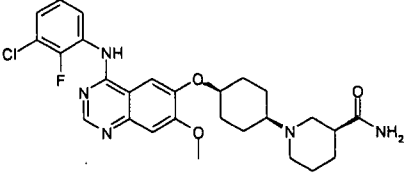
Ejemplo N.º	Estructura
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano

Ejemplo N.º	Estructura
	Espectro de masa (ESI ⁺): m/z = 514, 516 [M+H] ⁺
(36)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	

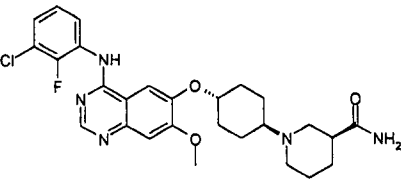
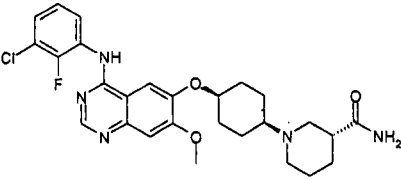
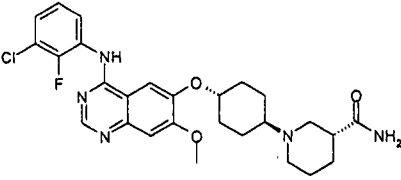
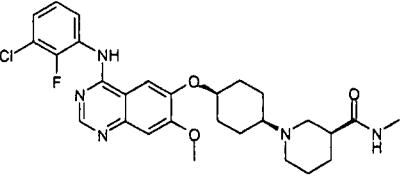
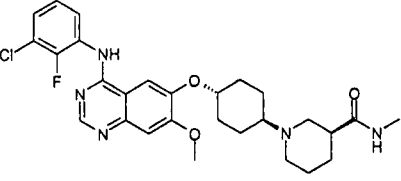
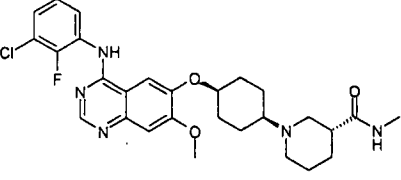
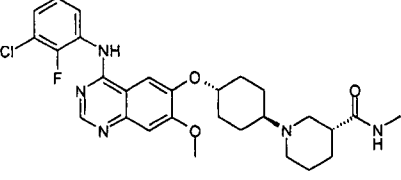
Ejemplo N.º	Estructura
(41)	
(42)	
(43)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺
(44)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺
(45)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano

182

Ejemplo N.º	Estructura
	Espectro de masa (ESI ⁺): m/z = 501, 503 [M+H] ⁺
(46)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	

Ejemplo N.º	Estructura
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	

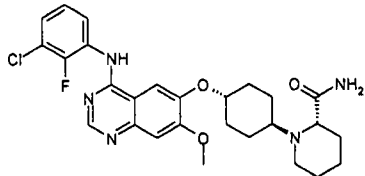
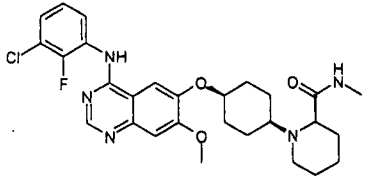
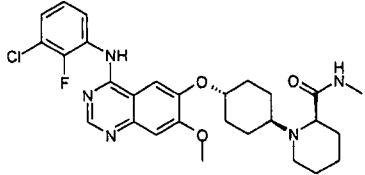
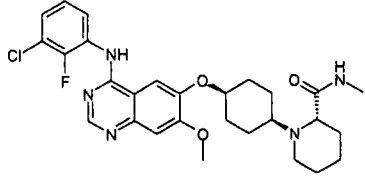
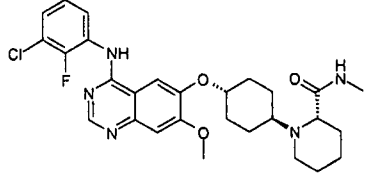
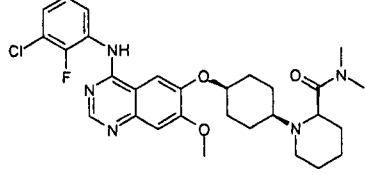
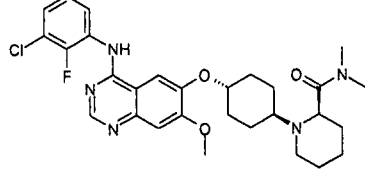
184

Ejemplo N.º	Estructura
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	

185

Ejemplo N.º	Estructura
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

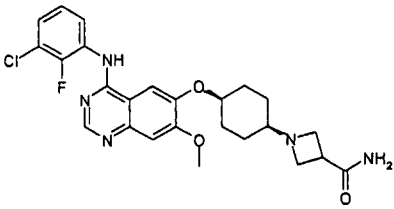
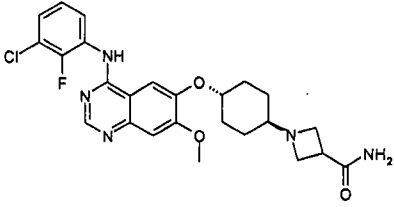
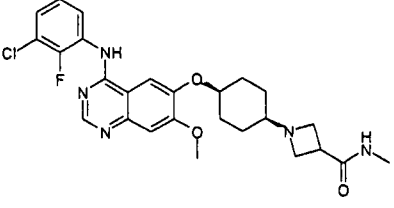
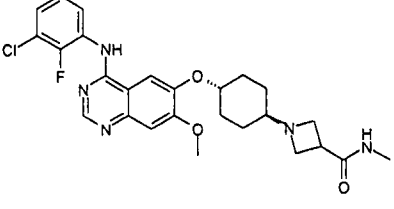
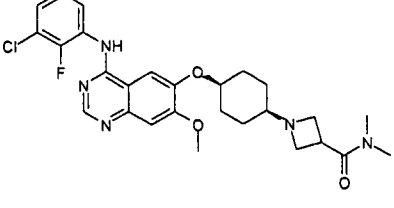
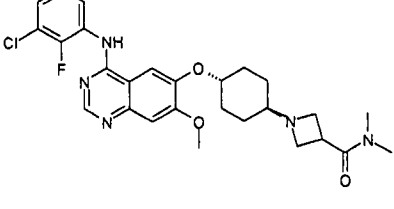
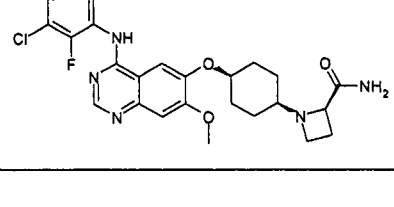
1786

Ejemplo N.º	Estructura
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	

185

Ejemplo N.º	Estructura
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺
(84)	Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺

188

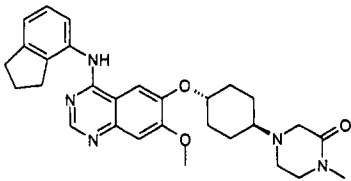
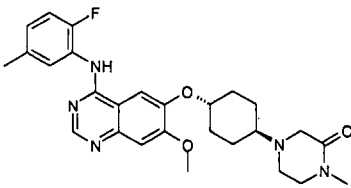
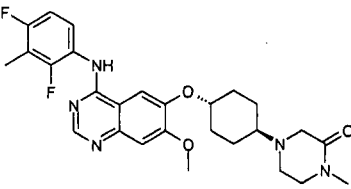
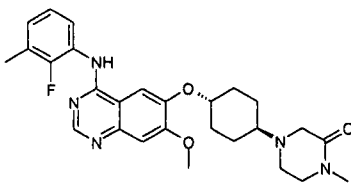
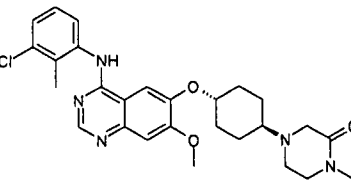
Ejemplo N.º	Estructura
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	

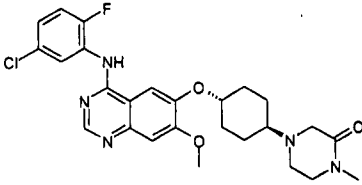
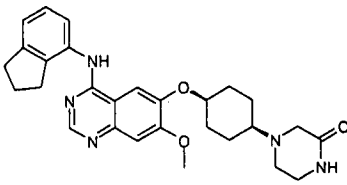
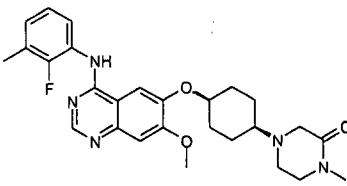
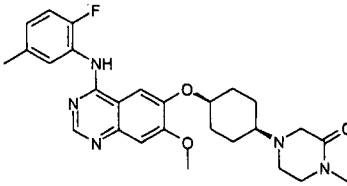
89

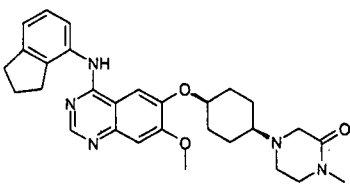
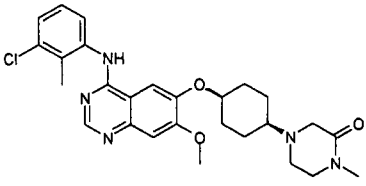
Ejemplo N.º	Estructura
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	

790

Ejemplo N.º	Estructura
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

Ejemplo N.º	Estructura
(106)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en diclorometano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺
(107)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en diclorometano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺
(108)	
(109)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en 1,2-dicloroetano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺
(110)	

Ejemplo N.º	Estructura
	Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en diclorometano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺
(111)	
(112)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺
(113)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en 1,2-dicloroetano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺
(114)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en diclorometano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

Ejemplo N.º	Estructura
(115)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en diclorometano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺
(116)	 Realización de acuerdo con el Ejemplo 1 en diclorometano Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

Ejemplo 2

Grageas con 75 mg de sustancia activa

5

Composición:

1	núcleo de gragea contiene:	
	principio activo	75,0 mg
	fosfato de calcio	93,0 mg
10	almidón de maíz	35,5 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
	estearato de magnesio	1,5 mg
		230,0 mg

15

Preparación:

El principio activo se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de estearato de

magnesio indicada. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan los comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, en una máquina apropiada estas piezas se trituran a través de un tamiz con 1,5 mm de amplitud de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. En una
5 máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg.
Troquel: 9 mm, convexo

Los núcleos de las grageas así preparados se revisten con una película,
10 constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 3

15 Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1	comprimido contiene:	
	principio activo	100,0 mg
20	lactosa	80,0 mg
	almidón de maíz	34,0 mg
	polivinilpirrolidona	4,0 mg
	estearato de magnesio	2,0 mg
		220,0 mg

25 Procedimiento de preparación:

El principio activo, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y de secar en la estufa de secado por soleras a 50°C se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por
30 mezcla el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg
Diámetro: 10 mm, biplano, faceteado por ambas caras y muesca parcial en una cara.

195

Ejemplo 4

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

5	1	comprimido contiene:	
		principio activo	150,0 mg
		lactosa en polvo	89,0 mg
		almidón de maíz	40,0 mg
		ácido silícico coloidal	10,0 mg
10		polivinilpirrolidona	10,0 mg
		estearato de magnesio	1,0 mg
			300,0 mg

Preparación:

El principio activo, mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

El granulado, secado a 45°C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

20	Peso del comprimido:	300	mg
	Troquel:	10	mm, plano

Ejemplo 5

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

Composición:

25	1	cápsula contiene:	
		principio activo	150,0 mg
		almidón de maíz secado	aprox. 180,0 mg
30		lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
		estearato de magnesio	3,0 mg
		aprox.	420,0 mg

Preparación:

5 Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg
Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

10 Supositorios con 150 mg de sustancia activa

1	supositorio contiene:	
	principio activo	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0 mg
		2000,0 mg.

Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

25

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

100 ml de suspensión contienen:		
principio activo	1,00	g
sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10	g
éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05	g
éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01	g
azúcar de caña	10,00	g

197

glicerina	5,00 g
solución de sorbita al 70%	20,00 g
aromatizante	0,30 g
agua dest.	ad 100,00 ml

5

Preparación:

Se calienta agua destilada a 70°C. Aquí se disuelven bajo agitación éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade el principio
10 bajo agitación y se dispersa de modo homogéneo. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y la sustancia aromatizante, la suspensión se evacua bajo agitación para quitarle el aire.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

15

Ejemplo 8

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

20	principio activo	10,0 mg
	ácido clorhídrico	0,01 N c.s.
	Aqua bidest hasta	2,0 ml

Preparación:

25 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 9

30

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	50,0 mg
------------------	---------

ácido clorhídrico	0,01 N c.s.
Aqua bidest	hasta 10,0 ml

Preparación:

5 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

Ejemplo 10

10

Cápsulas para inhalación de polvo con 5 mg de principio activo

1 cápsula contiene:

	principio activo	5,0	mg
15	lactosa para fines inhalativos	15,0	mg
		20,0	mg

Preparación:

20 El principio activo se mezcla con lactosa para fines inhalativos. En una máquina para el encapsulado se envasa la mezcla en cápsulas (peso de la cápsula vacía aproximadamente 50 mg).

 Peso de la cápsula: 70,0 mg

 Tamaño de cápsula 3

Ejemplo 11

25

Solución inhalativa para inhaladores manuales con 2,5 mg de principio activo

1 carrera contiene:

	principio activo	2,500	mg
30	cloruro de benzalconio	0,001	mg
	ácido clorhídrico	1 N c.s.	
	etanol/agua (50/50) ad	15,000	mg

Preparación:

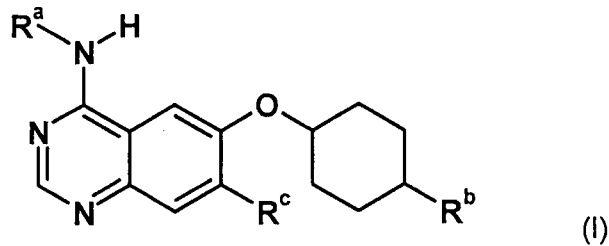
109

El principio activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en etanol/agua (50/50). El valor del pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico 1 N. La solución ajustada se filtra y se envasa en recipientes (cartuchos) adecuados para el nebulizador manual.

- 5 masa volumétrica del recipiente: 4,5 g

REIVINDICACIONES

1. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general



en los cuales

- 5 R^a es un grupo fenilo, 1-feniletilo o indan-4-ilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R^1 a R^3 , donde

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-3} o alquino C_{2-3} ,

- 10 un grupo arilo, ariloxio, arilmetilo o arilmetoxi,

un grupo heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilmetilo o heteroarilmetoxi,

un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o

un grupo ciano, nitro o amino, y

R^3 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o

- 15 un grupo metilo o trifluorometilo,

R^b un grupo azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, 4-(alquil C_{1-4} -carbonil)-piperazín-1-ilo,

4-(alquil C_{1-4} -sulfonil)-piperazín-1-ilo, homopiperazín-1-ilo, 4-(alquil C_{1-4} -carbonil)-homopiperazín-1-ilo o 4-(alquil C_{1-4} -sulfonil)-homopiperazín-1-ilo, que en cada caso

- 20 puede estar mono-, di- o trisustituido con R^4 , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R^4 representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ,

un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

- 25 un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})amino, alquil C_{1-4} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-4})-alquil C_{1-4} -carbonilamino, alquil C_{1-4} -sulfonilamino o N-(alquil C_{1-4})-alquil C_{1-4} -sulfonilamino,

un grupo amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di-(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilamino-alquilo C_{1-4} , N-(alquil C_{1-4})-alquil C_{1-4} -

- carbonilamino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-alquilo C₁₋₄ o N-(alquil C₁₋₄)-alquil C₁₋₄-sulfonilamino-alquilo C₁₋₄,
- un grupo hidroxil, alquil C₁₋₄-oxil o alquil C₁₋₄-carboniloxil
- un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxil-alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-carboniloxil-
- 5 alquilo C₁₋₄,
- un grupo alquil C₁₋₄-carbonil, ciano, alquil C₁₋₄-oxicarbonil, carboxil,
- aminocarbonil, alquil C₁₋₄-aminocarbonil, di-(alquil C₁₋₄)amino-carbonil,
- pirrolidin-1-il-carbonil, piperidin-1-il-carbonil, piperazin-1-il-carbonil,
- 4-alquil C₁₋₄-piperazin-1-il-carbonil o morfolin-4-il-carbonil,
- 10 un grupo alquil C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxicarbonil-alquilo C₁₋₄, aminocarbonil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-aminocarbonil-alquil C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₄, pirrolidin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₄, piperidin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₄, piperazin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₄,
- 15 4-alquil C₁₋₄-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₄ o morfolin-4-il-carbonil-alquilo C₁₋₄,
- un grupo alquil C₁₋₄-sulfanil, alquil C₁₋₄-sulfinil, alquil C₁₋₄-sulfonil,
- aminosulfonil, alquil C₁₋₄-aminosulfonil o di-(alquil C₁₋₄)amino-sulfonil,
- un grupo alquil C₁₋₄-sulfanil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfinil-alquilo C₁₋₄, alquil
- 20 C₁₋₄-sulfonil- alquilo C₁₋₄, aminosulfonil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-aminosulfonil-alquilo C₁₋₄ o di-(alquil C₁₋₄)amino-sulfonil-alquilo C₁₋₄
- y en donde los heterociclos mencionados previamente en R^b pueden estar
- sustituídos adicionalmente con un grupo oxo,
- R^c un átomo de hidrógeno,
- 25 un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,
- un grupo alquilo C₁₋₄,
- un grupo alquilo C₁₋₄, que está sustituido con un radical R⁵, en donde
- R⁵ representa un grupo hidroxil, alquil C₁₋₃-oxil, cicloalquil C₃₋₆-oxil, amino, alquil
- C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-il,
- 30 piperidin-1-il, homopiperidin-1-il, morfolin-4-il, homomorfolin-4-il, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il, piperazin-1-il, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-il, homopiperazin-1-il o alquil C₁₋₃-homopiperazin-1-il o
- un grupo formilamino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₃-oxil-alquil
- 35 C₁₋₃-carbonilamino, alquil C₁₋₄-oxicarbonilamino, aminocarbonilamino,

- alquil C₁₋₃-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino o un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilamino,
- 5 un grupo hidroxilo,
un grupo alquil C₁₋₄-oxi,
un grupo metoxi o etiloxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
un grupo alquil C₂₋₄-oxi, que está sustituido con el radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad,
- 10 un grupo cicloalquil C₃₋₇-oxi o cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄-oxi,
un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi o tetrahidropiran-4-iloxi,
un grupo tetrahidrofuranil-alquil C₁₋₄-oxi o tetrahidropiranil-alquil C₁₋₄-oxi,
un grupo alcoxi C₁₋₄, que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo sustituido con el radical R⁶ sustituido en posición 1, en donde
- 15 R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,
o un grupo alcoxi C₁₋₄, que está sustituido con un grupo morfolinilo sustituido en posición 4 con el radical R⁶, en donde R⁶ se define como se mencionó con anterioridad, y en donde los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo mencionados previamente en la definición del radical R⁶ en cada caso pueden estar
- 20 sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, y
en donde por los grupos arilo mencionados en la definición de los radicales previamente citados en cada caso se debe entender un grupo fenilo, que está mono- o disustituido con R⁷, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y
- 25 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquil C₁₋₃-oxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano, y
- por grupo heteroarilo mencionados en la definición de los radicales previamente citados se entiende un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, en donde los grupos heteroarilo previamente citados en cada caso están mono- o disustituidos con el radical R⁷, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y R⁷ se define
- 30 como se mencionó con anterioridad, y
siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,
sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^a es un grupo fenilo, 1-feniletilo o indan-4-ilo, en los que el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los radicales R¹ a R³, donde

- 5 R¹ es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
un grupo metilo, trifluorometilo o etinilo,
un grupo fenilo o fenilmetoxi, en donde la parte de fenilo de los grupos
previamente mencionados está eventualmente sustituida con un átomo de flúor
o cloro, o
10 un grupo piridilo o piridinilmetoxi, en donde la parte de piridinilo de los grupos
previamente mencionados eventualmente está sustituida con un grupo metilo o
trifluorometilo,

R² es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo y

R³ representa un átomo de hidrógeno,

- 15 R^b es un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo,
morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₃-carbonil)-piperazin-1-ilo,
4-(alquil C₁₋₃-sulfonil)-piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₃-carbonil)-
homopiperazin-1-ilo o 4-(alquil C₁₋₃-sulfonil)-homopiperazin-1-ilo, que en cada caso
puede estar mono- o disustituido con R⁴, en donde los sustituyentes pueden ser
20 iguales o diferentes y

R⁴ es un átomo de flúor,

un grupo alquilo C₁₋₃,

un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)amino, alquil C₁₋₃-
carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-carbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino
25 o un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino,

un grupo amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)amino-
alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-
carbonilamino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-sulfonilamino-alquilo C₁₋₃ o N-(alquil C₁₋₃)-
alquil C₁₋₃-sulfonilamino-alquilo C₁₋₃,

- 30 un grupo hidroxil, alquil C₁₋₃-oxi o alquil C₁₋₃-carboniloxi,

un hidroxil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-oxi-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carboniloxi-
alquilo C₁₋₃,

un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, ciano, alquil C₁₋₄-oxicarbonilo, carboxil,
aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo o di-(alquil C₁₋₃)amino-carbonilo,

- un grupo alquil C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} -oxicarbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3} ,
 un grupo alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo,
 5 aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo,
 un grupo alquil C_{1-4} -sulfanil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} -sulfinil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} -sulfonil- alquilo C_{1-3} , aminosulfonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminosulfonil-
 alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonil-alquilo C_{1-3}
 y en donde los heterociclos mencionados anteriormente en R^b pueden estar
 10 sustituidos adicionalmente con un grupo oxo,
 R^c un átomo de hidrógeno,
 un grupo hidroxil,
 un grupo alquil C_{1-3} -oxi,
 un grupo metoxi, que está sustituido con uno a tres átomos de flúor,
 15 un grupo etiloxi, que está sustituido en posición 2 con un radical R^5 , en donde
 R^5 representa un grupo hidroxil, alquil C_{1-3} -oxi, amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo,
 homomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o un grupo 4-alquil C_{1-3} -piperazin-1-ilo,
 un grupo propiloxi, que está sustituido en posición 3 con el radical R^5 , en donde R^5 se
 20 define como se mencionó con anterioridad, o
 un grupo butiloxi que está sustituido en posición 4 con un radical R^5 , en donde R^5 se
 define como se mencionó con anterioridad, y
 en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo
 previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,
 25 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales
 R^a es un grupo 1-feniletilo, 3-etinilfenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-
 30 fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-
 metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2,4-
 difluoro-3-metil-fenilo, 2,5-difluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo o un grupo
 indan-4-ilo,
 un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)oxi]-fenilo, 4-(piridin-3-
 35 iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-

[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^b es un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C_{1-3} -carbonil)-piperazin-1-ilo o 4-(alquil C_{1-3} -sulfonil)-piperazin-1-ilo, que en
5 cada caso puede estar mono- o disustituido con R^4 , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R^4 es un átomo de flúor,

un grupo alquilo C_{1-3} ,

un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})amino, alquil C_{1-3} -
10 carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, alquil C_{1-3} -sulfonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,

un grupo amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} amino-alquilo C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})amino-
alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil
15 C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{1-3} o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{1-3} ,

un grupo hidroxil, alquil C_{1-3} -oxi o alquil C_{1-3} -carboniloxi

un hidroxil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -oxi-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} -carboniloxi-
alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, ciano, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo, carboxil,
20 aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilo,

un grupo alquil C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , alquil
 C_{1-4} -oxicarbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , alquil
 C_{1-3} -aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo,
25 aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonilo,

un grupo alquil C_{1-4} -sulfanil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} -sulfinil-alquilo C_{1-3} , alquil
 C_{1-4} -sulfonilo, alquilo C_{1-3} , aminosulfonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminosulfonil-
alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})amino-sulfonil-alquilo C_{1-3}

y en donde los heterociclos mencionados anteriormente en R^b pueden estar
30 sustituidos adicionalmente con un grupo oxo,

R^c un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxil o etiloxil,

un grupo etiloxil, que está sustituido en posición 2 con el radical R^5 , en donde

R⁵ representa un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-etilpiperazin-1-ilo, un grupo propilo, que está sustituido en posición 3 con el radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad, o

5 un grupo butilo, que está sustituido en posición 4 con el radical R⁵, en donde R⁵ se define como se mencionó con anterioridad, y

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

10 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^a es un grupo 1-feniletilo, 3-etilfenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 15 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2,4-difluoro-3-metil-fenilo, 2,5-difluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo o un grupo indan-4-ilo,

R^b es un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₃-carbonil)-piperazin-1-ilo o 4-(alquil C₁₋₃-sulfonil)-piperazin-1-ilo, que en

20 cada caso puede estar mono- o disustituido con R⁴, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R⁴ es un átomo de flúor,

un grupo alquilo C₁₋₃,

un grupo amino, alquil C₁₋₂-amino, di-(alquil C₁₋₂)amino, alquil C₁₋₂-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₂)-alquil C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₂-sulfonilamino

25 o un grupo N-(alquil C₁₋₂)-alquil C₁₋₂-sulfonilamino,

un grupo amino-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-amino-alquilo C₁₋₂, di-(alquil C₁₋₂)amino-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-carbonilamino-alquilo C₁₋₂, N-(alquil C₁₋₂)-alquil C₁₋₂-carbonilamino-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-sulfonilamino-alquilo C₁₋₂ o N-(alquil C₁₋₂)-

30 alquil C₁₋₂-sulfonilamino-alquilo C₁₋₂,

un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₂-oxi o alquil C₁₋₂-carbonilo,

un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-oxi-alquilo C₂₋₄ o alquil C₁₋₂-carbonilo-alquilo C₁₋₂,

un grupo alquil C₁₋₂-carbonilo, ciano, alquil C₁₋₂-oxycarbonilo, carboxi,

35 aminocarbonilo, alquil C₁₋₂-aminocarbonilo o di-(alquil C₁₋₂)amino-carbonilo,

- un grupo alquil C₁₋₂-carbonil-alquilo C₁₋₂, ciano-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-oxicarbonil-alquilo C₁₋₂, aminocarbonil-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-aminocarbonil-alquilo C₁₋₂ o di-(alquil C₁₋₂)aminocarbonil-alquilo C₁₋₂,
un grupo alquil C₁₋₂-sulfanilo, alquil C₁₋₂-sulfinilo o alquil C₁₋₂-sulfonilo,
5 un grupo alquil C₁₋₂-sulfanil-alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-sulfinil-alquilo C₁₋₂ o alquil C₁₋₂-sulfonil-alquilo C₁₋₂,
y en donde los heterociclos mencionados anteriormente en R^b pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo oxo,

R^c es un átomo de hidrógeno,

- 10 un grupo metoxi, etiloxi o 2-(metoxi)-etiloxi,
un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,
sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Heterociclos bicíclicos de la fórmula general I de acuerdo con la
15 reivindicación 1, en los cuales

R^a es un grupo 1-feniletilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2,4-difluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo o indan-4-ilo,

- R^b es un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o 3-oxo-
20 piperazin-1-ilo, que puede estar mono- o disustituido en cada caso con R⁴, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R⁴ representa un grupo metilo, hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, metilamino-carbonilo o dimetilamino-carbonilo, y

R^c es un grupo metoxi,

- 25 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Los siguientes compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1:

- (a) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-
30 quinazolina,
(b) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
(c) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,

- (d) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(R)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (e) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - 5 (f) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (g) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (h) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-
10 metoxi-quinazolina,
 - (i) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (j) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - 15 (k) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-cis-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (l) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-trans-4-[2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il]-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (m) 4-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-
20 ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (n) 4-[(2-fluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)- ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - (o) 4-[(2-fluoro-5-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - 25 (p) 4-[(2,4-difluoro-3-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina y
 - (q) 4-[(3-cloro-2-metil-fenil)amino]-6-[trans-4-(3-oxo-piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-quinazolina
- así como sus sales.

30

7. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas.

8. Medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con al menos una de
35 las reivindicaciones 1 a 6 o una sal fisiológicamente tolerable de acuerdo con la

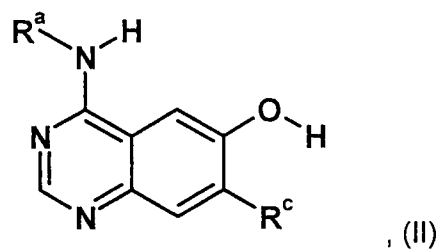
reivindicación 7, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.

9. Uso de un compuesto conforme al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento el cual es adecuado para el tratamiento de tumores benignos o malignos, para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar.

10. Procedimiento para la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque se incorpora un compuesto por una vía no química de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

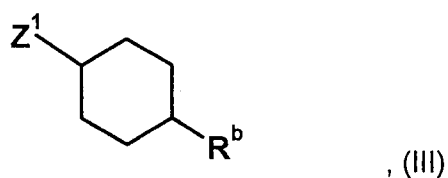
11. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I conforme a las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula general



20 en la cual

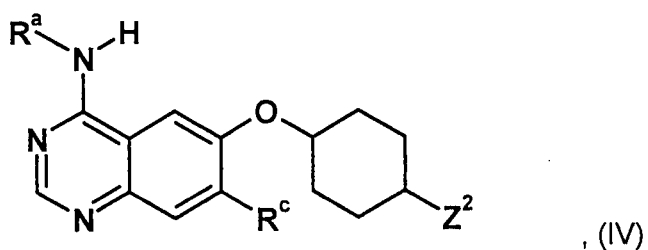
R^a y R^c se definen como se mencionó al principio, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



en la cual

25 R^b se define como se mencionó al principio y Z^1 representa un grupo saliente, o

b) un compuesto de la fórmula general



en la cual

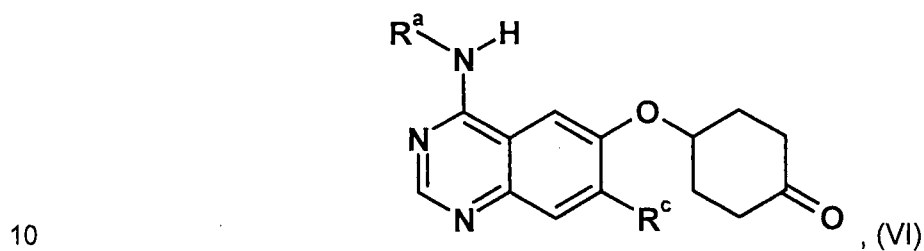
R^a y R^c se definen como se mencionó al principio, y Z^2 representa un grupo saliente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

5 H-R^b , (V)

en la cual

R^b se define como se mencionó al principio o

c) un compuesto de la fórmula general



en la cual

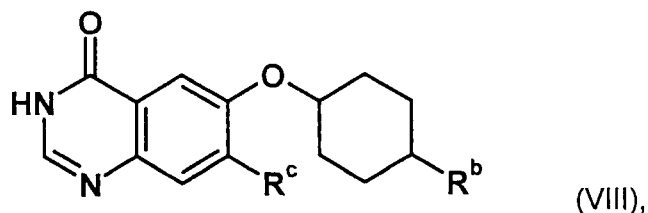
R^a y R^c se definen como se mencionó al principio, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

$$\text{H-R}^b \quad , (\text{VII})$$

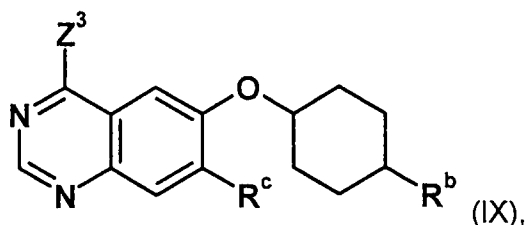
15 en la cual

R^b se define como se mencionó al principio o

d) un compuesto de la fórmula general (VIII)



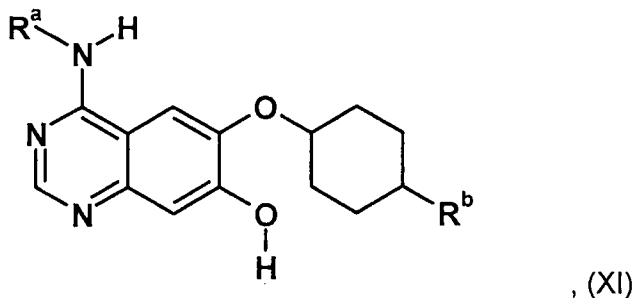
20 en la que R^b y R^c se definen como se mencionó al principio, se hace reaccionar con un agente de halogenación en un compuesto intermediario de la fórmula general (IX),



en la que R^b y R^c se definen como se mencionó al principio y Z³ representa un átomo de halógeno y luego se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (X), R^a-NH₂ (X), en la que R^a se define como se mencionó al principio.

5

e) Para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^c representa uno de los grupos alquiloxy mencionados al principio, eventualmente sustituidos: un compuesto de la fórmula general



10 en la que R^a y R^b son como se definieron al comienzo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

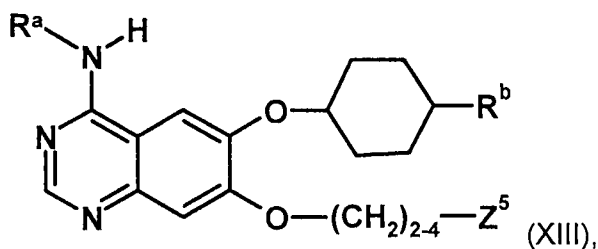


en la que R^c se define como se mencionó al principio y Z⁴ representa un grupo saliente, o

15

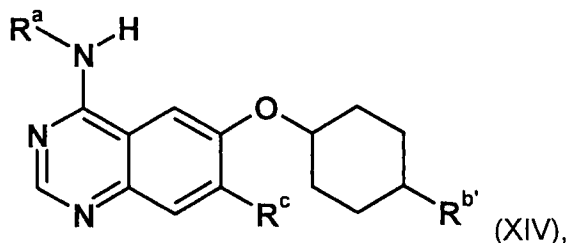
f) para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^c representa uno de los grupos alquiloxy mencionados al principio que está sustituido con un grupo amino, alquilamino o dialquilamino eventualmente sustituido o con un grupo heterocíclico unido a través de un átomo de iminonitrógeno eventualmente sustituido, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general:

20



en la que R^a y R^b se definen como se mencionó al principio y Z^5 representa un grupo saliente, con amoníaco, una correspondiente alquilamina, dialquilamina o un compuesto imino eventualmente sustituidos o sus sales o derivados apropiados, o

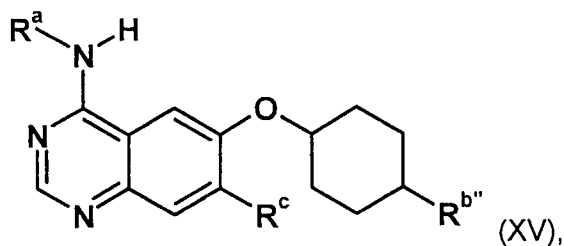
- 5 g) para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^b contiene uno o varios grupos hidroxí, restos protectores de un compuesto de la fórmula general



- 10 en la que R^a y R^c se definen como se mencionó al principio y $R^{b'}$ contiene uno o varios grupos convertibles en grupos hidroxí, se separan, o

h) para preparar compuestos de la fórmula general I, en la que R^b contiene un grupo – NH:

un resto protector de un compuesto de la fórmula general



- 15 en donde R^a y R^c se definen como al principio y $R^{b''}$ se separa con la condición mencionada al comienzo para R^b de que $R^{b''}$ contenga un átomo de nitrógeno protegido, y
- si se desea, un compuesto obtenido así de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se convierte por acilación o sulfonilación en un correspondiente compuesto de acilo o sulfonilo de la fórmula general I y/o,
- un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se convierte por alquilación reductiva o por alquilación convertir en un correspondiente compuesto de alquilo de la fórmula general I y/o
- 25 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcóxicarbonilo, se convierte por separación del éster en un ácido carboxílico y/o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcóxicarbonilo, se convierte por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico y/o

- 5 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxicarbonilo, se convierte por reacción con una amina en un derivado de amida de ácido carboxílico y/o

en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas y/o

- 10 en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

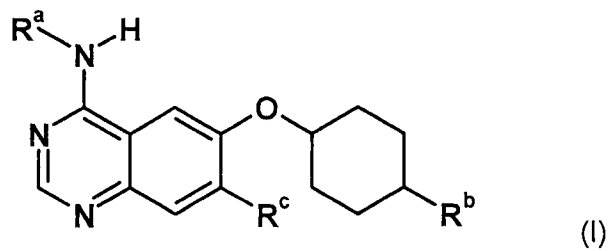
RESUMEN

HETEROCICLOS BICÍCLICOS, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS
COMPUESTOS, SU UTILIZACIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN

5

La presente invención se refiere a heterociclos bicíclicos de la fórmula general

(I)



en la cual

10

R^a, R^b y R^c se definen como en la reivindicación 1, a sus tautómeros, a sus estereoisómeros, a sus mezclas y a sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables, con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la transducción de señales mediada por tirosina quinasas. La invención también se refiere al uso de

15

dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades, en especial de tumores, así como de hiperplasia benigna de próstata (BPH), de enfermedades pulmonares y de las vías respiratorias y a su producción.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/051141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/94 C07D401/12 A61K31/517 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT) 9 October 2003 (2003-10-09) page 92 - page 96	1-11
P, X	WO 2007/068552 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 21 June 2007 (2007-06-21) page 44; examples 42, 43	1-11
A	WO 97/30034 A (ZENECA LTD [GB]) 21 August 1997 (1997-08-21) the whole document	1-11

☐ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 Juli 2008

Date of mailing of the international search report

11/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Baston, Eckhard

216

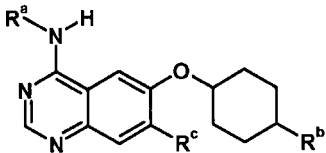
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

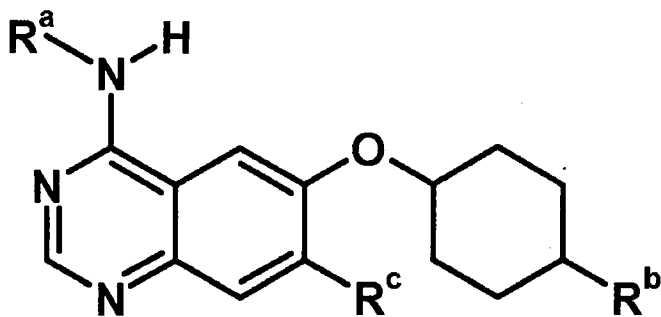
International application No

PCT/EP2008/051141

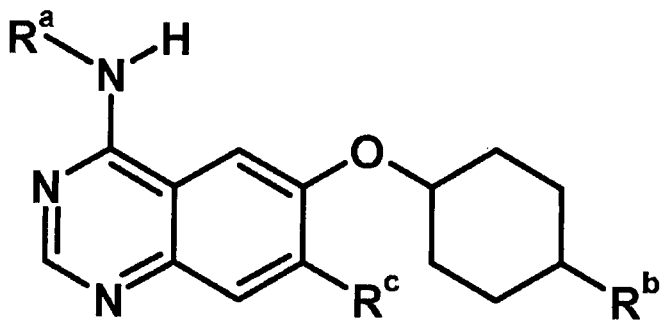
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082290	A	09-10-2003	AU 2003226705 A1	13-10-2003
			BR 0308902 A	04-01-2005
			CA 2476008 A1	09-10-2003
			CN 1642552 A	20-07-2005
			EP 1492536 A1	05-01-2005
			HR 20040898 A2	31-10-2005
			JP 2005529090 T	29-09-2005
			MX PA04009536 A	25-01-2005
			NZ 536114 A	30-11-2007
			UY 27737 A1	31-10-2003
WO 2007068552	A	21-06-2007	AR 058286 A1	30-01-2008
			US 2007135463 A1	14-06-2007
WO 9730034	A	21-08-1997	AT 293103 T	15-04-2005
			AU 707339 B2	08-07-1999
			AU 1612697 A	02-09-1997
			CN 1211240 A	17-03-1999
			DE 69733008 D1	19-05-2005
			DE 69733008 T2	16-02-2006
			EP 0880507 A1	02-12-1998
			ES 2239351 T3	16-09-2005
			IL 125685 A	10-11-2002
			JP 4074342 B2	09-04-2008
			JP 2000504713 T	18-04-2000
			NO 983707 A	13-10-1998
			NZ 330816 A	26-05-2000
			PT 880507 T	29-07-2005
			US 5866572 A	02-02-1999
			ZA 9701231 A	14-08-1997



(I)



(I)



(I)

219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081877- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:14:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,090
FECHA : JULIO 21 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19805542	21/07/2009	22,635,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 09255-841-1333



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 []

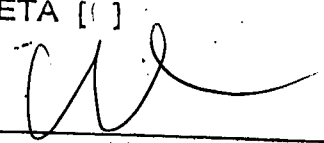
INCOMPLETA []

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:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081877- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:14:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 81877
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/051141
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11072

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 02 OCT. 2009
adpall