

(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
11. Februar 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/015523 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/059511

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2009 (23.07.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08104994.2 8. August 2008 (08.08.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL 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).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** et al.; c/o **BOEHRINGER INGELHEIM GMBH**, 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

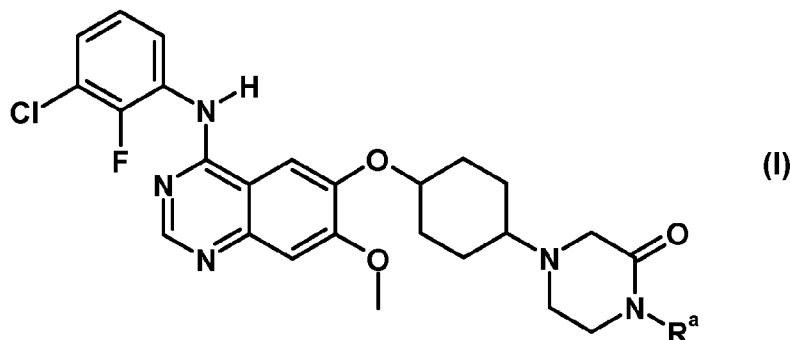
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: CYCLOHEXYLOXY-SUBSTITUTED HETEROCYCLICS, MEDICINES CONTAINING THESE COMPOUNDS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: CYCLOHEXYLOXY-SUBSTITUIERTE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The present invention relates to cyclohexyloxy-substituted heterocyclics of the general formula (I), to tautomers thereof, to stereoisomers thereof, to mixtures thereof and to salts thereof, in particular physiologically compatible salts thereof containing inorganic or organic acids and bases and having valuable pharmacological properties, in particular an inhibiting effect on the signal transduction mediated by tyrosine kinases, to the use thereof in the treatment of illnesses, in particular tumor diseases and benign prostate hyperplasia (BPH), diseases of the lungs and respiratory tracts, and to the production thereof.

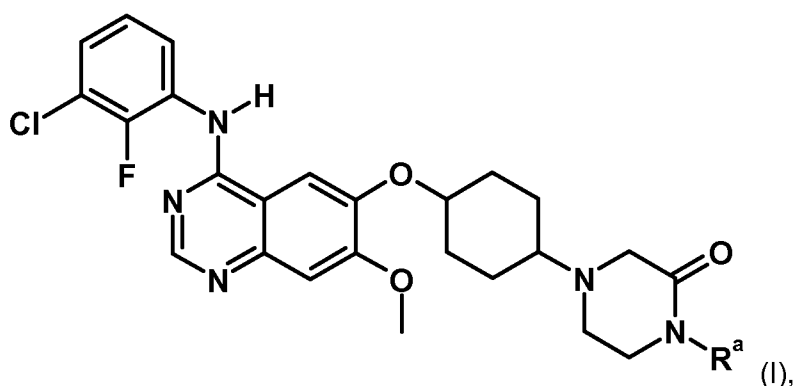
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Cyclohexyloxy-substituierte Heterocyklen der allgemeinen Formel (I) deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege, und deren Herstellung.



WO 2010/015523 A1

**Cyclohexyloxy-substituierte Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,
deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung**

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Cyclohexyloxy-substituierte Heterocyclen der allgemeinen Formel



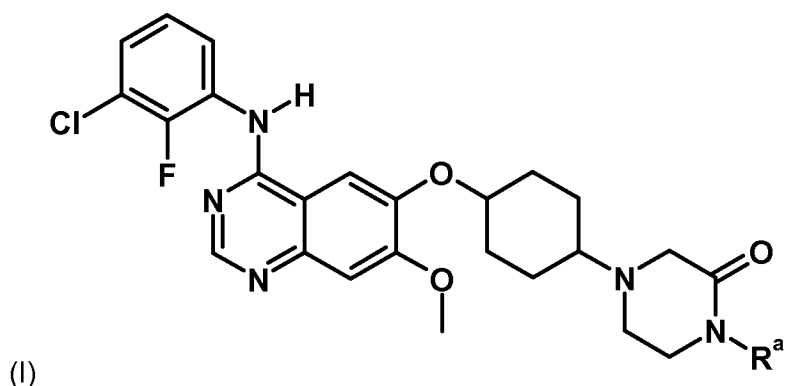
- 10 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinase vermittelte Signaltransduktion,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

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen bereitzustellen, die aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosin-Kinase Hemmer zur Anwendung auf therapeutischem Gebiet, d.h. zur Behandlung von pathophysiologischen Prozessen, die durch
20 Überfunktion von Tyrosinkinase hervorgerufen werden, gelangen können.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- 25 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die vorstehend genannte Aufgabe durch Verbindungen der Formel (I), worin der Rest R^a die nachstehend genannten Bedeutungen hat, gelöst wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



worin

- 5 **R^a** eine Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Cyclobutyl-, Cyclobutylmethyl-, 3-Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 3-Tetrahydropyranyl-, 4-Tetrahydropyranyl- und Tetrahydropyranylmethyl-Gruppe, und wobei, soweit nichts anderes erwähnt wird, die vorstehend genannten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,
- 10 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate und Hydrate, bedeutet.
- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin
- R^a** einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl-, Butyl-, Cyclopropylmethyl- und 4-Tetrahydropyranyl-Gruppe bedeutet,

- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate und Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als
 25 Arzneimittel.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um entzündliche oder allergische Erkrankungen der Atemwege handelt.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung handelt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chronischer

Bronchitis, akuter Bronchitis, Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion oder Pilzen oder Helminthen, allergischer Bronchitis, toxischer Bronchitis, chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD), Asthma (intrinsisch oder allergisch), pediatischem Asthma, Bronchiektasien, allergischer Alveolitis, allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, zystischer Fibrose oder Mukoviszidose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Husten, Lungenemphysem, interstitieller Lungenerkrankungen, Alveolitis, hyperreaktiver Atemwege, Nasenpolypen, Lungenödem, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese wie Strahlen-induziert oder durch Aspiration oder infektiöse, Kollagenosen wie Lupus eryth, systemische Sklerodermie, Sarkoidose und M. Boeck.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um entzündliche oder allergische Krankheitszustände handelt, bei denen Autoimmun-Reaktionen beteiligt sind.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung in Form von benignen oder malignen Tumoren handelt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I).

Bevorzugt ist eine oral applizierbare pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I) als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weitere PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Arformoterol, Carmoterol, Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoetharin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Milveterol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmefamol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalin, Tiaramid, Tolubuterol, Zinterol und

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 5 • N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-methoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid
- 10 • N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 15 • 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 20 • N-[2-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid
- 8-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-chinolin-2-on
- 25 • 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-chinolin-2-on
- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on
- [3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff
- 30 • 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamid
- 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid
- 35

- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- *N*-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]phenyl}acetamid
- 5 • (1R)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-phenyl-ethoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- 10 • (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- 15 • (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on
- (R,S)-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
- 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- 20 • (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino}ethyl)phenol
- (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamid
- 25 • (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R, S)-N-[3-(1,1 -Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-ethyl]amino)hexyl]oxy}ethyl)phenyl]-harnstoff
- 3-[3-(1,1-Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)-amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion
- 30 • (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
- 5-((1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on

- 4-((1R)-2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- 5 • (R,S)-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2-diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-
10 benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-propionamid
- N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-propionamid
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-propylsulfanyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on
- 15 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat,
20 Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Tiotropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Acclidiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trosapiums Salzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze . In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen X⁻ können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt. Weiterhin genannte Verbindungen sind:

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid

- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 5 • 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 10 • 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 15 • 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 20 • 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 25 • 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 30 Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten Bedeutungen haben kann.

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
 35 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Beclomethason, Betamethason, Budesonid,

Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon, Tipredane und

- Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 6-fluoro-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethylidene) bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6- α ,11- β ,16- α)- (9CI) (NCX-1024)
- 16,17-butylienedioxy-6,9-difluoro-11-hydroxy-17-(methylthio)androst-4-en-3-one (RPR-106541),
- 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester
- 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester,
- 6- α ,9- α -difluoro-11- β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbonsäure cyanomethyl ester ,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast Pumafentrin , Lirimilast , Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast, Tetomilast, und

- 5-[(N-(2,5-dichloro-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-Chinolin (D-4418),
- N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-Chinolin (D-4396 (Sch-351591)), N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorophenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluoromethyl)-9H-Purin-6-amine (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-Pyridine (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-yl]-4-Pyridinecarboxamide (PD-168787),
- 4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-Pyridinone (T-440),

- 2-[4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-Phthalazinone (T-2585),
- (3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purine (V-11294A),
- beta-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-Isoindole-2-propanamid (CDC-801),
- Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-one, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888)
- 5-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712),
- 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141)
- N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid
- (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid
- (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon
- 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure]
- 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als EGFR-Hemmer gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab (=

ABX-EGF), Mab ICR-62, Gefitinib, Canertinib, Erlotinib, und

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 • 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin,
- 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin,
- 15 • 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-
- 15 chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin ,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy- chinazolin,
- 35

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin ;

- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline ,
 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 - 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, und
 - 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-(ethoxycarbonyl)methyl}amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.
- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.
- 20 Als LTD4-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, und (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorophenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-one (MEN-91507)
- 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-buttersäure (MN-001)
 - 25 • 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure,
 - 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure
 - 30 • [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
- Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren
- 35

Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

5 Als Histamin H1 Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat,
 10 Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Olopatadine, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat,
 15 Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als PAF-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lexipafant und 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-
 20 [3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin
 • 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclo-penta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
 25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

30 Als Dopamin-Rezeptor Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder
 35 Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat,

Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

Als Substanzen bevorzugter PI3 Kinase Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5-(Quinoxalin-6-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione (AS-605240),
- 2-[(6-amino-9H-purin-9-yl)methyl]-5-methyl-3-(2-methylphenyl)-4(3H)-Quinazolinone (C-87114),
- 2-Methyl-2-[4-[3-methyl-2-oxo-8-(chinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]phenyl]propionitrile (BEZ-235),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Verwendete Begriffe und Definitionen

Unter dem Begriff "gegebenenfalls substituiert" wird im Rahmen der Erfindung die genannte Gruppe verstanden, die gegebenenfalls mit einem niedermolekularen Rest substituiert ist. Als niedermolekulare Reste werden als chemisch sinnvoll anzusehende Gruppen verstanden, bestehende aus 1-25 Atomen. Bevorzugt haben solche Gruppen keinen negativen Effekt auf die pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen.

Beispielsweise können die Gruppen umfassen:

- Gerade oder verzweigte Kohlenstoffketten, gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome, gegebenenfalls substituiert mit Ringen, Heteroatomen oder anderen gängigen funktionellen Gruppen.
- Aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme bestehend aus Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls Heteroatomen, die wiederum substituiert sein können mit funktionellen Gruppen.
- Mehrere aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme bestehend aus Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls Heteroatomen, die durch eine oder mehrere Kohlenstoffketten, gegebenenfalls unterbrochen durch Heteroatome, gegebenenfalls substituiert mit Heteroatomen oder anderen gängigen funktionellen Gruppen verknüpft sein können.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome,

beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

5 Sofern in der Strukturformel eines Substituenten ein einseitig offener Bindestrich “-“ verwendet wird, ist dieser Bindestrich als Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls zu verstehen. Der Substituent tritt an die Stelle der entsprechenden Reste **R^a**, **R^b**, etc.. Sofern in der Bezeichnung oder Strukturformel eines Substituenten kein einseitig offener Bindestrich verwendet wird, ergibt sich der Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls eindeutig aus der Bezeichnung oder Strukturformel selbst.

10 Verbindungen der allgemeinen Formel **(I)** können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel **(I)** können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der
15 Verbindung der Formel **(I)**, kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind. (siehe auch Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)

25 Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der allgemeinen Formel **(I)** in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der
30 vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen Diastereomeren, Mischungen der einzelnen Diastereomeren und/oder der einzelnen
35 Enantiomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit

pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organischen Säuren – wie beispielsweise Weinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure oder Methansulfonsäure.

5

"Schutzgruppen" in Sinne der vorliegenden Erfindung sind als Sammelbezeichnung für solche organische Reste zu verstehen, mit denen bestimmte funktionelle Gruppen eines mehrere aktive Zentren enthaltenden Moleküls vorübergehend gegen den Angriff von Reagenzien geschützt werden können, so dass Reaktionen nur an den gewünschten (ungeschützten) Stellen stattfinden. Die Schutzgruppen sollen unter milden Bedingungen selektiv einzuführen sein. Sie müssen für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen und Reinigungsoperationen stabil sein; Racemisierungen und Epimerisierungen müssen unterdrückt werden. Schutzgruppen sollen wieder unter milden Bedingungen selektiv und idealerweise mit hoher Ausbeute abspaltbar sein. Die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe, die Bedingungen zur Umsetzung (Lösungsmittel, Temperatur, Dauer, etc.) aber auch die Möglichkeiten eine Schutzgruppe wieder zu entfernen sind im Stand der Technik bekannt (z.B. Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033).

10

15

20

25

30

35

Unter einem "organischen Lösungsmittel" wird im Rahmen der Erfindung ein organischer, niedermolekularer Stoff verstanden, der andere organische Stoffe auf physikalischem Wege zur Lösung bringen kann. Voraussetzung für die Eignung als Lösungsmittel ist, dass sich beim Lösungsvorgang weder der lösende noch der gelöste Stoff chemisch verändern, dass also die Komponenten der Lösung durch physikalische Trennverfahren wie Destillation, Kristallisation, Sublimation, Verdunstung, Adsorption in der Originalgestalt wieder gewonnen werden können. Aus verschiedenen Gründen können nicht nur die reinen Lösungsmittel, sondern Gemische, die die Lösungseigenschaften vereinigen verwendet werden. Beispielsweise seien genannt:

- Alkohole, bevorzugt Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Octanol, Cyclohexanol;
- Glykole, bevorzugt Ethylenglykol, Diethylenglykol;
- Ether / Glykolether, bevorzugt Diethylether, tert-Butylmethylether, Dibutylether, Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Mono-, Di-, Tri-, Polyethylenglykolether;
- Ketone, bevorzugt Aceton, Butanon, Cyclohexanon;
- Ester, bevorzugt Essigsäureester, Glykolester;
- Amide u.a. Stickstoff-Verbindungen, bevorzugt Dimethylformamid, Pyridin, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril;
- Schwefel-Verbindungen, bevorzugt Schwefelkohlenstoff, Dimethylsulfoxid, Sulfolan;

- Nitro-Verbindungen bevorzugt Nitrobenzol;
- Halogenkohlenwasserstoffe, bevorzugt Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Tri-, Tetrachlorethen, 1,2-Dichlorethan, Chlorfluorkohlenstoffe;
- aliphatische oder alicyclische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Benzine, Petrolether, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Decalin, Terpen-L.; oder
- aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Benzol, Toluol, *o*-Xylol, *m*-Xylol, *p*-Xylol; oder entsprechende Gemische davon.

Die Bezeichnung diastereomerenrein beschreibt im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), die in einer Diastereomerenreinheit von wenigstens 85%de, bevorzugt von wenigstens 90%de, besonders bevorzugt von > 95%de vorliegen. Die Bezeichnung de (diastereomeric excess) ist im Stand der Technik bekannt und beschreibt den optischen Reinheitsgrad diastereomerer Verbindungen.

Die Bezeichnung enantiomerenrein beschreibt im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel (I), die in einer Enantiomerenreinheit von wenigstens 85%ee, bevorzugt von wenigstens 90%ee, besonders bevorzugt von > 95%ee vorliegen. Die Bezeichnung ee (enantiomeric excess) ist im Stand der Technik bekannt und beschreibt den optischen Reinheitsgrad chiraler Verbindungen.

Unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden und unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Bevorzugt sind Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt Alkylgruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *iso*-Pentyl, *neo*-Pentyl oder Hexyl. 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, Butyl, Pentyl und Hexyl 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 "C₃₋₇-Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 oder 7 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. 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 und Fluor.

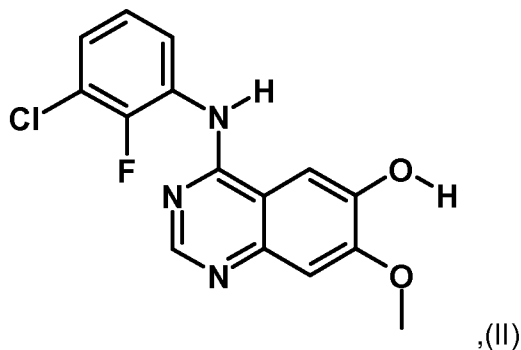
Unter dem Begriff "Aryl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden aromatische Ringsysteme mit 6, 10 oder 14 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl oder Phenanthrenyl, bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

"Halogen" steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

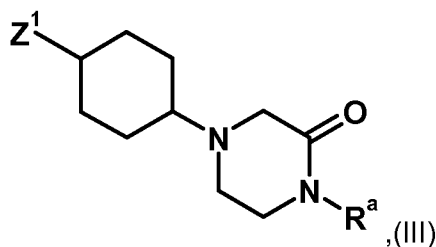
Herstellungsverfahren

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind beispielsweise folgende Verfahren geeignet:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^a 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

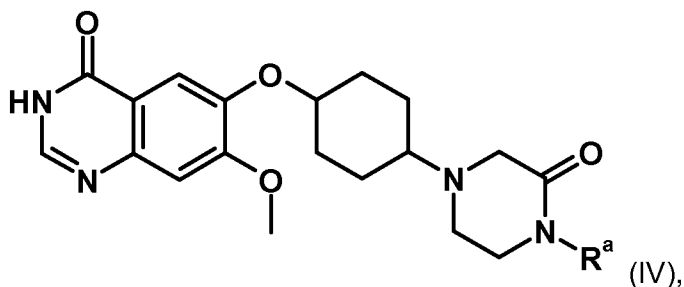
10 Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butylat, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, beispielsweise bei Temperaturen im Bereich von 60°C bis 140°C.

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

15 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.

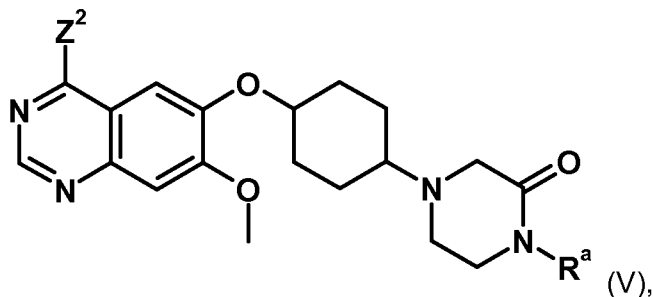
20

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



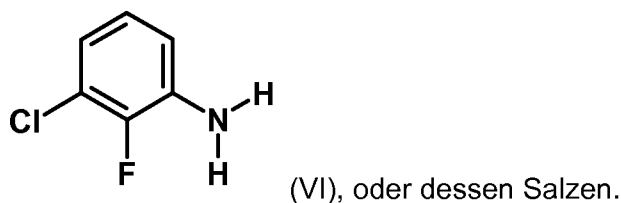
in der R^a wie eingangs erwähnt definiert ist, mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise einem Säurehalogenid wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder

30 Triphenylphosphin/N-Chlorsuccinimid zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (V),



in der R^a wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^2 ein Halogenatom wie ein Chlor- oder
 5 Bromatom darstellt,

und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (VI),



10

Die Umsetzung mit dem Halogenierungsmittel wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Acetonitril oder Toluol und gegebenenfalls 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
 15 Reaktion jedoch mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen an Dimethylformamid bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches oder mit Phosphoroxychlorid in Acetonitril in Gegenwart von Triethylamin bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches oder mit Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder mit Triphenylphosphin/N-Chlorsuccinimid in Acetonitril durchgeführt.

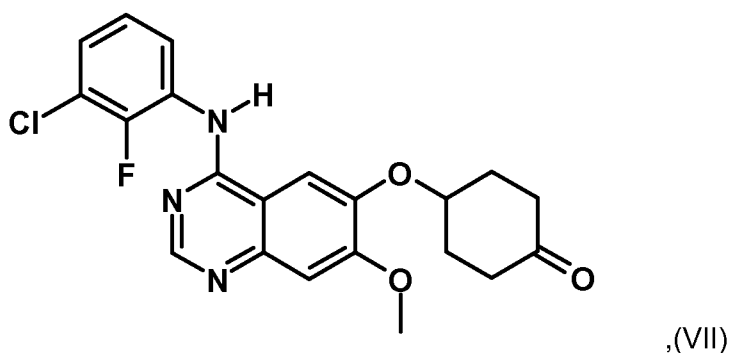
20

Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (VI) mit der Verbindung der allgemeinen Formel (VII) oder deren Salzen erfolgt zweckmäßigerweise in einem 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.
 25 Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch in Isopropanol bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

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

5

c) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der

R^a 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-triacetoxymborhydrid 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 VII und dem Amin der allgemeinen Formel VIII unter Wasserabspaltung, beispielsweise mit Titan(IV)-isopropylat, das Enamin zu bilden und dieses anschließend zu reduzieren, beispielsweise mit Natriumborhydrid oder Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

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.

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

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

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

20 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
25 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, Thioanisol, Pentamethylbenzol oder Triethylsilan.

30 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.

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

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

Weitere geeignete Schutzgruppen und Möglichkeiten zu ihrer Einführung und Abspaltung sind beispielsweise in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Wiley-VCH, oder Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME 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 trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

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

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-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 übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Malonsäure, Zitronensäure, L-Äpfelsäure, L-Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natronlauge, Kalilauge, Calciumhydroxid, Diethanolamin oder N-Methyl-D-glucamine in Betracht.

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

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.

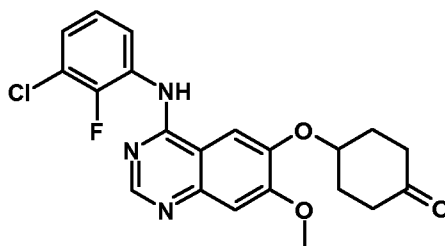
Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, 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 nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel I

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



5

Zu 9.0 g 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(1,4-dioxa-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 Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

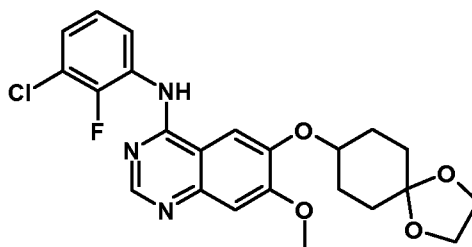
Ausbeute: 7.4 g (90 % der Theorie)

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

15

Beispiel II

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



20

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-dioxaspiro[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.

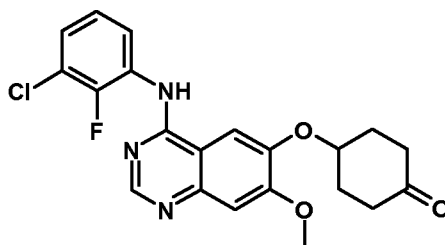
5 Ausbeute: 12.2 g (47 % der Theorie)

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

Beispiel III

10

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



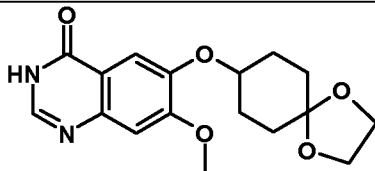
15 Zu 17 g 3,4-Dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin in 120 ml Acetonitril werden 8.5 ml Phosphoroxychlorid zugetropft und das Gemisch auf 40°C Innentemperatur erwärmt. Anschließend werden 13 ml Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stunden refluxiert. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3.6 ml Triethylamin und dann tropfenweise mit 7.5 ml 3-Chlor-2-fluor-5-anilin in 10 ml Acetonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden auf 40°C erhitzt, danach abgekühlt und der
20 Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wird mit einem Gemisch aus 1M Salzsäure und 6M isopropanolischer Salzsäure versetzt und 24 Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, nochmals mit einem Gemisch aus 1M Salzsäure und 6M isopropanolischer Salzsäure versetzt und 6 Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und zwischen 1M Natronlauge und Dichlormetan verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und
25 eingeengt.

Ausbeute: 17 g (80 % der Theorie)

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

30 Beispiel IV

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

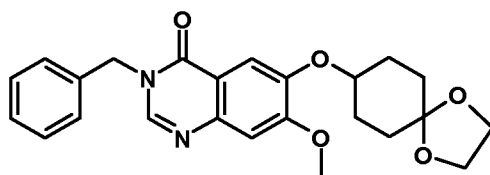


16.0 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-yl-oxy)-7-methoxy-chinazolin in 150 ml Eisessig werden in Gegenwart von 1.6 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) bei 60°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, mit Toluol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

Beispiel V

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

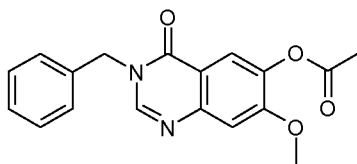


Zu 20.0 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin in 150 ml N,N-Dimethylformamid werden bei 50°C 16.0 g Kaliumcarbonat und 20.0 g 8-Methansulfonyloxy-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan zugegeben und 18 Stunden bei 80°C kräftig gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch dreimal jeweils Kaliumcarbonat und 8-Methansulfonyloxy-1,4-dioxo-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

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.

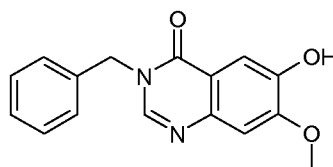
- 5 Die Suspension wird auf 0°C abgekühlt, der Niederschlag wird abgesaugt, mit 400 ml Wasser und 400 ml tert.-Butylmethylether gewaschen und bei 50°C getrocknet. Der Feststoff wird in 4000 ml Methylenchlorid gelöst, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird in tert.-Butylmethylether suspendiert, abgesaugt und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 203 g (86% der Theorie)

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

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺

Beispiel VII

- 15 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
20 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)

- 25 Verfahren B:

- 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
30 gerührt. Der Niederschlag wird 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)

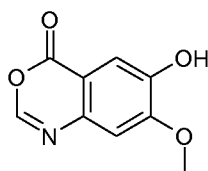
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 283 [M+H]⁺

5

Beispiel VIII

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

10



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

15 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)

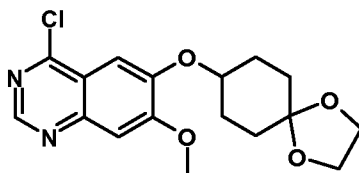
R_F-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 194 [M+H]⁺

Beispiel IX

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

25



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

30 Innentemperatur erwärmt. Anschließend werden 9.3 ml Triethylamin zugetropft und das

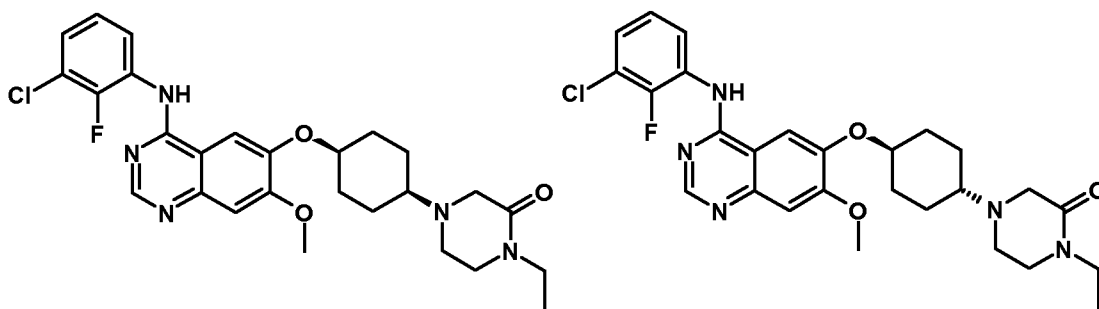
Reaktionsgemisch 3 Stunden refluxiert. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung des Produkts wird ohne Reinigung weiter umgesetzt (s. Beispiel III).

5

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

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



15

- 1500 mg 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-7-methoxy-chinazolin in 50 ml Dichlormethan werden mit 555 mg 4-Ethyl-3-oxo-piperazin und 250 µl Eisessig versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1100 mg Natrium-triacetoxymborhydrid zugesetzt und das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird noch etwas Natrium-triacetoxymborhydrid nachgesetzt und weitere 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird Dichlormethan und mit 1M Natronlauge versetzt, kurz gerührt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol/wässriger Ammoniak (95:5:0.1 bis 80:20:0.1) 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 über 1H-NMR Spektroskopie (400MHz, Dimethylsulfoxid-d6).

30

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

Ausbeute: 610 mg (32 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

- 5 charakteristisches Signal bei 4.71 (1H, m)

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

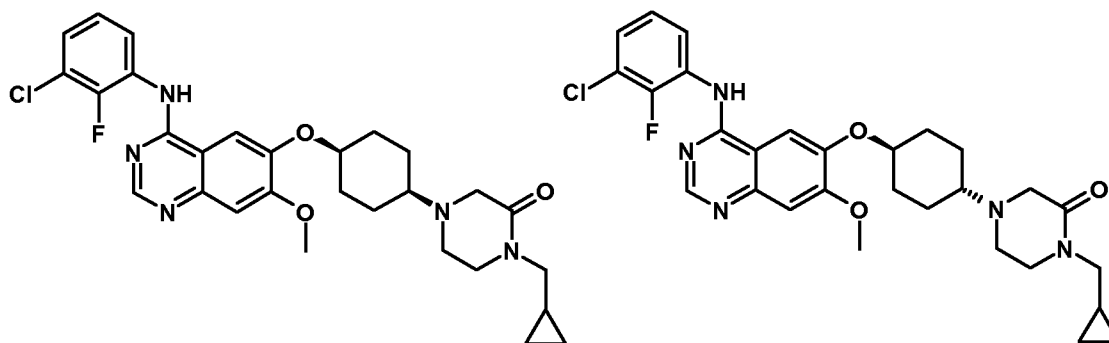
Ausbeute: 520 mg (27 % der Theorie)

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

charakteristisches Signal bei 4.45 (1H, m)

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

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



20

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

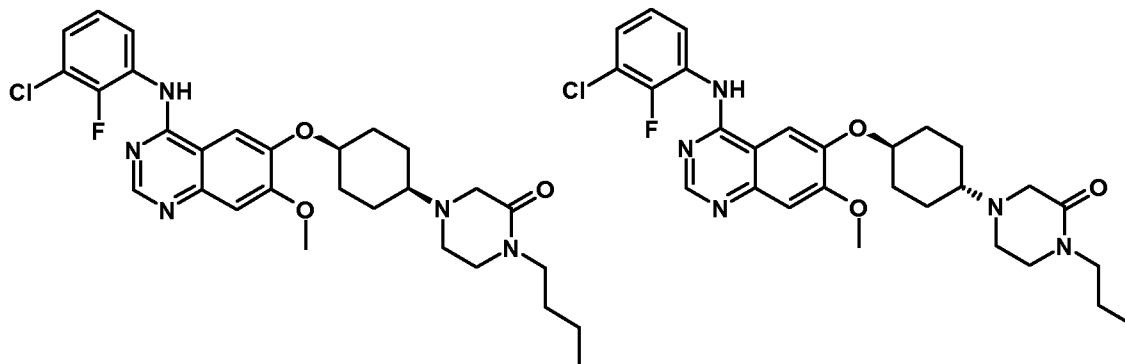
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

- 25 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(4-cyclopropylmethyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

- 30 (2) 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(4-butyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-

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



5

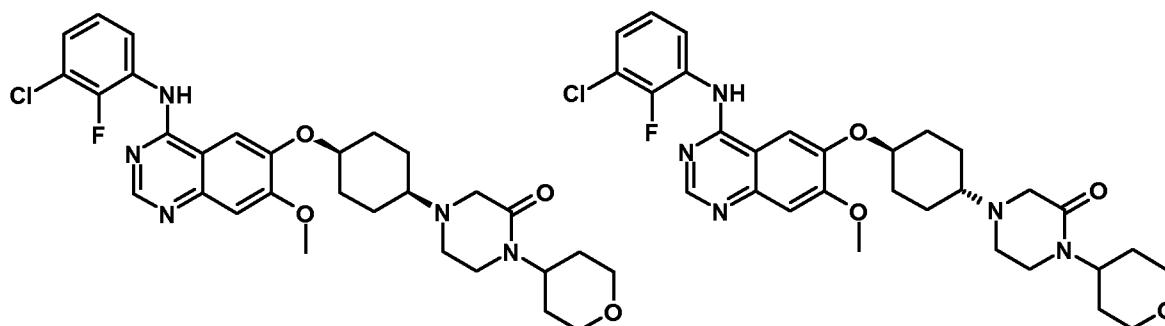
4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(4-butyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556, 558 [M+H]⁺

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

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556, 558 [M+H]⁺

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



20

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

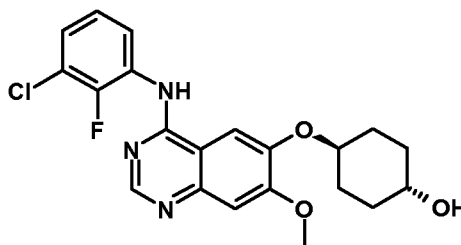
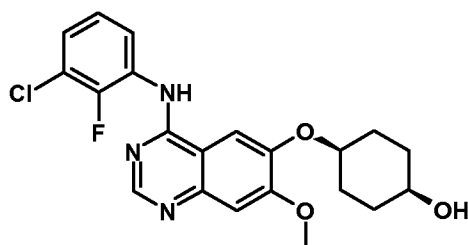
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 584, 586 [M+H]⁺

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

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 584, 586 [M+H]⁺

5

Bei dieser Reaktion wurden folgende Nebenprodukte isoliert:



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

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

10

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

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

15

Biologischer Test

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

20

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.

25

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

30

maximale DMSO Konzentration 1% beträgt. Die Kulturen werden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen beispielsweise IC₅₀-Werte von < 10 micromolar, vorzugsweise von < 1 micromolar.

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGFR-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
1, cis	7.1
1, trans	1.3
1(1), cis	10.1
1(1), trans	1.7
1(2), cis	12.1
1(2), trans	3.1
1(3), cis	9.3
1(3), trans	1.6

Indikationsgebiete

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosinkinase-Hemmer bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors

gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuro-epithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

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

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-
15 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.

20 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
25 Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet
30 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
35 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.

Formulierungen

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, transdermal, inhalativ, parenteral oder sublingual verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 0.1 und 5000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-300 mg/Dosis, bei intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern, ethanolischen oder wässrigen Lösungen bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

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 können diese beispielsweise mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten

Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A) Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75.0	mg
Calciumphosphat	93.0	mg
Maisstärke	35.5	mg
Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
Magnesiumstearat	1.5	mg
	230.0	mg

Herstellung:

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

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

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

Dragéegewicht: 245 mg.

B) Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	100.0	mg
	Milchzucker	80.0	mg
	Maisstärke	34.0	mg
10	Polyvinylpyrrolidon	4.0	mg
	Magnesiumstearat	2.0	mg
		220.0	mg

Herstellungsverfahren:

- 15 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 Teilerkerbe.

25

C) Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

30	Wirksubstanz	150.0	mg
	Milchzucker pulv.	89.0	mg
	Maisstärke	40.0	mg
	Kolloide Kieselsäure	10.0	mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
35	Magnesiumstearat	1.0	mg
		300.0	mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

D) Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150.0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180.0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87.0 mg
Magnesiumstearat		3.0 mg
ca.		420.0 mg

Herstellung:

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

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

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

E) Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
-----------	----------

Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

5

Herstellung:

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

10

F) Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

15	Wirkstoff	1.00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0.10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0.05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0.01 g
	Rohrzucker	10.00 g
20	Glycerin	5.00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20.00 g
	Aroma	0.30 g
	Wasser dest. ad 100.00 ml	

25 Herstellung:

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

30 wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

35 G) Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff 10.0 mg

0.01 n Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 2.0 ml

5

Herstellung:

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

10

H) Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff 50.0 mg

15 0.01 n Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 10.0 ml

Herstellung:

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

20

I) Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

25 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz 5.0 mg

Lactose für Inhalationszwecke 15.0 mg

20.0 mg

30

Herstellung:

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

35 Kapselgewicht: 70.0 mg

Kapselgröße: 3

J) 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:

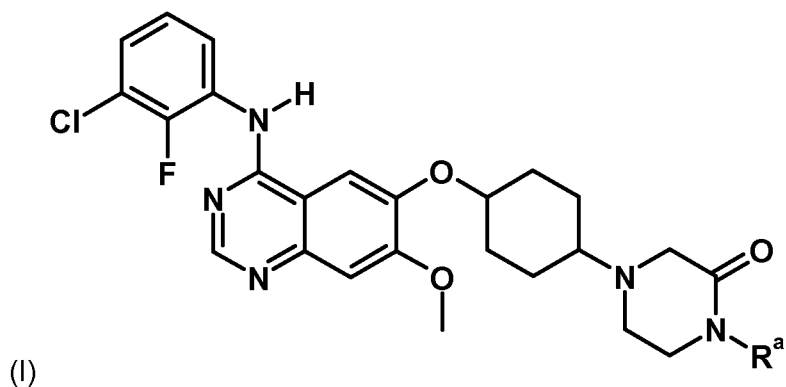
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in
15 für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



dadurch gekennzeichnet, dass

10 **R^a** eine Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Cyclobutyl-, Cyclobutylmethyl-, 3-Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 3-Tetrahydropyranyl-, 4-Tetrahydropyranyl- und Tetrahydropyranylmethyl-Gruppe, und wobei, soweit nichts anderes erwähnt wird, die vorstehend genannten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bedeutet.

20 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^a einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl-, Butyl-, Cyclopropylmethyl- und 4-Tetrahydropyranyl-Gruppe,

25 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bedeutet.

3. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 2 zur Verwendung als

Arzneimittel.

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um entzündliche oder allergische Erkrankungen der Atemwege handelt.

5

5. Verwendung nach Anspruch 3 oder 4 dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chronischer Bronchitis, akuter Bronchitis, Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion oder Pilzen oder Helminthen, allergischer Bronchitis, toxischer Bronchitis, chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD), Asthma (intrinsisch oder allergisch), pädiatrischem Asthma, Bronchiektasien, allergischer Alveolitis, allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, zystischer Fibrose oder Mukoviszidose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Husten, Lungenemphysem, interstitieller Lungenerkrankungen, Alveolitis, hyperreaktiver Atemwege, Nasenpolypen, Lungenödem, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese wie Strahlen-induziert oder durch Aspiration oder infektiöse, Kollagenosen wie Lupus eryth, systemische Sklerodermie, Sarkoidose und M. Boeck.

10

15

6. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um entzündliche oder allergische Krankheitszustände handelt, bei denen Autoimmun-Reaktionen beteiligt sind.

20

7. Verwendung nach Anspruch 3 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Erkrankung in Form von benignen oder malignen Tumoren handelt.

8. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2.

25

9. Oral applizierbare pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 8 enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2.

10. Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weitere PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/059511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/519 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT) 9 October 2003 (2003-10-09) claims 1,9; examples 1-186 -----	1-10
X	WO 2008/055854 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 15 May 2008 (2008-05-15) claims 1,5; examples 1-41 -----	1-10

☐ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2009

Date of mailing of the international search report

02/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/059511

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
			EA 200701302 A1	28-12-2007
			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 2008055854	A	15-05-2008	AR 063781 A1	18-02-2009
			CA 2669187 A1	15-05-2008
			CL 32522007 A1	04-07-2008
			EP 1921070 A1	14-05-2008
			EP 2091925 A1	26-08-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/059511

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D403/12 A61K31/519 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) Ansprüche 1,9; Beispiele 1-186	1-10
X	WO 2008/055854 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 15. Mai 2008 (2008-05-15) Ansprüche 1,5; Beispiele 1-41	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. September 2009

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/10/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seelmann, Ingo

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/059511

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
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
		EA 200701302 A1	28-12-2007
		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 2008055854 A	15-05-2008	AR 063781 A1	18-02-2009
		CA 2669187 A1	15-05-2008
		CL 32522007 A1	04-07-2008
		EP 1921070 A1	14-05-2008
		EP 2091925 A1	26-08-2009