

(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
16. Dezember 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/108664 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D**
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/005965
(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juni 2004 (02.06.2004)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
103 26 186.9 6. Juni 2003 (06.06.2003) DE

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

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

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

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach (DE). **SOYKA, Rainer** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Str. 43, 88400 Biberach (DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Schossacker 9, 88471 Laupheim (DE).

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

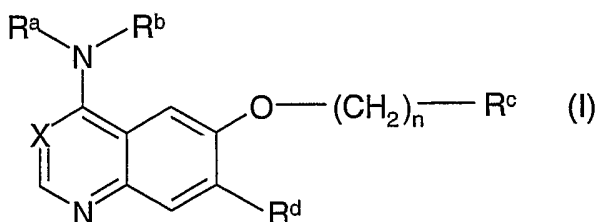
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

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

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



(57) Abstract: The invention relates to the bicyclic heterocycles of general formula (I), wherein R^a, R^b, R^c, R^d, X and n are defined as in claim 1, to their tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof, especially the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids. The inventive compounds have valuable pharmacological properties, especially they inhibit tyrosinkinase-mediated signal transduction. The invention also relates to the use of said compounds for treating diseases, especially tumor diseases and benign prostatic hyperplasia (BPH), diseases of

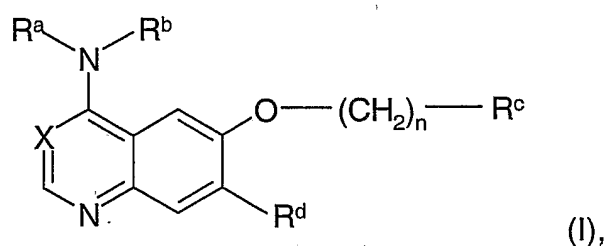
the lung and respiratory tracts, and to the production of these compounds.

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

WO 2004/108664 A2

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

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



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

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

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

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

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

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

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

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

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

10

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

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

15

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist,

20

eine N-(2-Hydroxyethyl)-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-oxazolidin-3-yl-Gruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

30 eine Hydroxygruppe,

eine C_{1-3} -Alkyloxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁴ substituiert ist, wobei

R⁴ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

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

eine Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom

und

n die Zahl 2, 3 oder 4,

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

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

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

R^a ein Wasserstoffatom,

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

5 R^c eine (2-Hydroxypropyl)amino- oder N-(2-Hydroxypropyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine N-(2-Hydroxybutyl)amino- oder N-(2-Hydroxybutyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

10 eine (2-Hydroxy-2-methyl-propyl)amino- oder N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine N-(2-Hydroxy-2-ethyl-butyl)amino- oder N-(2-Hydroxy-2-ethyl-butyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, oder

15 eine 2-Oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl-, 2-Oxo-5-ethyl-oxazolidin-3-yl-, 2-Oxo-5,5-dimethyl-oxazolidin-3-yl- oder 2-Oxo-5,5-diethyl-oxazolidin-3-yl-Gruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

20 eine Methoxy-, Ethyloxy- oder 2-Methoxyethyloxy-Gruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe,

25 eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe,

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

30 eine Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

X ein Stickstoffatom,

und

n die Zahl 2 oder 3 bedeuten,

5

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

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

10

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe oder 3-Ethynylphenylgruppe,

15 R^c eine (2-Hydroxypropyl)amino-Gruppe,

eine N-(2-Hydroxypropyl)-N-methyl-amino- oder N-(2-Hydroxypropyl)-N-ethyl-amino-Gruppe,

20 eine (2-Hydroxy-2-methyl-propyl)amino-Gruppe,

eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-N-methyl-amino- oder N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-N-ethyl-amino-Gruppe, oder

25 eine 2-Oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl- oder 2-Oxo-5,5-dimethyl-oxazolidin-3-yl-Gruppe,

R^d eine Methoxy-, Ethyloxy- oder 2-Methoxyethyloxy-Gruppe,

X ein Stickstoffatom,

30

und

n die Zahl 2 bedeuten,

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

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen

5 Formel I erwähnt:

(a) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethyloxy]-7-methoxy-chinazolin

10 (b) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)amino]ethyloxy}-7-methoxy-chinazolin

15

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

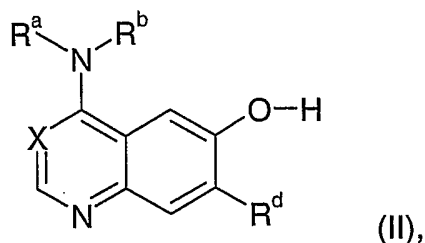
sowie deren Salze.

20

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

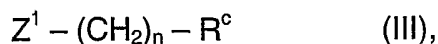
a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der

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



5

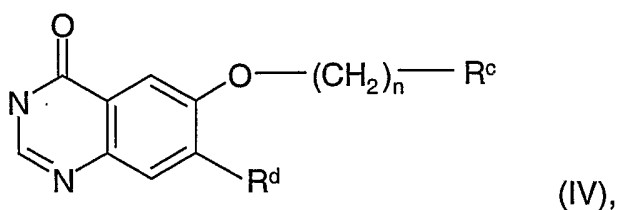
in der

R^c und n wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Sulfonyloxygruppe wie eine
 10 Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen zwischen 20°C und
 15 160°C.

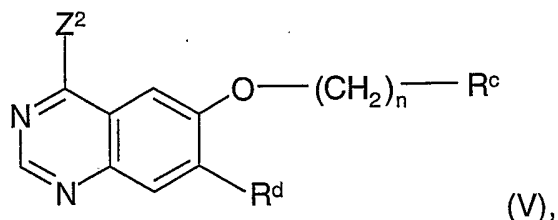
Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z^1 eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester, zweckmäßigerweise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

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein
 25 Stickstoffatom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

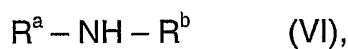


in der R^c , R^d und n wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise einem Säurehalogenid wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (V),



in der R^c , R^d und n wie eingangs erwähnt definiert sind und Z^2 ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom darstellt,

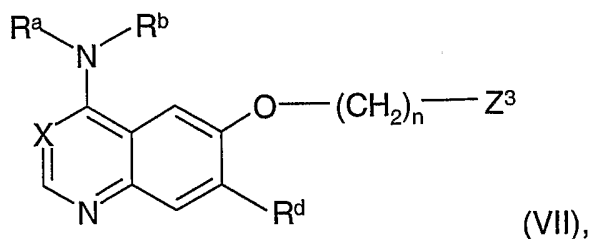
10 und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der R^a und R^b wie eingangs erwähnt definiert sind.

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 oder N-Ethyl-
 20 diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 20°C und 160°C durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen an Dimethylformamid bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie
 25 Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Dioxan oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen zwischen 20°C und 160°C.

c) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



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

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^c wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen zwischen 20°C und 160°C.

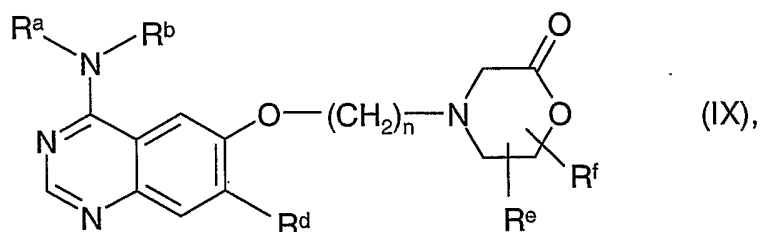
Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-oxazolidin-3-yl-Gruppe darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse, beispielsweise mittels Hydrolyse in Gegenwart eines Alkalihydroxides wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in eine Verbindung übergeführt werden, in der R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe darstellt, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe darstellt, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils

gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist, so kann diese durch Umsetzung mit einem Derivat der Kohlensäure, beispielsweise Phosgen, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Kohlensäure-diphenylester, in eine Verbindung übergeführt werden, in der R^c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-oxazolidin-3-yl-Gruppe darstellt, und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung, beispielsweise durch Formaldehyd oder Acetaldehyd und Natriumtriacetoxyborhydrid, in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^a, R^b, R^d und n wie eingangs erwähnt definiert sind, X ein Stickstoffatom und R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist, darstellt, eignen sich als Ausgangsverbindungen zur Herstellung entsprechender Chinazolinderivate der allgemeinen Formel



in der R^a, R^b, R^d und n wie eingangs erwähnt definiert sind und R^e und R^f unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen. Derartige Verbindungen sind in der WO 02/18351 beschrieben. Der Aufbau des 2-Oxomorpholinrings erfolgt durch Umsetzung der genannten Ausgangsverbindungen mit reaktiven Essigsäurederivaten, beispielsweise mit einem α-Halogenessigester wie α-Bromessigsäuremethylester.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) erfolgt durch Umsetzung der genannten Ausgangsverbindungen zweckmäßigerweise in einem

Lösungsmittel wie Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen zwischen 20°C und 160°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, und anschließendem
5 Erhitzen zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan, N-Methylpyrrolidinon, Methylethylketon, Diethylketon oder n-Butylacetat oder deren Gemischen auf 80 - 180°C, vorzugsweise 100 - 150°C.

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

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

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
20 Betracht.

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

30 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure

wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

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

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

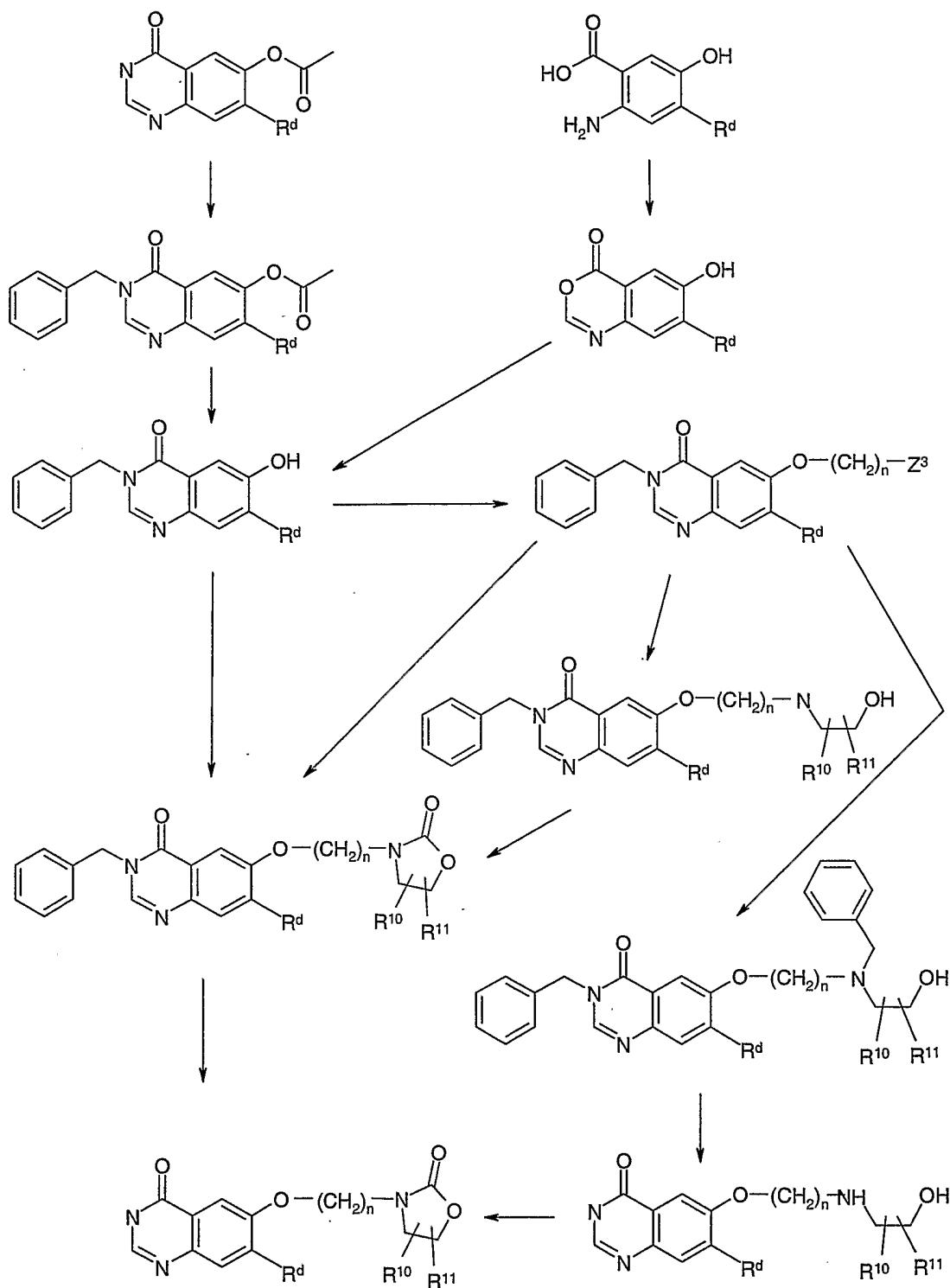
Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom 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, Campher-sulfonsäure, 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, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VIII sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XVI), gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten, erhalten werden. Beispielsweise sind die Ausgangsverbindungen für die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Stickstoffatom und R^c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-oxazolidin-3-yl-Gruppe bedeutet, nach folgendem Syntheschema zugänglich:



wobei R^d und Z^3 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R^{10} und R^{11} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen darstellen. Statt
 5 der als Schutzgruppe in 3-Stellung des 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-Restes erwähnten Benzylgruppe können auch andere Schutzgruppen wie die 4-Methoxybenzyl-, 2,4-

Dimethoxybenzyl-, Methoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, (2-Methoxyethyl)oxymethyl-, (2-Trimethylsilylethyl)oxymethyl- oder die Pivaloyloxymethyl-Gruppe verwendet werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der
5 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
10 ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

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

20

Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50%
25 DMSO, 20 µl der Substrat-Lösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die
30 Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

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

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysen-
15 programms für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt
20 (IC₅₀). Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen IC₅₀-Werte von unter 10 μ M auf.

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
25 pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

30 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 akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

5

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

15 desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei Colitis cystica profunda oder bei Pneumatosis cystoides intestinales.

20 Als bevorzugte Anwendungsgebiete seien entzündliche Erkrankungen der Atemwegsorgane oder des Darmes genannt, wie chronische Bronchitis (COPD), chronische Sinusitis, Asthma, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes.

Besonders bevorzugte Anwendungsgebiete sind entzündliche Erkrankungen der
25 Atemwege oder der Lunge wie chronische Bronchitis (COPD) oder Asthma.

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.
30 epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

- Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch (z.B. Ambroxol, N-Acetylcystein), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend (z.B. Theophylline oder Glucocorticoide) wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.
- Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.
- Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.001-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche

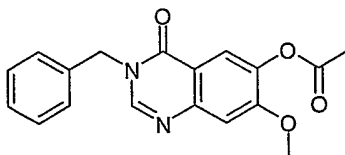
galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist, darstellt, eignen sich auch zur Herstellung von entsprechenden 2-Oxo-morpholin-4-yl-Derivaten, wie sie beispielsweise in WO 00/55141 oder WO 02/18351 beschrieben sind. Beispielsweise kann die Verbindung des Beispiels 2 mit Bromessigsäuremethylester zu (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethyloxy]-7-methoxy-chinazolin umgesetzt werden (siehe Verfahrensbeispiel A).

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

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

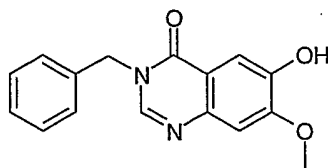


20 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin

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

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

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

Beispiel II3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin

5

Verfahren A:

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

10

Ausbeute 124 g (72% der Theorie)

Verfahren B:

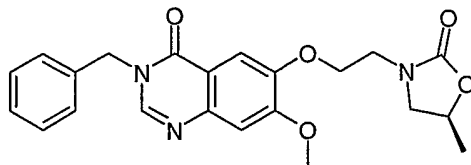
200 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin werden in 200 ml Wasser und 1000 ml Ethanol suspendiert. 300 ml 10N Natriumhydroxid Lösung werden bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung 1 Stunde auf 30°C erwärmt. Nach Zugabe von 172 ml Essigsäure und 2000 ml Wasser wird die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und bei 60°C getrocknet.

15

20 Ausbeute: 172,2 g (98% der Theorie)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

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

Beispiel III

25

(S)-3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

Verfahren A

12.34 g (S)-3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin und 8.1 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 120 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird auf 2°C abgekühlt, der Niederschlag wird abgesaugt und aus einer Mischung von Ethylacetat und Diisopropylether umkristallisiert und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 11.4 g (87% der Theorie)

Verfahren B

12.13 g (S)-5-Methyl-oxazolidin-2-on werden in 200 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 13.46 g Kalium-tert.-butylat werden zugegeben. Nach 30 Minuten werden 34.48 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(2-chlor-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin zugegeben und die Mischung wird 7.5 Stunden auf 65°C erwärmt. Nach Zugabe von Wasser wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wird mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Methylenchlorid/Ethanol (50:1) gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen werden gesammelt, vereinigt, eingeeengt, der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 25.5 g (62% der Theorie)

Verfahren C

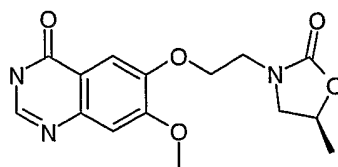
2.82 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin, 1.8 g (S)-3-(2-Chlor-ethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-on und 2.07 g Kaliumcarbonat werden in 30 ml Dimethylformamid 7.5 Stunden auf 70-75°C erwärmt. Die Mischung wird mit 90 ml Wasser versetzt und auf 0°C abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2.2 g (53% der Theorie)

Analog Verfahren C kann die Titelverbindung auch durch Verwendung von (S)-3-[2-(4-Toluolsulfonyloxy)ethyl]-5-methyl-oxazolidin-2-on als Alkylierungsmittel erhalten werden.

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 410 [M+H]⁺

Beispiel IV

(S)-3,4-Dihydro-4-oxo-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-
 5 chinazolin

Verfahren A:

27 g (S)-3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin werden bei einem Druck von 50 psi und einer Temperatur von 50°C
 10 mit 2 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) in 200 ml Essigsäure für 17 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 17.5 g (83% der Theorie)

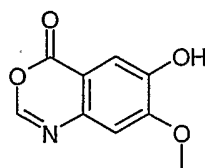
15 Verfahren B:

1 g (S)-3,4-Dihydro-4-oxo-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin und 0.81 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 20 ml Tetrahydrofuran 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird mit 40 ml Wasser versetzt und auf 0°C abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

20 Ausbeute: 0.9 g (82% der Theorie)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 320 [M+H]⁺

Beispiel V

25

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

1 g 2-Amino-5-hydroxy-4-methoxy-benzoesäure (hergestellt durch Umsetzung von 2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzoesäure-methylester mit Kalilauge zu 2-Nitro-5-hydroxy-4-

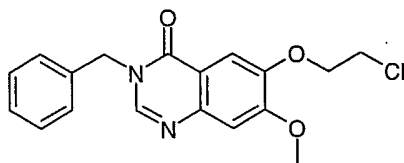
methoxy-benzoesäure-Kaliumsalz und anschließender katalytischer Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle) und 20 ml Orthoameisensäure-triethylester werden für 2.5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

5 Ausbeute: 0.97 g (93% der Theorie)

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

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

Beispiel VI



10

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

98.8 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin, 96.5 g Toluol-4-sulfonsäure-(2-chlor-ethyl)-ester und 96.7 g Kaliumcarbonat werden in 500 ml Dimethylformamid für 24 Stunden auf 40-45°C erwärmt. Nach Zugabe von 1400 ml

15 Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und tert.-Butylmethylether gewaschen und bei 50°C getrocknet.

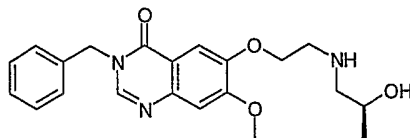
Ausbeute: 119 g (98% der Theorie)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 345, 347 [M+H]⁺

20

Beispiel VII



(S)-3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

25 23 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(2-chlor-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin und 21.1 g Natriumcarbonat werden in 50 ml N-Methylpyrrolidon auf 135-140°C erwärmt. Zu dieser Mischung tropft man innerhalb von 25 Minuten 15 g (S)-1-Amino-2-propanol gelöst in 100 ml N-Methyl-pyrrolidin. Die Mischung wird für 2 Stunden auf 135-140°C erhitzt,

danach auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen werden gesammelt, vereinigt und eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und das
5 Produkt durch Zugabe von tert.-Butyl-methylether ausgefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

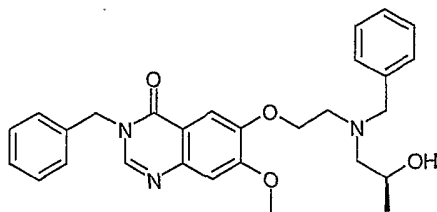
Ausbeute: 22 g (85% der Theorie)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 384 [M+H]⁺

10

Beispiel VIII



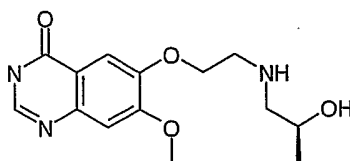
(S)-3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-{2-[N-(2-hydroxypropyl)-N-benzyl-amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

15 3.45 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(2-chlor-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin, 1.98 g (S)-1-Benzylamino-propan-2-ol, 2.12 g Natriumcarbonat und 1.45 g Natriumiodid werden in 20 ml N-Methylpyrrolidon 4 Stunden auf 125°C erhitzt. Nach Zugabe von 70 ml Wasser, 30 ml Diisopropylether und 30 ml Ethylacetat wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 70°C getrocknet. Das Rohprodukt wird in
20 25 ml Ethylacetat in der Hitze gelöst, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit 80 ml Diisopropylether versetzt und auf 0°C abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 1.95 g (41% der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

Beispiel IX

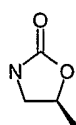
(S)-3,4-Dihydro-4-oxo-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

- 5 5.8 g (S)-3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-{2-[N-(2-hydroxypropyl)-N-benzyl-amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin werden in 50 ml Essigsäure bei einem Druck von 50 psi und 60°C in Gegenwart von 0.6 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) 8 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel mit
- 10 Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:2 gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen werden gesammelt, vereinigt und eingengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 1.54 g (43% der Theorie)

- R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak =
- 15 90:10:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 294 [M+H]⁺

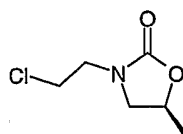
Beispiel X

- 20 (S)-5-Methyl-oxazolidin-2-on

Hergestellt durch Umsetzung von (S)-1-Amino-2-propanol mit Kohlensäurediphenylester in Toluol und anschließender fraktionierender Destillation.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 102 [M+H]⁺

- 25 Beispiel XI



(S)-3-(2-Chlor-ethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-on

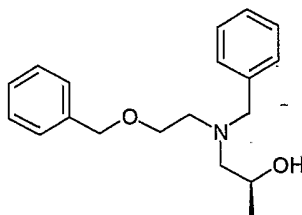
10.11 g (*S*)-5-Methyl-oxazolidin-2-on werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst. Dazu gibt man 11.22 g Kalium-tert.-butylat und 22.07 g Toluol-4-sulfonsäure-(2-chlor-ethyl)-ester und erhitzt 2 Stunden auf 110°C. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 200 ml
5 Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/ Ethanol (50:1) gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen werden gesammelt, vereinigt und eingeeengt.

Ausbeute: 6.1 g (37% der Theorie)

10 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 49:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 164, 166 [M+H]⁺

Beispiel XII



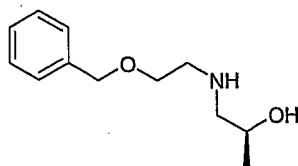
15 (*S*)-N-(2-Hydroxypropyl)-N-[2-(benzyloxy)ethyl]-benzylamin

10.4 g (*S*)-1-Benzylamino-propan-2-ol, 7.56 ml 2-(Benzyloxy)-ethylbromid, 8.71 g Kaliumcarbonat und 100 ml Acetonitril werden 2.5 Tage bei 60°C gerührt. Es werden noch 0.7 ml 2-(Benzyloxy)-ethylbromid und 0.8 g Kaliumcarbonat zugesetzt und weitere 8 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand
20 zwischen Essigester und Wasser verteilt und die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. 16.8 g des Rückstandes werden durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol gereinigt.

Ausbeute: 10.4 g (62% der Theorie)

25 R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 300 [M+H]⁺

Beispiel XIII

(S)-N-(2-Hydroxypropyl)-N-[2-(benzyloxy)ethyl]-amin

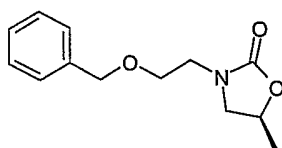
5.0 g (S)-N-(2-Hydroxypropyl)-N-[2-(benzyloxy)ethyl]-benzylamin in 50 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 2 Stunden in Gegenwart von 1 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 3.49 g (100% der Theorie)

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

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 210 [M+H]⁺

10

Beispiel XIV

(S)-3-[2-(Benzyloxy)ethyl]-5-methyl-oxazolidin-2-on

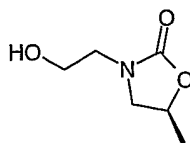
3.375 g (S)-N-(2-Hydroxypropyl)-N-[2-(benzyloxy)ethyl]-amin und 2.615 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 35 ml Tetrahydrofuran 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden noch 0.523 g N,N'-Carbonyldiimidazol zugegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 0.5 ml Wasser wird 2.5 Tage gerührt. Danach werden 5 ml 1M Natronlauge zugegeben, 1.5 Stunden gerührt, dann 3 ml 1M Natronlauge zugegeben und nochmals eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit 1M Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 3.2 g (84% der Theorie)

R_F-Wert: 0.72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 236 [M+H]⁺

25

Beispiel XV(S)-3-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-on

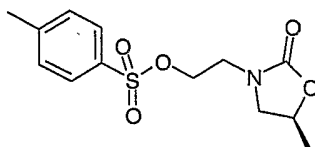
3.2 g (S)-3-[2-(Benzyloxy)ethyl]-5-methyl-oxazolidin-2-on werden in 35 ml Essigester
 5 bei Raumtemperatur 1.5 Stunden in Gegenwart von 0.7 g Palladium auf Aktivkohle
 (10% Pd) hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 1.93 g (98% der Theorie)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 146 [M+H]⁺

10

Beispiel XVI(S)-3-[2-(4-Toluolsulfonyloxy)ethyl]-5-methyl-oxazolidin-2-on

Zu 1.9 g (S)-3-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-on in 5 ml Pyridin werden unter
 15 Eiskühlung 2.5 g 4-Toluolsulfonylchlorid gegeben, 2 Stunden unter Eiskühlung und
 eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ein
 Gemisch aus 50 ml Eiswasser und 6 ml konzentrierter Salzsäure gegossen, 70 ml
 Essigester zugegeben und gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser
 und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt.

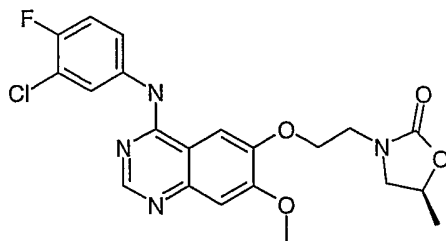
20 Ausbeute: 2.8 g (72% der Theorie)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 7:3)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 300 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

25

Beispiel 1

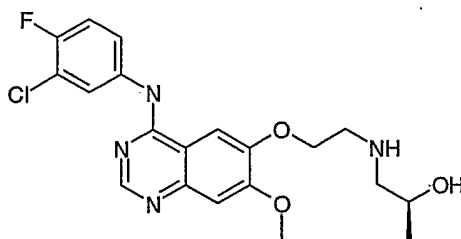
(*S*)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

- 5 1 g (*S*)-3,4-Dihydro-4-oxo-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 15 ml Thionylchlorid und 0.1 ml Dimethylformamid werden für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand wird zweimal in 20 ml Toluol gelöst und wieder zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und 1 g 3-Chlor-4-fluor-anilin und 0.82 g Hünigbase werden
- 10 zugegeben. Die Mischung wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0°C und Zugabe von 30 ml Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, mit 50% wässrigem Isopropanol gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 0.9 g (64% der Theorie)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447/449 [M+H]⁺

Beispiel 2

(*S*)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

- 20 0.8 g (*S*)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und 0.2 g Lithiumhydroxid werden in einer Mischung aus 20 ml Isopropanol und 5 ml Wasser gelöst. Die Mischung wird 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf 10 ml aufkonzentriert und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von

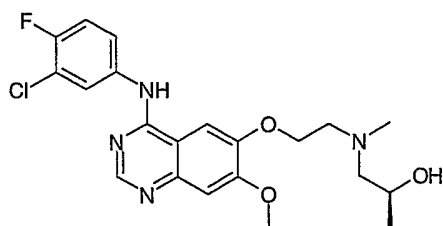
10 ml Diisopropylether wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 0.6 g (79% der Theorie)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
5 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 421/423 [M+H]⁺

Beispiel 3



- 10 (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-hydroxypropyl)-N-methyl-amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

Eine Mischung aus 210 mg (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin, 0.26 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 4 ml Tetrahydrofuran werden 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

- 15 Anschließend werden 94 µl 37%ige wässrige Formalinlösung und 318 mg Natriumtriacetoxymborhydrid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

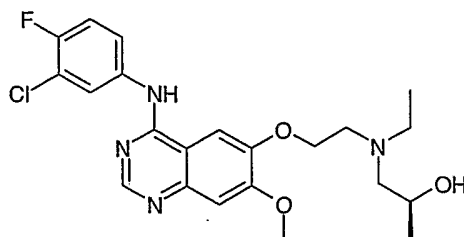
- 20 Ausbeute: 100 mg (46% der Theorie)

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
60:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435, 437 [M+H]⁺

- 25 Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-hydroxypropyl)-N-ethyl-amino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

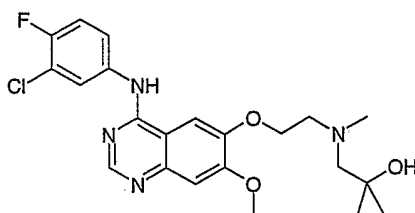


R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 449, 451 [M+H]⁺

5

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

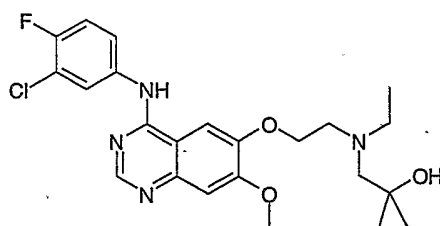


R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 70:10:1)

10

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 449, 451 [M+H]⁺

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

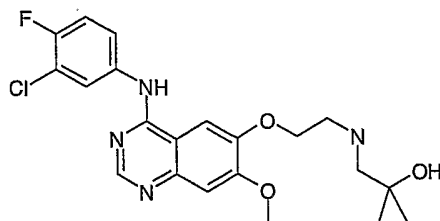


15

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 70:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 463, 465 [M+H]⁺

20 Beispiel 4



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

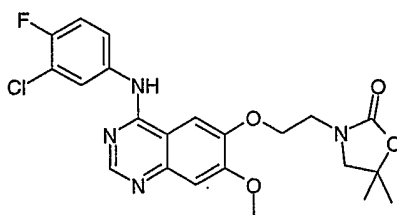
Eine Mischung aus 4.8 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-chlorethyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Rf-Wert: 0.38, (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1),
 5 hergestellt durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin mit Benzolsulfonsäure-(2-chlorethyl)ester in Dimethylformamid bei 45°C in Gegenwart von Kaliumcarbonat), 2.23 g 2-Hydroxy-2-methyl-propylamin, 3.33 g Natriumcarbonat und 25 ml Dimethylformamid werden 3 Tage bei 60°C gerührt. Das
 10 Reaktionsgemisch wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak gereinigt.

Ausbeute: 1.1 g (20% der Theorie)

15 Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 60:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435, 437 [M+H]⁺

Beispiel 5



20

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

Zu 217 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)amino]ethyloxy}-7-methoxy-chinazolin in 4 ml Tetrahydrofuran werden 89 mg
 25 N,N'-Carbonyldiimidazol gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur und weitere 6 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 40 mg N,N'-Carbonyldiimidazol

wird nochmals 3 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (30% der Theorie)

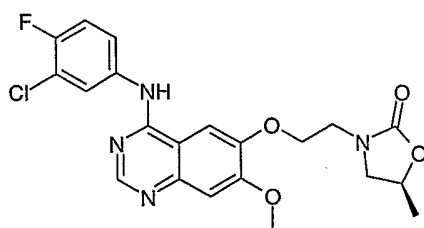
- 5 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 70:10:1)

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

Analog Beispiel 5 wird folgende Verbindung erhalten:

10

- (1) (*S*)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

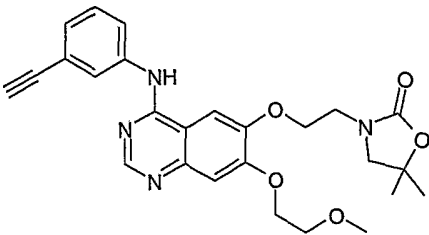
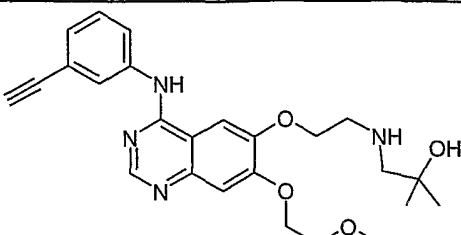
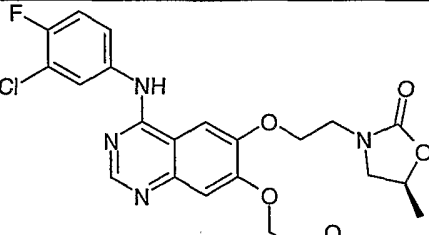
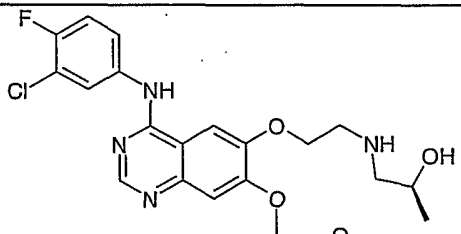
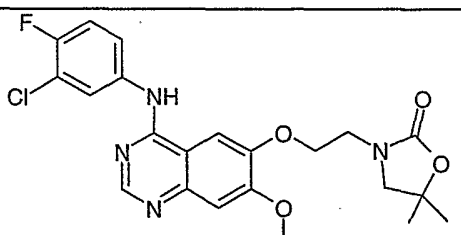
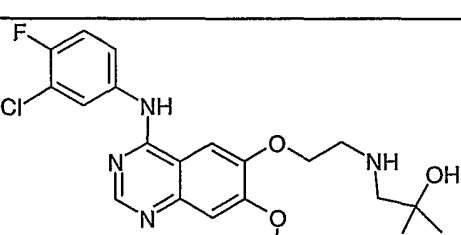


R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447/449 [M+H]⁺

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

| Laufende Nr. | Struktur |
|--------------|----------|
| (1) | |
| (2) | |

| Laufende Nr. | Struktur |
|--------------|--|
| (3) |  |
| (4) |  |
| (5) |  |
| (6) |  |
| (7) |  |
| (8) |  |

| Laufende Nr. | Struktur |
|--------------|----------|
| (9) | |
| (10) | |

Beispiel 6

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

| | |
|------------------------------|----------|
| Wirksubstanz | 75.0 mg |
| Calciumphosphat | 93.0 mg |
| 10 Maisstärke | 35.5 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 10.0 mg |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 15.0 mg |
| Magnesiumstearat | 1.5 mg |
| | 230.0 mg |

15

Herstellung:

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

20

stearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

5 Kerngewicht: 230 mg
 Stempel: 9 mm, gewölbt

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

10

 Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 7

15 Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| | |
|---------------------|----------|
| Wirksubstanz | 100.0 mg |
| 20 Milchzucker | 80.0 mg |
| Maisstärke | 34.0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 4.0 mg |
| Magnesiumstearat | 2.0 mg |
| | 220.0 mg |

25

Herstellungsverfahren:

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

Tablettengewicht: 220 mg

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

Beispiel 8

5

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|----|----------------------|----------|
| 1 | Tablette enthält: | |
| 10 | Wirksubstanz | 150.0 mg |
| | Milchzucker pulv. | 89.0 mg |
| | Maisstärke | 40.0 mg |
| | Kolloide Kieselsäure | 10.0 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 10.0 mg |
| 15 | Magnesiumstearat | 1.0 mg |
| | | 300.0 mg |

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit
20 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.

25

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 9

30

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 |
| 5 Magnesiumstearat | 3.0 mg |
| ca. | 420.0 mg |

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75
10 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.

15 Beispiel 10

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

20 1 Zäpfchen enthält:

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Wirkstoff | 150.0 mg |
| Polyäthylenglykol 1500 | 550.0 mg |
| Polyäthylenglykol 6000 | 460.0 mg |
| Polyoxyäthylensorbitanmonostearat | 840.0 mg |
| 25 | 2000.0 mg |

Herstellung:

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

30

Beispiel 11

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

| | | |
|----|---------------------------------|--------------|
| | Wirkstoff | 1.00 g |
| 5 | Carboxymethylcellulose-Na-Salz | 0.10 g |
| | p-Hydroxybenzoesäuremethylester | 0.05 g |
| | p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0.01 g |
| | Rohrzucker | 10.00 g |
| | Glycerin | 5.00 g |
| 10 | Sorbitlösung 70%ig | 20.00 g |
| | Aroma | 0.30 g |
| | Wasser dest. | ad 100.00 ml |

Herstellung:

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

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 12

25

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| | Wirkstoff | 10.0 mg |
| 30 | 0.01 n Salzsäure s.q. | |
| | Aqua bidest ad | 2.0 ml |

Herstellung:

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

Beispiel 13

5

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|----|-----------------------|------------|
| | Wirkstoff | 50.0 mg |
| 10 | 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.

15

Beispiel 14

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

20

1 Kapsel enthält:

| | | |
|----|-------------------------------|---------|
| | Wirksubstanz | 5.0 mg |
| | Lactose für Inhalationszwecke | 15.0 mg |
| 25 | | 20.0 mg |

Herstellung:

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

30

Kapselgewicht: 70.0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 15Inhalationslösung 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

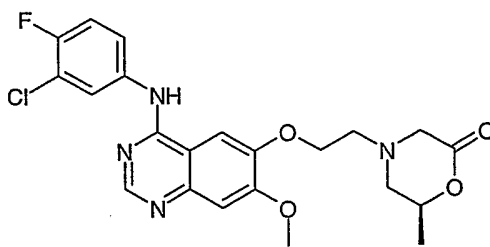
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst.

Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung

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

Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Verfahrensbeispiel A

20

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

425 g (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und 210 ml N-Ethyl-diisopropylamin werden in 640 ml N-Methylpyrrolidon gelöst. Nach Zugabe von 105 ml Bromessigsäuremethylester wird die Mischung 1 Stunde bei 20-25°C gerührt. Nach Zugabe von 8500 ml n-Butylacetat und 4300 ml Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit 4300 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird bei 200 mbar auf 50% des ursprünglichen Volumens eingengt und 4300 ml n-Butylacetat werden zugegeben. Die

25

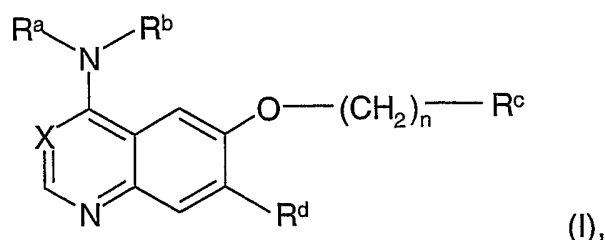
Mischung wird für 40 Stunden auf 120-130°C erhitzt, filtriert und bei 200 mbar auf ein Volumen von 2000 ml eingeeengt. Nach Abkühlen auf -10°C wird der Niederschlag abgesaugt, mit 800 ml n-Butylacetat gewaschen und bei 50°C getrocknet. Das Rohprodukt wird zweimal aus Methylethylketon (3750 und 5100 ml) umkristallisiert.

5 Ausbeute: 170 g (36% der Theorie)

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

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



5

in denen

R^a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

10

R^b eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R¹ bis R³ substituiert ist, wobeiR¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-,
Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

15

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkynylgruppe,eine Phenyloxy- oder Phenylmethoxygruppe, wobei der Phenylteil der
vorstehend erwähnten Gruppen gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom
substituiert ist, oder

20

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

25

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

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

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

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

5

R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist,

10 eine N-(2-Hydroxyethyl)-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-oxazolidin-3-yl-Gruppe,

15

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Hydroxygruppe,

20

eine C_{1-3} -Alkyloxygruppe,

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

25 R^4 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, C_{3-6} -Cycloalkyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4- C_{1-3} -Alkyl-piperazin-1-yl-,
30 Homopiperazin-1-yl- oder 4- C_{1-3} -Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

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

eine Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom

10 und

n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten,

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

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

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

R^a ein Wasserstoffatom,

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

R^c eine (2-Hydroxypropyl)amino- oder N-(2-Hydroxypropyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
Gruppe,

30 eine N-(2-Hydroxybutyl)amino- oder N-(2-Hydroxybutyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine (2-Hydroxy-2-methyl-propyl)amino- oder N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-N-
(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine N-(2-Hydroxy-2-ethyl-butyl)amino- oder N-(2-Hydroxy-2-ethyl-butyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, oder

- 5 eine 2-Oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl-, 2-Oxo-5-ethyl-oxazolidin-3-yl-, 2-Oxo-5,5-dimethyl-oxazolidin-3-yl- oder 2-Oxo-5,5-diethyl-oxazolidin-3-yl-Gruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

- 10 eine Methoxy-, Ethyloxy- oder 2-Methoxyethyloxy-Gruppe,

eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe,

- eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder
15 Cyclohexylmethoxygruppe,

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

- 20 eine Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

X ein Stickstoffatom,

und

25

n die Zahl 2 oder 3 bedeuten,

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

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

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe oder 3-Ethynylphenylgruppe,

R^c eine (2-Hydroxypropyl)amino-Gruppe,

- 5 eine N-(2-Hydroxypropyl)-N-methyl-amino- oder N-(2-Hydroxypropyl)-N-ethyl-amino-Gruppe,

eine (2-Hydroxy-2-methyl-propyl)amino-Gruppe,

- 10 eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-N-methyl-amino- oder N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-N-ethyl-amino-Gruppe, oder

eine 2-Oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl- oder 2-Oxo-5,5-dimethyl-oxazolidin-3-yl-Gruppe,

- 15 R^d eine Methoxy-, Ethyloxy- oder 2-Methoxyethyloxy-Gruppe,

X ein Stickstoffatom,

und

20

n die Zahl 2 bedeuten,

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

- 25 4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(e) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2-oxo-5-methyl-oxazolidin-3-yl)ethyloxy]-7-methoxy-chinazolin

- 30 (f) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]ethyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)amino]ethyloxy}-7-methoxy-chinazolin

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

sowie deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren.

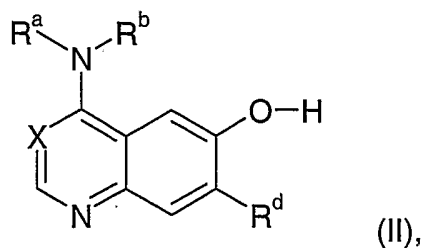
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

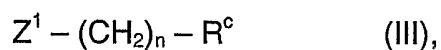
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

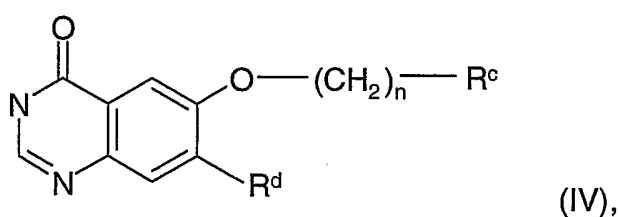
- 5 R^a , R^b , R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



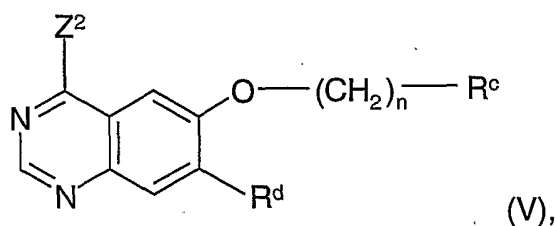
10 in der

R^c und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und Z^1 eine Austrittsgruppe oder Hydroxygruppe darstellt, umgesetzt wird oder

- 15 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Stickstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

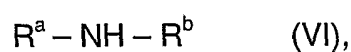


- 20 in der R^c , R^d und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einem Halogenierungsmittel zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (V),



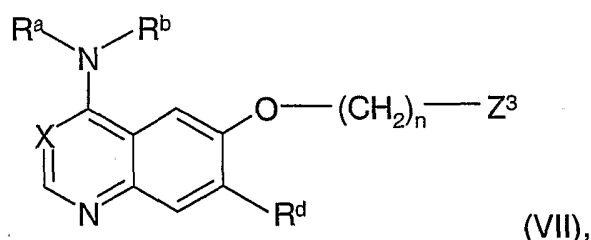
in der R^c , R^d und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und Z^2 ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom darstellt, umgesetzt wird,

5 und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a und R^b wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird
10 oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der R^a , R^b , R^d , X und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, und Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^c wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird und

25 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-

oxazolidin-3-yl-Gruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R^c eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils substituierte (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe darstellt, und/oder

- 5 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe darstellt, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, in eine Verbindung übergeführt wird, in der R^c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-oxazolidin-3-yl-Gruppe darstellt, und/oder

10

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

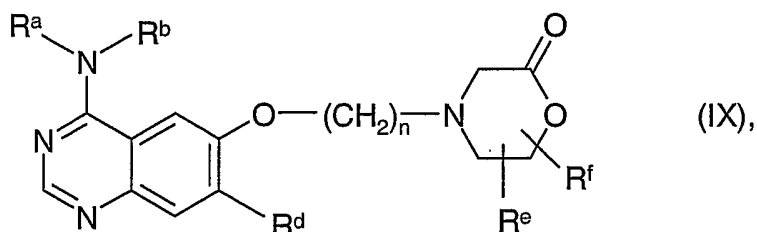
- 15 erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

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

20

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

- 25 10. Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^d und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und R^e und R^f unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^a , R^b , R^d und n wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, X ein Stickstoffatom und

5 R^c eine (2-Hydroxyethyl)amino-Gruppe, in der das Kohlenstoffgerüst des (2-Hydroxyethyl)-Teils gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, darstellt, mit einem reaktiven Essigsäurederivate umgesetzt wird.