(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
17. Juni 2010 (17.06.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/066324 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/008061

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. November 2009 (12.11.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 061 214.6
9. Dezember 2008 (09.12.2008) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **EGGENWEILER, Hans-Michael** [DE/DE]; Kafkastrasse 4, 64291 Darmstadt (DE). **SIRRENBERG, Christian** [DE/DE]; Taunusstrasse 10, 64289 Darmstadt (DE). **BUCHSTALLER, Hans-Peter** [AT/DE]; Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH** et al.; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (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.

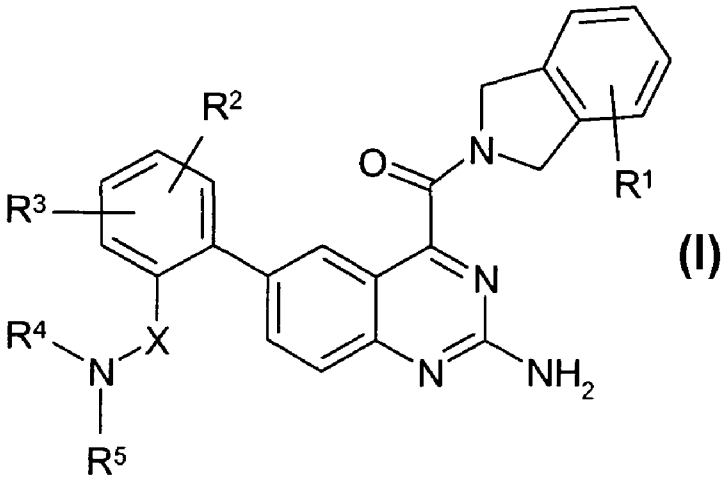
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, 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: QUINAZOLINAMIDE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung : CHINAZOLINAMIDDERIVATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a novel quinazolinamide derivatives of the formula (I), where R^1-R^5 and X have the meanings indicated in Claim 1, that are HSP90-inhibitors and that can be used for producing a medication for treating illnesses for which the prevention, regulation, and/or modulation of HSP90 plays a role.

(57) Zusammenfassung: Neue Chinazolinamidderivate der Formel (I) worin R^1- R^5 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind HSP90-lnhibitoren und können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt, verwendet werden.

WO 2010/066324 A1

Chinazolinamidderivate

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, bei denen HSP90 eine Rolle spielt.

Die korrekte Faltung und Konformation von Proteinen in Zellen wird durch molekulare Chaperone gewährleistet und ist kritisch für die Regulation des Gleichgewichts zwischen Protein Synthese und Degradation. Chaperone sind wichtig für die Regulation vieler zentraler Funktionen von Zellen wie z.B. Zellproliferation und Apoptose (Jolly and Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

Hitzeschock-Proteine (heat shock proteins, HSPs)

Die Zellen eines Gewebes reagieren auf äußerlichen Stress wie z.B. Hitze, Hypoxie, oxidativem Stress, oder Giftstoffen wie Schwermetallen oder Alkoholen mit der Aktivierung einer Reihe von Chaperonen, welche unter der Bezeichnung „heat shock proteins“ (HSPs) bekannt sind.
Die Aktivierung von HSPs schützt die Zelle gegen Verletzungen, die durch solche Stressfaktoren ausgelöst werden, beschleunigt die Wiederherstellung des physiologischen Zustands und führt zu einem stresstoleranten Zustand der Zelle.
Neben diesem ursprünglich entdeckten durch HSPs vermittelten Schutzmechanismus bei äußerlichem Stress wurden im Laufe der Zeit

weitere wichtige Chaperon-Funktionen für einzelne HSPs auch unter normalen stressfreien Bedingungen beschrieben. So regulieren verschiedene HSPs beispielsweise die korrekte Faltung, die intrazelluläre Lokalisierung und Funktion oder den geregelten Abbau einer Reihe biologisch wichtiger Proteine von Zellen.

HSPs bilden eine Genfamilie mit individuellen Genprodukten, deren Zellulärexpression, Funktion und Lokalisierung in verschiedenen Zellen sich unterscheidet. Die Benennung und Einteilung innerhalb der Familie erfolgt aufgrund ihres Molekulargewichts z.B. HSP27, HSP70, and HSP90.

Einigen menschlichen Krankheiten liegt eine falsche Proteinfaltung zugrunde (siehe Review z.B. Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Die Entwicklung von Therapien, welche in den Mechanismus der Chaperon abhängigen Proteinfaltung eingreift, könnte daher in solchen Fällen nützlich sein. Beispielsweise führen bei der Alzheimer-Erkrankung, Prionenerkrankungen oder dem Huntington Syndrom falsch gefaltete Proteine zu einer Aggregation von Protein mit neurodegenerativem Verlauf. Durch falsche Proteinfaltung kann auch ein Verlust der Wildtyp-Funktion entstehen, der eine fehlregulierte molekulare und physiologische Funktion zur Folge haben kann.

HSPs wird auch eine grosse Bedeutung bei Tumorerkrankungen beigemessen. Es gibt z.B. Hinweise, dass die Expression bestimmter HSPs im Zusammenhang mit dem Stadium der Progression von Tumoren steht (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991).

Die Tatsache, dass HSP90 bei mehreren zentralen onkogenen Signalwegen in der Zelle eine Rolle spielt und gewisse Naturstoffe mit krebshemmender Aktivität HSP90 targetieren, führte zu dem Konzept, dass eine Hemmung der Funktion von HSP90 bei der Behandlung von Tumorerkrankungen sinnvoll wäre.

Ein HSP90 Inhibitor, 17- Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG), ein Derivat von Geldanamycin, befindet sich gegenwärtig in klinischer Prüfung.

HSP90

HSP90 repräsentiert ungefähr 1-2% der gesamten zellulären Proteinmasse. Es liegt in der Zelle gewöhnlich als Dimer vor und ist mit einer Vielzahl von Proteinen, sogenannten Co-chaperonen assoziiert (siehe z.B. Pratt, 1997). HSP90 ist essentiell für die Vitalität von Zellen (Young et al., 2001) und spielt eine Schlüsselrolle in der Antwort auf zellulären Stress durch Interaktion mit vielen Proteinen, deren native Faltung durch äußerlichen Stress, wie z.B. Hitzeschock, verändert wurde, um die ursprüngliche Faltung wiederherzustellen oder die Aggregation der Proteine zu verhindern (Smith et al.,1998).

Es gibt auch Hinweise, dass HSP90 als Puffer gegen die Auswirkungen von Mutationen eine Bedeutung hat, vermutlich durch die Korrektur falscher Proteinfaltung, die durch die Mutation hervorgerufen wurde (Rutherford and Lindquist, 1998).

Darüber hinaus hat HSP90 auch eine regulatorische Bedeutung. Unter physiologischen Bedingungen spielt HSP90, zusammen mit seinem Homolog im Endoplasmatischen Retikulum, GRP94, eine Rolle im Zellhaushalt, um die Stabilität der Konformation und Reifung verschiedener „client" Schlüsselproteine zu gewährleisten. Diese können in drei Gruppen unterteilt werden: Rezeptoren für Steroidhormone, Ser/Thr or Tyrosinkinasen (z.B. ERBB2, RAF-1, CDK4 und LCK) und einer Sammlung unterschiedlicher Proteine wie z.B. mutiertes p53 oder die katalytische Untereinheit der Telomerase hTERT. Jedes dieser Proteine nimmt eine Schlüsselrolle in der Regulation physiologischer und biochemischer Prozesse von Zellen ein.

Die konservierte HSP90-Familie des Menschen besteht aus vier Genen, dem zytosolischen HSP90α, der induzierbaren HSP90β Isoform (Hickey et al., 1989), dem GRP94 im Endoplasmatischen Retikulum (Argon et al., 1999) und dem HSP75/TRAP1 in der mitochondrialen Matrix (Felts et al., 2000). Es wird angenommen, dass alle Mitglieder der Familie eine ähnliche Wirkweise haben, aber, je nach ihrer Lokalisierung in der Zelle, an unterschiedliche

„client" Proteine binden. Beispielsweise ist ERBB2 ein spezifisches „client" Protein von GRP94 (Argon et al., 1999), während der Typ1 Rezeptor des Tumornekrosefaktors (TNFR1) oder das Retinoblastom Protein (Rb) als „clients" von TRAP1 nachgewiesen wurden (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

HSP90 ist an einer Reihe von komplexen Interaktionen mit einer grossen Zahl von „client" Proteinen und regulatorischen Proteinen beteiligt (Smith, 2001). Obwohl präzise molekulare Details noch nicht geklärt sind, haben biochemische Experimente und Untersuchungen mit Hilfe der Röntgenkristallographie in den letzten Jahren zunehmend Details der Chaperonfunktion von HSP90 entschlüsseln können (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Danach ist HSP90 ein ATP-abhängiges molekulares Chaperon (Prodromou et al, 1997), wobei die Dimerisierung wichtig für die ATP Hydrolyse ist. Die Bindung von ATP resultiert in der Formation einer toroidalen Dimerstruktur, bei der die beiden N-terminalen Domainen in engem Kontakt zueinander kommen und einen „switch" in der Konformation bewirken. (Prodromou and Pearl, 2000).

Bekannte HSP90 Inhibitoren

Die erste Klasse von HSP90 Inhibitoren, die entdeckt wurde, waren Benzochinon-Ansamycine mit den Verbindungen Herbimycin A und Geldanamycin. Ursprünglich wurde mit ihnen die Reversion des malignen Phänotyps bei Fibroblasten nachgewiesen, die durch Transformation mit dem v-Src Onkogen induziert worden war (Uehara et al., 1985).

Später wurde eine starke antitumorale Aktivität in vitro (Schulte et al.,1998) und in vivo in Tiermodellen gezeigt (Supko et al., 1995).

Immunpräzipitation und Untersuchungen an Affinitätsmatrices zeigten dann, dass der Hauptwirkmechanismus von Geldanamycin eine Bindung an HSP90 involviert (Whitesell et al., 1994; Schulte and Neckers, 1998). Darüber hinaus wurde durch röntgenkristallographische Untersuchungen gezeigt, dass

Geldanamycin um die ATP-Bindestelle kompetitiert und die intrinsische ATPase Aktivität von HSP90 hemmt (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Dadurch wird die Entstehung des multimeren HSP90 Komplexes, mit seiner Eigenschaft als Chaperon für „client" Proteine zu fungieren, verhindert. Als Konsequenz werden „client" Proteine über den Ubiquitin-Proteasom-Weg abgebaut.

Das Geldanamycin Derivat 17- Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) zeigte unveränderte Eigenschaft bei der Hemmung von HSP90, der Degradation von „client" Proteinen und antitumoraler Aktivität in Zellkulturen und in Xenograft Tumormodellen (Schulte et al, 1998; Kelland et al, 1999), hatte aber eine deutlich geringere Leberzytotoxizität als Geldanamycin (Page et all 1997).17AAG wird gegenwärtig in Phasel/II klinischen Studien geprüft.

Radicicol, ein makrozyklisches Antibiotikum, zeigte ebenfalls Revision des v-Src und v-Ha-Ras induzierten malignen Phänotyps von Fibroblasten (Kwon et all 1992; Zhao et al, 1995). Radicicol degradiert eine Vielzahl von Signalproteinen als Konsequenz der HSP90 Hemmung (Schulte et al., 1998). Röntgenkristallographische Untersuchungen zeigten, dass Radicicol ebenfalls an die N-terminale Domäne von HSP90 bindet und die intrinsische ATPase Aktivität hemmt (Roe et al., 1998).

Antibiotika vom Coumarin Typ binden bekannterweise an die ATP Bindestelle des HSP90 Homologs DNA Gyrase in Bakterien. Das Coumarin, Novobiocin, bindet an das Carboxy-terminale Ende von HSP90, also an eine andere Stelle bei HSP90 als die Benzochinon-Ansamycine und Radicicol, welche an das N-terminale Ende von HSP90 binden.(Marcu et al., 2000b).

Die Hemmung von HSP90 durch Novobiocin resultiert in der Degradation einer großen Zahl von HSP90-abhängigen Signalproteinen (Marcu et al., 2000a).

Mit PU3, einem von Purinen abgeleiteten HSP90 Inhibitor konnte die Degradation von Signalproteinen z.B. ERBB2, gezeigt werden. PU3

verursacht Zellzyklus-Arrest und Differenzierung in Brustkrebs-Zelllinien (Chiosis et al., 2001).

HSP90 als therapeutisches Target

Durch die Beteiligung von HSP90 an der Regulation einer großen Zahl von Signalwegen, die entscheidende Bedeutung am Phänotyp eines Tumors haben, und der Entdeckung, dass gewisse Naturstoffe ihren biologischen Effekt durch Hemmung der Aktivität von HSP90 ausüben, wird HSP90 gegenwärtig als neues Target für die Entwicklung eines Tumortherapeutikum geprüft (Neckers et al., 1999).

Der Hauptmechanismus der Wirkweise von Geldanamycin, 17AAG, und Radicicol beinhaltet die Hemmung der Bindung von ATP an die ATP-Bindestelle am N-terminalen Ende des Proteins und die daraus resultierende Hemmung der intrinsischen ATPase-Aktivität von HSP90 (siehe z.B. Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Die Hemmung der ATPase-Aktivität von HSP90 verhindert die Rekrutierung von Co-chaperonen und favorisiert die Bildung eines HSP90 Heterokomplexes, der „client" Proteine über den Ubiquitin-Proteasom-Weg der Degradation zuführt (siehe, z.B. Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). Die Behandlung von Tumorzellen mit HSP90 Inhibitoren führt zur selektiven Degradation wichtiger Proteine mit fundamentaler Bedeutung für Prozesse wie Zellproliferation, Regulation des Zellzyklus und Apoptose. Diese Prozesse sind häufig in Tumoren dereguliert (siehe z.B. Hostein et al., 2001).

Eine attraktive Rationale für die Entwicklung eines Inhibitors von HSP90 ist, dass durch gleichzeitige Degradation mehrerer Proteine, die mit dem transformierten Phänotyp im Zusammenhang stehen, eine starke tumor-therapeutische Wirkung erreicht werden kann.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die HSP90 hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von HSP90-bedingten Krankheiten, wie Tumorerkrankungen, virale Erkrankungen wie z.B. Hepatitis B (Waxman, 2002); Immunsuppression bei Transplantationen (Bijlmakers, 2000 and Yorgin, 2000); Entzündungsbedingte Erkrankungen (Bucci, 2000) wie Rheumatoide Arthritis, Asthma, Multiple Sklerose, Typ 1 Diabetes, Lupus Erythematodes, Psoriasis und Inflammatory Bowel Disease; Zystische Fibrose (Fuller, 2000); Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese (Hur, 2002 and Kurebayashi, 2001) wie z.B. diabetische Retinopathie, Hämangiome, Endometriose und Tumorangiogenese; infektiöse Erkrankungen; Autoimmunerkrankungen; Ischämie; Förderung der Nervenregeneration (Rosen et al., WO 02/09696; Degranco et al., WO 99/51223; Gold, US 6,210,974 B1); fibrogenetische Erkrankungen, wie z.B. Sklerodermie, Polymyositis, systemischer Lupus, Leberzirrhose, Keloidbildung, interstitielle Nephritis und pulmonare Fibrose (Strehlow, WO 02/02123).

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Schutz normaler Zellen gegen Toxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist, sowie die Verwendung bei Krankheiten, wobei Proteinfehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist, wie z.B. Skrapie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Huntington oder Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

In der WO 01/72779 sind Purinverbindungen beschrieben, sowie deren Verwendung zur Behandlung von GRP94 (Homolog oder Paralog zu HSP90)-bedingten Krankheiten, wie Tumorerkrankungen, wobei das Krebsgewebe ein Sarkom oder Karzinom umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, osteogenem Sarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosarkom, Lymphangiosarkom, Lymphangioendotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Tumor, Leiosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Pankreaskrebs, Brustkrebs,

Ovarkrebs, Prostatakrebs, Plattenzellkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papillarkarzinom, Papillaradenokarzinomen, Cystadenokarzinomen, Knochenmarkkarzinom, bronchogenem Karzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Chorionkarzinom, Seminom, embryonalem Karzinom, Wilms-Tumor, Cervix-Krebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Epithelkarzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom, akustischem Neurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom, Retinoblastom, Leukämie, Lymphom, multiplem Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie und Schwere-Kettenerkrankung.

In der WO 01/72779 ist weiterhin die Verwendung der dort genannten Verbindungen zur Behandlung von viralen Erkrankungen offenbart, wobei das virale Pathogen ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hepatitis Typ A, Hepatitis Typ B, Hepatitis Typ C, Influenza, Varicella, Adenovirus, Herpes-Simplex Typ I (HSV-I), Herpes Simplex Typ II (HSV-II), Rinderpest, Rhinovirus, Echovirus, Rotavirus, respiratorischem Synzytialvirus (RSV), Papillomvirus, Papovavirus, Cytomegalievirus, Echinovirus, Arbovirus, Huntavirus, Coxsackievirus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, Poliovirus, menschliches Immunschwächevirus Typ I (HIV-I) und menschliches Immunschwächevirus Typ II (HIV-II).
In der WO 01/72779 ist ferner die Verwendung der dort genannten Verbindungen zur GRP94-Modulation beschrieben, wobei die modulierte biologische GRP94-Aktivität eine Immunreaktion in einem Individuum, Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, Genesung vom hypoxischen/anoxischen Stress, Genesung von Unterernährung, Genesung von Hitzestress, oder Kombinationen davon, hervorruft, und/oder wobei die Störung eine Art Krebs ist, eine Infektionserkrankung, eine Störung, die mit einem gestörten Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, einer Störung, die mit Ischämie / Reperfusion einhergeht, oder Kombinationen davon, wobei die die mit Ischämie / Reperfusion einhergehende Störung eine

Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist.

In der WO 01/72779 ist schließlich die Verwendung einer wirksamen Menge eines GRP94-Proteinmodulators zur Herstellung eines Medikamentes bechrieben, zum Verändern einer anschließenden zellulären Reaktion auf einen ischämischen Zustand bei einer Gewebestelle in einem Individuum, durch Behandlung der Zellen an der Gewebestelle mit dem GRP94-Proteinmodulator, damit die GRP94-Aktivität in Zellen dermaßen verstärkt wird, dass eine anschließende zelluläre Reaktion auf einen ischämischen Zustand verändert wird, wobei die anschließende ischämische Bedingung vorzugsweise die Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist, oder wobei die Gewebestelle das Donatorgewebe für eine Transplantation ist.

A. Kamal et al. beschreiben in Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 June 2004, therapeutische und diagnostische Anwendungen der HSP90 Aktivierung, u.a. zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems und von Herzkreislauferkrankungen.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die HSP90 spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.
Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften des HSP90.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

STAND DER TECHNIK

In der WO 00/53169 wird die HSP90-Inhibierung mit Coumarin oder einem Coumarinderivat beschrieben.
In der WO 03/041643 A2 sind HSP90-inhibierende Zearalanol-Derivate offenbart.

HSP90-inhibierende Indazolderivate kennt man aus WO 06/010595 und WO 02/083648.

Weitere Literatur:

Argon Y and Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, pp. 495-505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, Vol. 11*(5)*, pp. 1585-1595.

Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino *G.* 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit. J. Pharmacol., Vol 131(1), pp. 13-16.

Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", Analytical Biochem., Vol 317, pp 40-46.

Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", Mol. Cell. Biol., Vol. 16, pp. 4691-4699.

Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Lozenzino L and Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", Chem. Biol., Vol. 8, pp. 289-299.

Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezo H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". Bioorganic Med. Chem., Vol 10, pp 3555-3564.

Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", Brit. J. Cancer, Vol. 74, pp. 717-721.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", J. Biol. Chem., Vol. 5, pp. 3305-331 2.

Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", J. Biol. Chem., Vol. 275(48), pp. 37462-37468.

Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol., Vol. 9, pp. 2615-2626.

Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol., Vol. 156, pp. 857-864.

Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-1 7-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, pp. 4003-4009.

Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-0, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1α/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", Mol. Pharmacol., Vol 62(5), pp. 975-982.

Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical

Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 1564-1572.

Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Cancer, Vol. 85, pp. 1649-1657.

Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", Cancer Research, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.

Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 91, pp. 1940-1949.

Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", Jap. J. Cancer Res.,Vol. 92(12), 1342-1351.

Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phentoype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem., Vol. 56, pp. 538-539.

Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", Oncogene, Vol. 6, pp. 1125-1132.

Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", J. Biol. Chem., Vol. 275, pp. 37181-37186.

Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 242-248.

Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", Cancer Res., Vol. 60, pp. 2232-2238.

Neckers L, Schulte TW and Momnaaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", Invest. New Druqs, Vol. 17, pp. 361-373.

Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Vol. 38, pp. 308.

Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, OBrien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", EMBO J., Vol. 17, pp. 4829-4836.

Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., Vol. 37, pp. 297-326.

Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", Cell, Vol. 90, pp. 65-75.

Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", EMBO J., Vol. 19, pp. 4383-4392.

Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 260-266.

Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. Nature, Vol. 396, pp. 336-342.

Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", Mol. Endocrinology, Vol. 13, pp. 1435-1448.

Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamcyin", Cell Stress and Chaperones, Vol. 3, pp. 100-108.

Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamcyin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 42, pp. 273-279.

Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.

Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", Pharmacological Reviews, Vol. 50, pp. 493-513.

Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", J. Biol. Chem., Vol. 270, pp. 3574-3581.

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamcyin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", Cell, Vol. 89, pp. 239-250.

Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 36, pp. 305-315.

Tytell M and Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267-287.

Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p6Osrc in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 21 98-2206.

Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 91, pp. 8324-8328.

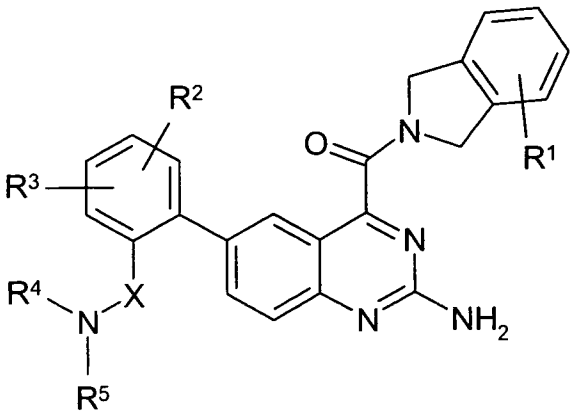
Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), pp. 2915-2923.

Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267-273.

Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161 -173.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



I

worin

R^1	H, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$, Hal oder A,
R^2, R^3	jeweils unabhängig voneinander H, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$, Hal, OH oder OA,
R^4, R^5	jeweils unabhängig voneinander H, A, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$ oder $(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_pNH_2$,
R^4 und R^5	zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituierten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der weitere 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann, und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann,
X	CO oder SO_2,
Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCN$, SA, SOA, SO_2A, NO_2, C≡CH, $(CH_2)_nCOOH$, CHO, $(CH_2)_nCOOA$, $CONH_2$, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nNHSO_2A$, $SO_2NH(CH_2)_nNH_2$, SO_2NH_2, SO_2NHA, SO_2NAA', $CONH(CH_2)_nCOOA$, $CONH(CH_2)_nCOOH$, $NHCO(CH_2)_nCOOA$, $NHCO(CH_2)_nCOOH$, $CONH(CH_2)_nNH_2$,

$CONH(CH_2)_nNHA$, $CONH(CH_2)_nNAA'$, $CONH(CH_2)_nCN$ und/oder $(CH_2)_nCH(NH_2)COOH$, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Phenyl, SH, $S(O)_mA$, Hal, NO_2, CN, COA, COOA, COOBenzyl, $CONH_2$, CONHA, CONAA', SO_2NH_2, NH_2, NHA, NAA', $NHSO_2A$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, S, SO, SO_2, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

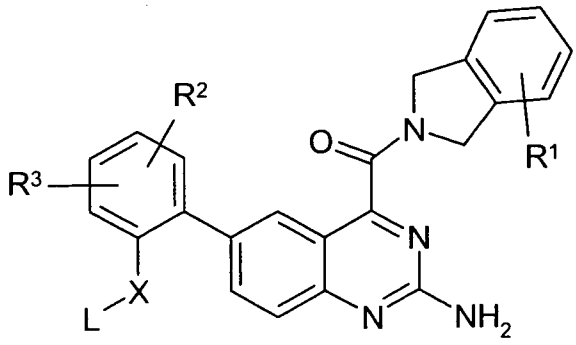
p 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



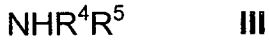
II

worin

R^1, R^2, R^3 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



III

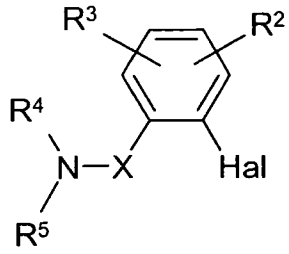
worin

R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

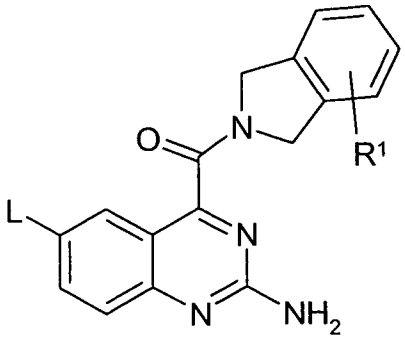
b) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin X, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und Hal Brom oder Iod bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel V



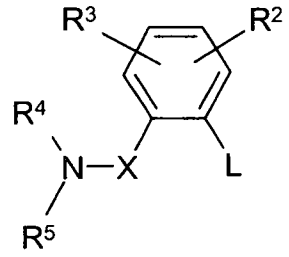
V

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

umsetzt,

oder

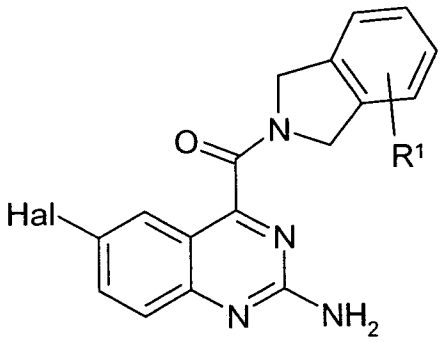
c) eine Verbindung der Formel VI



VI

worin X, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VII



VII

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und Hal Brom oder Iod bedeutet bedeutet,

umsetzt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Unter Verbindungen der Formel I versteht man auch die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen, ferner pharmazeutisch verwendbare Derivate. Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (E, Z-Isomeren) sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer

@

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und X die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Carbamoyl bedeutet Aminocarbonyl.

BOC oder Boc bedeutet tert.-Butyloxycarbonyl.

A bzw. A' bedeutet vorzugsweise Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bzw. A' bedeutet besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1- , 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1- , 2- , 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

A bzw. A' bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

A, A' bedeuten auch jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, S, SO, SO_2, NH, NMe, oder NEt ersetzt sein können, wie z.B. 2-Methoxy-ethyl oder 3-Methylamino-propyl.

A bzw. A' bedeutet auch cyclisches Alkyl (Cycloalkyl). Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Cyclisches Alkyl bedeutet weiterhin vorzugsweise Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl. Cycloalkylalkylen bedeutet z.B. Cyclopropylmethylen oder Cyclohexylmethylen.

A,A' bedeuten besonders bevorzugt, jeweils unabhängig voneinander, unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen

R^1 bedeutet vorzugsweise H, Hal oder A, ganz besonders bevorzugt H.
R^2, R^3 bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander, H, Hal, OH oder OA, ganz besonders bevorzugt H, F, Cl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy.

R^4, R^5 bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander, H, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, 2-Methylamino-ethyl, 2-Amino-ethyl, 2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl, 3-Methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl oder Azetidinyl.

R^4 und R^5 bedeuten vorzugsweise, zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azetidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl oder Pyrimidinyl,
und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-

Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxymethyl-phenyl, o-, m- oder p-Carboxymethoxy-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl.

Het bedeutet, ungeachtetet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-,

2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl.

n bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2.
p bedeutet vorzugsweise 1 oder 2.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl,

Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,

bedeutet;

in Ib Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,

bedeutet;

in Ic A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

bedeuten;

in Id Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl

bedeutet;

in Ie R^4 und R^5 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azetidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl,

Morpholinyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl oder Pyrimidinyl, und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann,

bedeuten;

in If R^1 H, Hal oder A,

bedeuten;

in Ig R^1 H bedeutet;

in Ih R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH oder OA,

bedeuten;

in Ii R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy,

bedeuten;

in Ij R^1 H, Hal oder A,

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH oder OA,

R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, A, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$ oder $(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_pNH_2$,

R^4 und R^5 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azetidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl oder Pyrimidinyl, und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann,

X CO oder SO_2,

Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,
Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,
A, A'	jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,
n	0, 1, 2, 3 oder 4,
p	1, 2, 3 oder 4,

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie 4-Methylmorpholin, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein.

Wird eine Verbindung der Formel II, worin L OH bedeutet, mit einem Amin umgesetzt, so gibt man vorzugsweise ein Kupplungsreagenz vor und/oder während der Umsetzung zu, z.B. Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat, Propanphosphonsäure-cycloanhydrid oder O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N',-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU).

Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel.

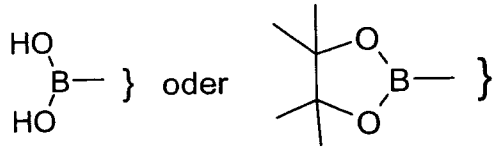
Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chlorform oder

Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
Als Lösungsmittel besonders bevorzugt ist Acetonitril oder DMF.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 15° und 120°, besonders bevorzugt zwischen 50° und 100°C.

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V umsetzt.
Die Umsetzung erfolgt unter Bedingungen wie sie dem Fachmann für eine Suzuki-Reaktion bekannt sind.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise

 .

Die Umsetzung erfolgt unter Standardbedingungen einer Suzuki-Kopplung. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen 0° und 100°, insbesondere zwischen etwa 60° und etwa 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

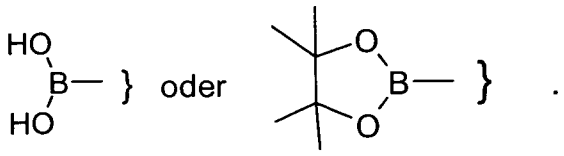
Besonders bevorzugt ist Ethanol, Toluol, Dimethoxyethan und/oder Wasser.

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VII umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt unter Bedingungen wie sie dem Fachmann für eine Suzuki-Reaktion bekannt sind.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln VI und VII sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel VI bedeutet L vorzugsweise



Die Umsetzung erfolgt unter Standardbedingungen einer Suzuki-Kopplung. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen 0° und 100°, insbesondere zwischen etwa 60° und etwa 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Ethanol, Toluol, Dimethoxyethan und/oder Wasser.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man z.B. Nitrogruppen, beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol, zu Aminogruppen reduziert und/oder

eine Estergruppe in eine Carboxygruppe umwandelt und/oder

eine Aldehydgruppe durch reduktive Aminierung in ein alkyliertes Amin umwandelt und/oder

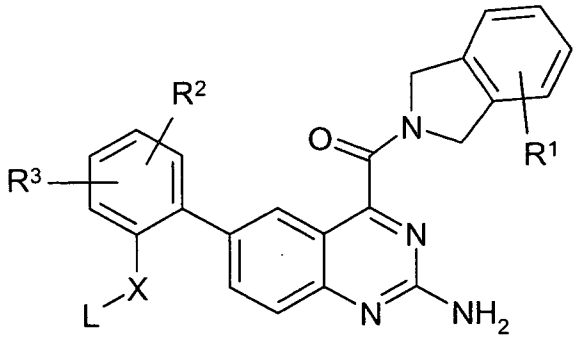
Carboxygruppen durch Umsetzung mit Alkoholen verestert und/oder Säurechloride durch Umsetzung mit einem Amin in ein Säureamid überführt.

Ferner kann man freie Amino- und /oder Hydroxygruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Etherspaltungen erfolgen nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Die Reaktion erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel, wie oben angegeben, vorzugsweise durch Zugabe von Bortribromid.

Die Reaktion erfolgt besonders bevorzugt in Dichlormethan bei einer Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 50°, normalerweise zwischen -20° und 20°, insbesondere zwischen etwa -15° und etwa 0°.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel II



II

worin

R^1		H, Hal oder A,
R^2, R^3		jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH oder OA,
X		CO oder SO_2,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

L F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe,

bedeuten,

sowie deren Salze.

Die Bedeutungen sowie die bevorzugten Bedeutungen der angegebenen Reste sind die, wie für die Verbindungen der Formel I oben angegeben.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der erfindungsgemäßen Verbindungen werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die erfindungsgemäße Verbindung eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliumethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese

Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium,sowie die Erdalkalimetalsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch

natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C_1-C_4) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C_1-C_4)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C_{10}-C_{18})Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C_1-C_4)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer erfindungsgemäßer Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen

der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine erfindungsgemäße Verbindung in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische

Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,1 mg bis 3 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben

angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird.

Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert

wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem

Alter und Gewicht des Menschen oder Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Als weitere Arzneimittelwirkstoffe sind Chemotherapeutika bevorzugt, insbesondere solche, die Angiogenese hemmen und dadurch das Wachstum und die Verbreitung von Tumorzellen inhibieren; bevorzugt sind dabei VEGF-Rezeptorinhibitoren, beinhaltend Robozyme und Antisense, die auf VEGF-Rezeptoren gerichtet sind, sowie Angiostatin und Endostatin.

Beispiele antineoplastischer Agenzien, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, beinhalten im

allgemeinen alkylierende Agenzien, Antimetaboliten; Epidophyllotoxin; ein antineoplastisches Enzym; einen Topoisomerase-Inhibitor; Procarbazin; Mitoxantron oder Platin-Koordinationskomplexe.

Antineoplastische Agenzien sind vorzugsweise ausgewählt aus den folgenden Klassen:
Anthracycline, Vinca-Arzneistoffe, Mitomycine, Bleomycine, cytotoxische Nukleoside, Epothilone, Discodermolide, Pteridine, Diynene und Podophyllotoxine.
Besonders bevorzugt sind in den genanten Klassen z.B. Carminomycin, Daunorubicin, Aminopterin, Methotrexat, Methopterin, Dichlormethotrexat, Mitomycin C, Porfiromycin, 5-Fluoruracil, 6-Mercaptopurin, Gemcitabine, Cytosinarabinosid, Podophyllotoxin oder Podophyllotoxinderivate, wie z.B. Etoposide, Etoposide Phosphat oder Teniposide, Melphalan, Vinblastine, Vincristine, Leurosidine, Vindesine, Leurosine und Paclitaxel. Andere bevorzugte antineoplastische Agenzien sind ausgewählt aus der Gruppe Estramustine, Carboplatin, Cyclophosphamid, Bleomycin, Gemcitabine, Ifosamide, Melphalan, Hexamethylmelamin, Thiotepa, Cytarabin, Idatrexate, Trimetrexate, Dacarbazine, L-Asparaginase, Camptothecin, CPT-11, Topotecan, Arabinosyl-Cytosin, Bicalutamide, Flutamide, Leuprolide, Pyridobenzoindolderivate, Interferone und Interleukine.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen

enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von Krankheiten, bei denen HSP90 eine Rolle spielt.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen, wie z.B. Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, osteogenem Sarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosarkom, Lymphangiosarkom, Lymphangioendotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Tumor, Leiosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Pankreaskrebs, Brustkrebs, Ovarkrebs, Prostatakrebs, Plattenzellkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papillarkarzinom, Papillaradenokarzinomen, Cystadenokarzinomen, Knochenmarkkarzinom, bronchogenem Karzinom,

Nierenzellkarzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Chorionkarzinom, Seminom, embryonalem Karzinom, Wilms-Tumor, Cervix-Krebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Epithelkarzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom, akustischem Neurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom, Retinoblastom, Leukämie, Lymphom, multiplem Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie und Schwere-Kettenerkrankung;
viralen Erkrankungen, wobei das virale Pathogen ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hepatitis Typ A, Hepatitis Typ B, Hepatitis Typ C, Influenza, Varicella, Adenovirus, Herpes-Simplex Typ I (HSV-I), Herpes Simplex Typ II (HSV-II), Rinderpest, Rhinovirus, Echovirus, Rotavirus, respiratorischem Synzytialvirus (RSV), Papillomvirus, Papovavirus, Cytomegalievirus, Echinovirus, Arbovirus, Huntavirus, Coxsackievirus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, Poliovirus, menschliches Immunschwächevirus Typ I (HIV-I) und menschliches Immunschwächevirus Typ II (HIV-II);
zur Immunsuppression bei Transplantationen; entzündungsbedingten Erkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis, Asthma, Sepsis, Multiple Sklerose, Typ 1 Diabetes, Lupus Erythematodes, Psoriasis und Inflammatory Bowel Disease; Zystische Fibrose; Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese wie z.B. diabetische Retinopathie, Hämangiome, Endometriose, Tumorangiogenese; infektiösen Erkrankungen; Autoimmunerkrankungen; Ischämie; Förderung der Nervenregeneration; fibrogenetischen Erkrankungen, wie z.B. Sklerodermie, Polymyositis, systemischer Lupus, Leberzirrhose, Keloidbildung, interstitielle Nephritis und pulmonare Fibrose;

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können insbesondere das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet.

Die vorliegende Erfindung umfasst weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Schutz normaler Zellen gegen Toxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist, sowie zur Behandlung von Krankheiten, wobei Proteinfehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist, wie z.B. Skrapie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Huntington oder Alzheimer.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems, von Herzkreislauferkrankungen und Kachexie.

Die Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur HSP90-Modulation, wobei die modulierte biologische HSP90-Aktivität eine Immunreaktion in einem Individuum, Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, Genesung vom hypoxischen / anoxischen Stress, Genesung von Unterernährung, Genesung von Hitzestress, oder Kombinationen davon, hervorruft, und/oder wobei die Störung eine Art Krebs ist, eine Infektionserkrankung, eine Störung, die mit einem gestörten Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, einer Störung, die mit Ischämie / Reperfusion einhergeht, oder Kombinationen davon, wobei die die mit Ischämie / Reperfusion einhergehende Störung eine Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-

Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist.

Die Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandeln von Ischämie als Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist.

Testverfahren zur Messung von HSP90 Inhibitoren

Die Bindung von Geldanamycin oder 17- Allylamino-17-demethoxy-geldanamycin (17AAG) und deren kompetitive Hemmung an HSP90 kann benutzt werden, um die inhibitorische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu bestimmen (Carreras et al. 2003, Chiosis et al. 2002). Im speziellen Fall wird ein Radioligand-Filterbindungstest verwendet. Als Radioligand wird dabei mit Tritium markiertes 17-Allylamino-geldanamycin, [3H]17AAG, verwendet. Dieser Filter-Bindungstest erlaubt eine gezielte Suche nach Inhibitoren, die mit der ATP-Bindestelle interferieren.

Material

Rekombinantes humanes HSP90α (E. coli exprimiert, 95% Reinheit);

[3H]17AAG (17-Allylamino-geldanamycin, [allylamino-2,3-^{3}H. Spezifische Aktivität: 1,11x10^{12} Bq/mmol (Moravek, MT-1717);
HEPES Filterpuffer (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl2, BSA 0.01%)
Multiscreen-FB (1µm) Filterplatte (Millipore, MAFBNOB 50).

Methode

Die 96 well Mikrotiter-Filterplatten werden zunächst gewässert und mit 0,1% Polyethylenimin beschichtet.

Der Test wird unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Reaktionstemperatur 22 °C

Reaktionszeit: 30 min., Schütteln bei 800 upm
Testvolumen: 50 µl
Endkonzentrationen:
50 mM HEPES-HCl, pH7,0, 5 mM MgCl2, 0,01 % (w/v) BSA
HSP90: 1,5 µg/assay
[3H]17AAG: 0,08 µM.

Am Ende der Reaktion wird der Überstand in der Filterplatte mit Hilfe eines Vakuum-Manifolds (Multiscreen Separation System, Millipore) abgesaugt und der Filter zweimal gewaschen.
Die Filterplatten werden dann in einem Beta-counter (Microbeta, Wallac) mit Szintillator (Microscint 20, Packard) gemessen.

Aus den „counts per minutes"-Werten wird „% der Kontrolle" ermittelt und daraus der IC-50 Wert einer Verbindung kalkuliert.

Tabelle I

HSP90-Inhibierung durch erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I

Verbindung Nr.	IC_{50}	Verbindung Nr.	IC_{50}
"A1"	A	"A21"	A
"A2"	A	"A22"	A
"A3"	A	"A23"	A
"A4"	A	"A24"	A
"A5"	A	"A25"	A
"A6"	A	"A26"	A
"A7"	A	"A27"	B
"A8"	A	"A28"	A
"A9"	A	"A29"	A
"A10"	A	"A30"	A
"A11"	A	"A31"	A
"A12"	A	"A32"	A
"A13"	A	"A33"	A
"A14"	A	"A34"	A
"A15"	A	"A35"	A
"A16"	A	"A36"	A
"A17"	A	"A37"	A
"A18"	A	"A38"	A
"A19"	A	"A39"	A
"A20"	A	"A40"	A

Verbindung Nr.	IC_{50}	Verbindung Nr.	IC_{50}
"A41"	A	"A61"	A
"A42"	A	"A62"	A
"A43"	A	"A63"	A
"A44"	A	"A64"	A
"A45"	A	"A65"	A
"A46"	A	"A66"	A
"A47"	A	"A67"	A
"A48"	A	"A68"	A

"A49"	A	"A69"	A
"A50"	B	"A70"	A
"A51"	A	"A71"	A
"A52"	A	"A72"	A
"A53"	A	"A73"	A
"A54"	A	"A74"	A
"A55"	A	"A75"	A
"A56"	A	"A76"	A
"A57"	A	"A77"	A
"A58"	A	"A78"	A
"A59"	A	"A79"	A
"A60"	A	"A80"	A

Verbindung Nr.	IC_{50}
"A81"	A
"A82"	A
"A83"	A
"A84"	C
"A85"	C
"A86"	A
"A87"	A
"A88"	B
"A89"	
"A90"	

IC_{50}: 10 nM - 1 µM = A

1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls

erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

LC-MS Bedingungen

Hewlett Packard System der HP 1100 Serie mit den folgenden Merkmalen: Ionenquelle: Elektrospray (positive mode); Scan: 100-1000 m/z; Fragmentier-Spannung: 60 V; Gas-Temperatur: 300°C, DAD: 220 nm.

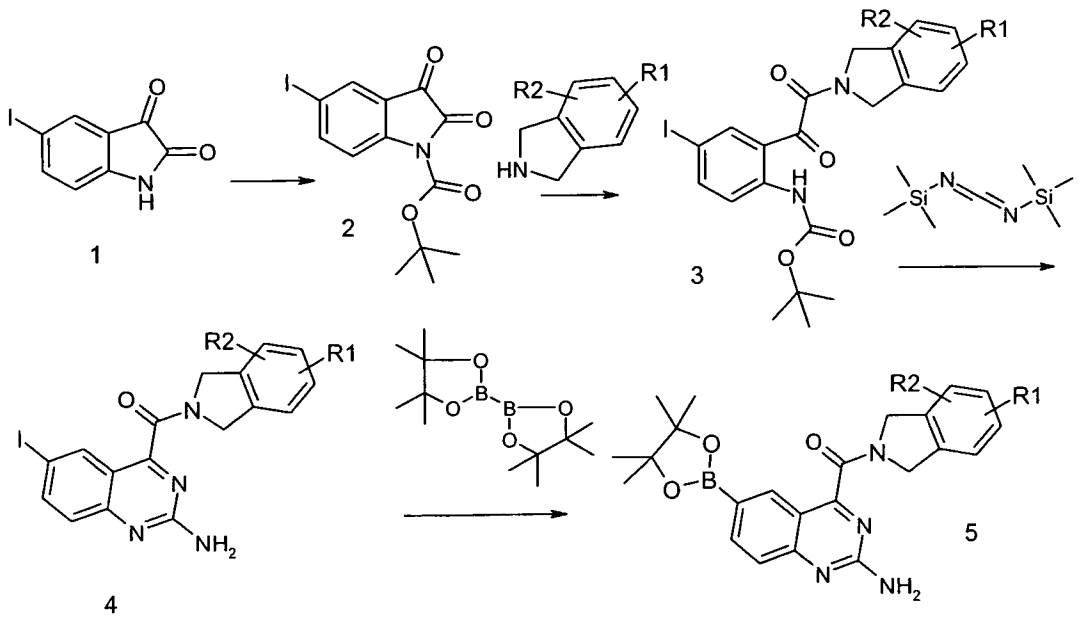
Method 1
A = Wasser + 0.05% HCOOH / B =Acetonitril + 0.04% HCOOH
Flow = 2.4 ml/min
WL = 220 nm
Säule: Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6
Gradient: 0 min 4% B, 2.8 min 100% B, 3.3 min 100% B, 3.4 min 4% B

Method 2
A = Wasser + 0.01% TFA / B = Acetonitril + 0.01%TFA
Flow :1.5 ml/min
WL = 220 nm
Säule: Chromolith Performance RP18 100-3
Gradient: 0 min 1% B, 3.5 min 100% B, 5.0 min 100% B, 5.5 min 10% B, 6 min 1% B

Gradient polar:
5% B → 100% B: 0 min bis 3.0 min
100% B: 3.0 min bis 3.3 min
100%B → 20%B: 3.3 min bis 4 min

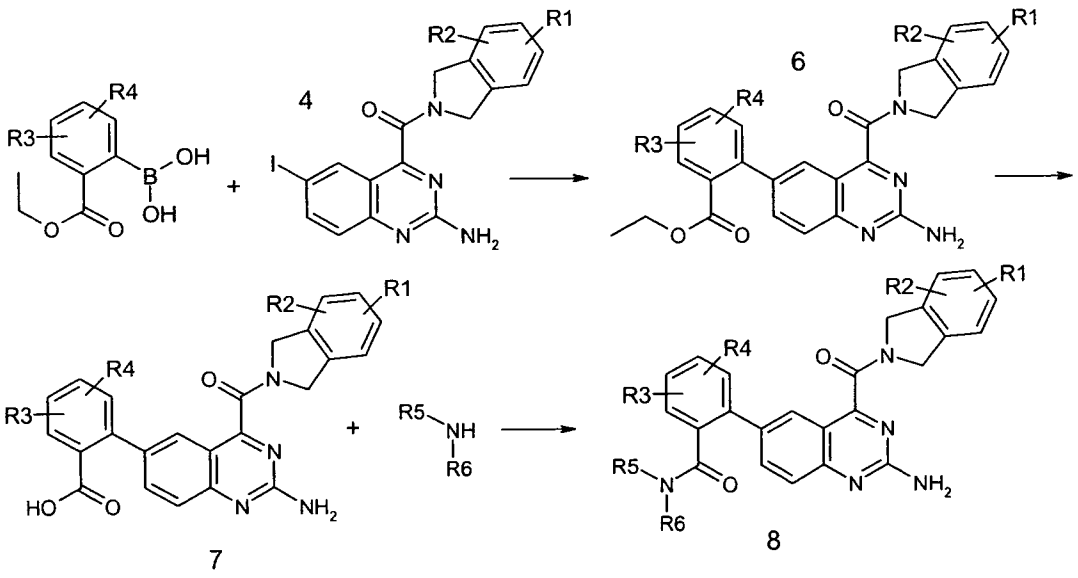
Allgemeine Syntheseschemata:

Schema 1

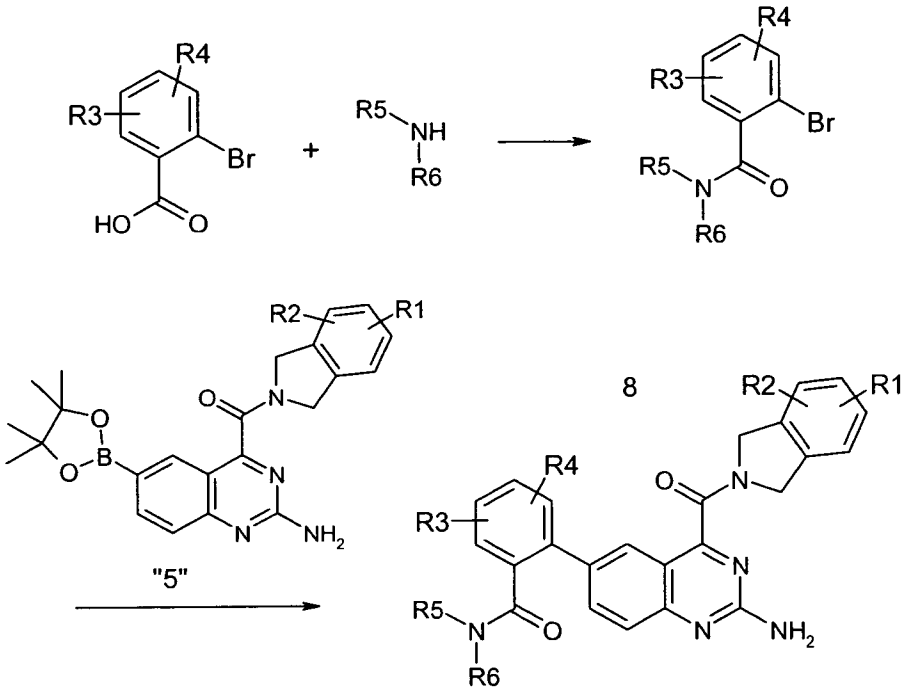


Schema 2: Carboxamid Synthesen

Methode A

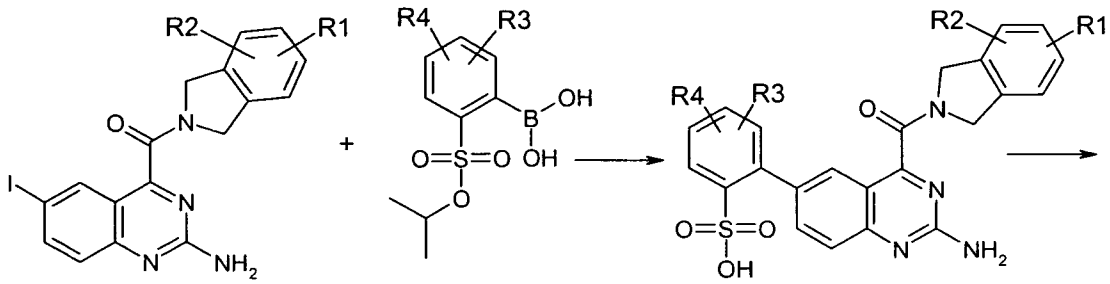


Methode B

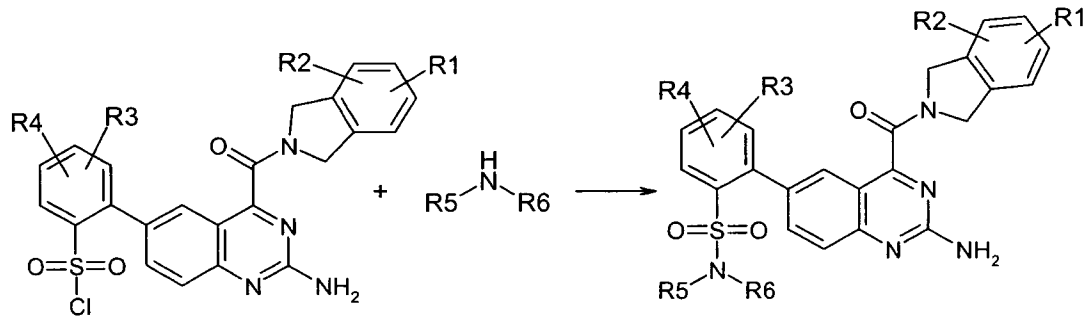

R4
R3
Br
HO
O
+
R5
NH
R6
R4
R3
Br
R5
N
O
R6
R2
R1
O
N
O
B
O
N
N
NH2
"5"
8
R2
R1
R4
O
N
R3
N
R5
N
O
N
NH2
R6

Schema 3: Sulfonamidsynthesen

Methode C

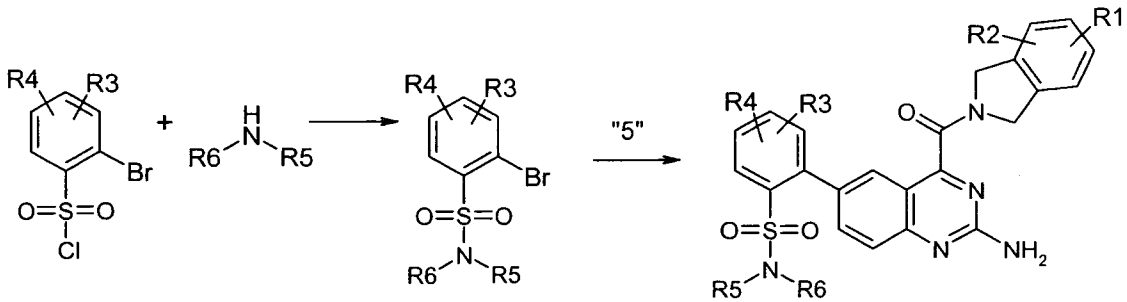


4 9



10 11

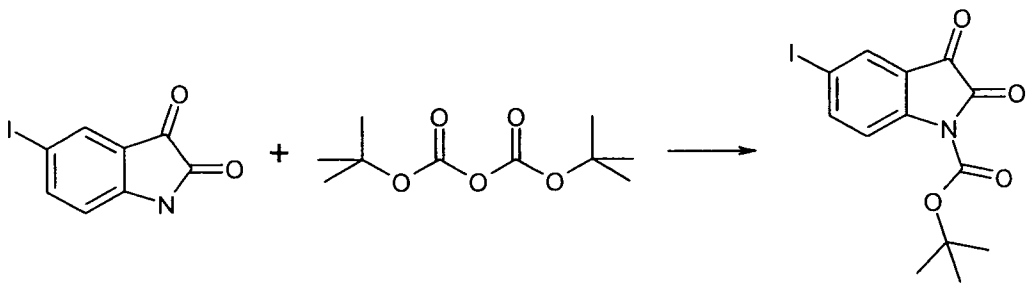
Methode D



11

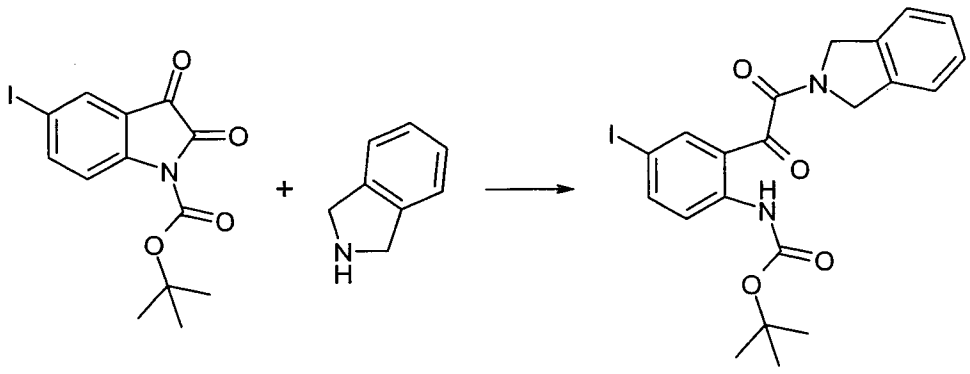
Herstellung von Edukten:

Synthese von 5-Iod-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert.-butylester ("2")



50 g 5-Iod-1H-indol-2,3-dion werden in 500 ml THF gelöst, auf 10°C abgekühlt und mit 43,97 g Di-tert.-butyldicarbonat versetzt. Es wird bei 23°C über Nacht gerührt und das Gemisch anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt. Man nimmt in Petrolether und THF auf und kristallisiert bei -20 °C. Der so erhaltene gelbe Feststoff wird filtriert und bei 30°C im Trockenschrank getrocknet. Ausbeute: 62,41 g 5-Iod-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert.-butylester; Retentionszeit LC-MS: 2,113 min.

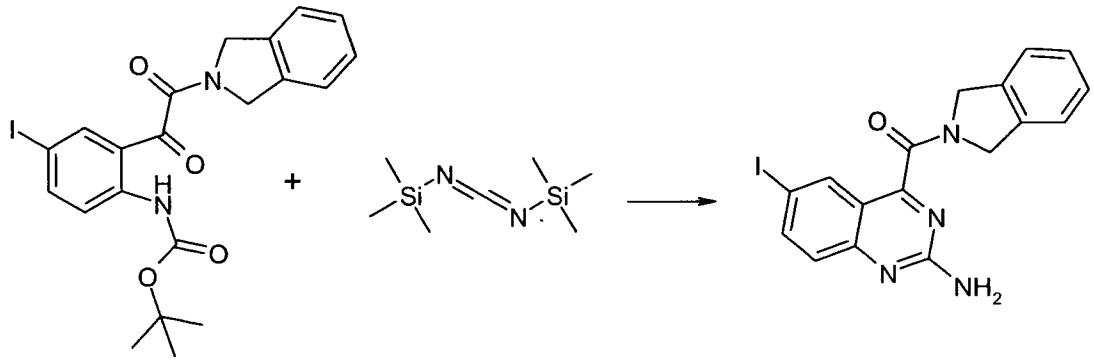
Synthese von {2-[2-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)-2-oxo-acetyl]-4-iod-phenyl}-carbamoylsäure-tert.-butylester ("3")



62,41 g 5-Iod-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-tert.-butylester werden in getrocknetem THF gelöst und mit 18,98 ml 2,3-Dihydro-1H-isoindol versetzt. Es wird 30 min bei 25°C gerührt, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Petrolether verrieben, Filtration liefert 82,3 g {2-[2-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)-2-oxo-acetyl]-4-iod-phenyl}-carbamoylsäure-tert.-butylester (beiger Feststoff);
Retentionszeit LC-MS: 2,63 min;

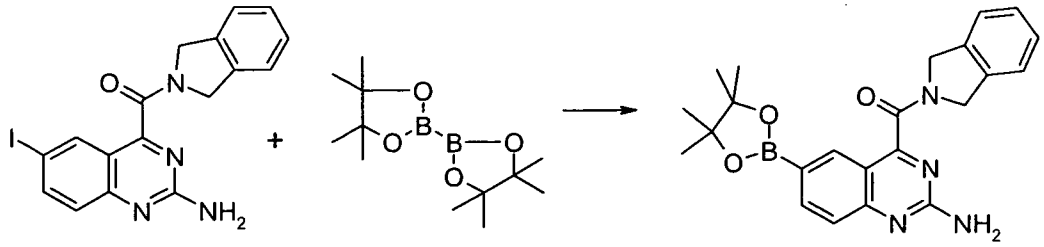
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1): □ [ppm] 8.014 (d, 1H), 7.962 (dd, 1H), 7.913 (d, 1H), 7.391 (d, 1H), 7.326-7.292 (m, 3H), 4.901 (s, 2H), 4.872 (s, 2H), 1.398 (s, 9H).

Synthese von (2-Amino-6-iod-chinazolin-4-yl)-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("4")



24,50 g {2-[2-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)-2-oxo-acetyl]-4-iod-phenyl}-carbamoylsäure-tert.-butylester werden in 500 ml Acetonitril unter Argon gelöst. Man gibt 0,756 g Cäsiumfluorid dazu und tropft über 5 min 16,887 ml Bis(trimethylsilyl)carbodiimid zu der Lösung. Es wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit 400 ml Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 400 ml Salzsäure (1N) fällt das Produkt als weißer Feststoff aus. Ausbeute: 14 g (2-Amino-6-iod-chinazolin-4-yl)-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon; Retentionszeit LC-MS: 1,655 min;
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1): δ [ppm] 8.143 (d, 1H), 7.957 (dd, 1H), 7.451 (d, 1H), 7.361-7.256 (m, 4H), 7.213 (s, 2H), 4.993 (s, 2H), 4.745 (s, 2H).

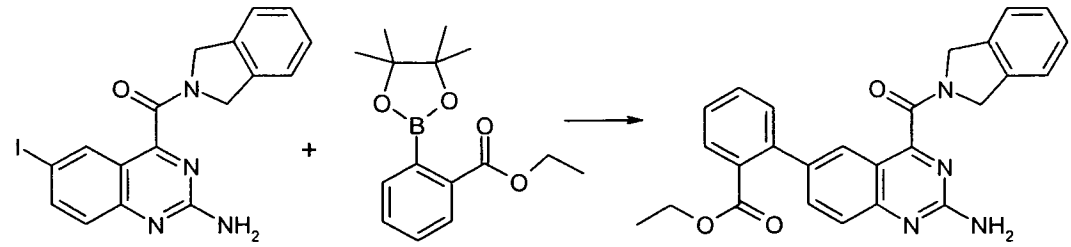
Synthese von [2-Amino-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinazolin-4-yl]-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("5")



10 g (2-Amino-6-iod-chinazolin-4-yl)-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("4") werden unter Argonatmosphäre in 500 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man gibt 6.1 g Bis(pinacolato)diboron, 8.017 g Kaliumacetat und 981 mg [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II) zu dieser Lösung und erhitzt für 60 min auf 80°C. Nach Abkühlen wird das Gemisch mit 250 ml Diethylether versetzt und viermal gegen je 100 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeengt, bis ein rotes Öl vorliegt. Dieses Öl wird mit Acetonitril verrieben, wobei hell-beige Kristalle entstehen. Der Niederschlag wird filtriert und im Trockenschrank bei 50°C für 12 h getrocknet. Das entstandene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Ausbeute: 6,45 g (65%) [2-Amino-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxa-borolan-2-yl)-chinazolin-4-yl]-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon; Retentionszeit LC-MS: 2,077 min (Methode 1).

Methode A

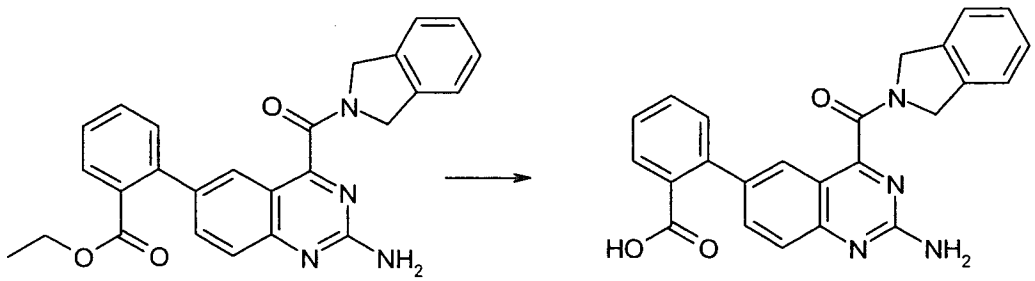
Synthese von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäureethylester ("6")



Zu einer Lösung von 15 g 2-Amino-6-iod-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin in 200 ml Ethanol unter Argon werden 11.66 g 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäureethylester, 10.29 g Kaliumcarbonat, 0.67 ml Wasser und 912.4 mg [1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) gegeben. Es wird für 30 min auf 120°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es wird heiß über Kieselgur filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäureethylester aus.
Ausbeute: 15.4 g (94%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäureethylester (Retentionszeit LC-MS: 2,056 min; Methode "Gradient polar").

Analog wird aus [2-Amino-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinazolin-4-yl]-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon und 2-Brom-4,5-difluor-benzoesäureethylester die Verbindung 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluoro-benzoesäureethylester erhalten;
Ausbeute: 67 %; Retentionszeit LC-MS: 2.09 min (Methode 1).

Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäure ("7")



Eine Lösung von 15.3 g 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäureethylester in 70 ml Natronlauge (2 N) und 100

ml THF wird 6 h bei 80°C gerührt. Es wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die wässrige Phase auf pH7 gestellt, wobei 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäure ausfällt. Der Niederschlag wird filtriert und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 8.8 g (62%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäure; Retentionszeit LC-MS: 1,707 min (Methode 1);

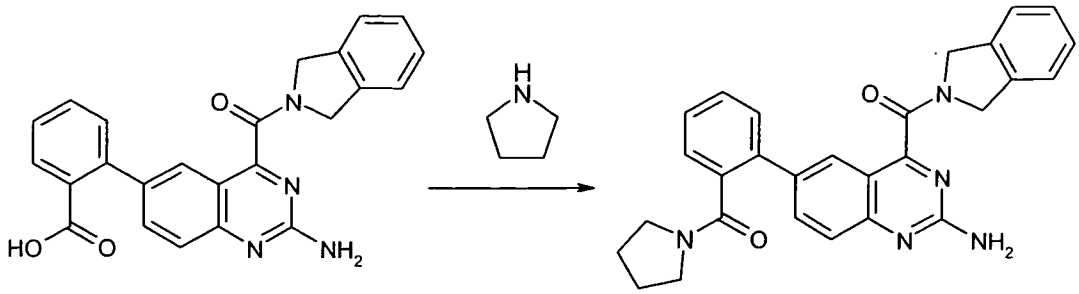
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1): δ [ppm] 8.005-7.985 (m, 2H), 7.891 (d, 1H), 7.748 (d, 1H), 7.598 (t, 1H), 7.499 (t, 1H), 7.415-7.389 (m, 2H), 7.327-7.254 (m, 2H), 7.233 (d, 1H), 4.993 (s, 2H), 4.837 (s, 2H).

Analog erhält man aus 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluor-benzoesäureethylester die Verbindung 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluor-benzoesäure; Ausbeute: 61 %; Retentionszeit LC-MS: 2.09 min (Methode 1).

Analog erhält man aus 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-fluor-benzoesäureethylester die Verbindung 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-fluor-benzoesäure; Ausbeute: 58 %; Retentionszeit LC-MS: 2.00 min (Methode 1).

Analog erhält man aus 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-5-fluor-benzoesäureethylester die Verbindung 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-5-fluor-benzoesäure; Ausbeute: 58 %; Retentionszeit LC-MS: 1.99 min (Methode 1).

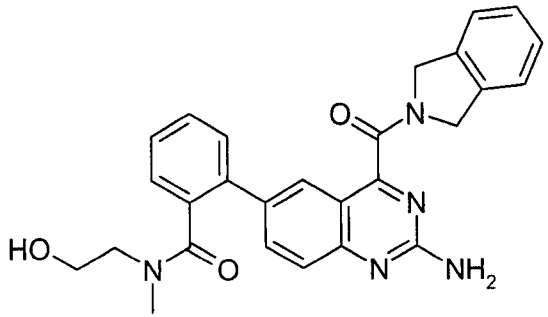
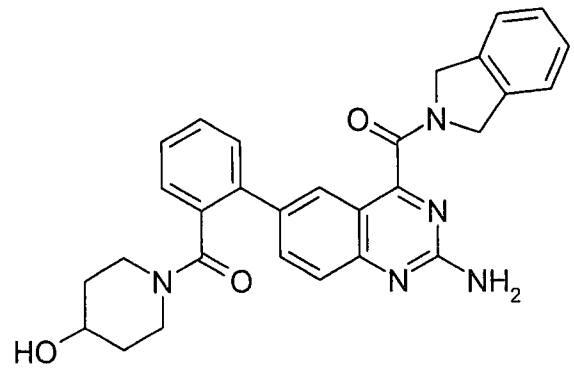
Synthese von {2-Amino-6-[2-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A34") nach Methode A:

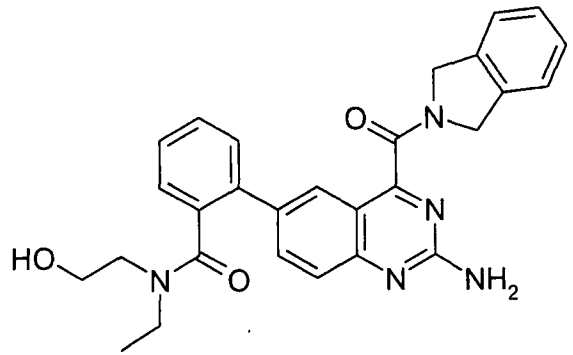
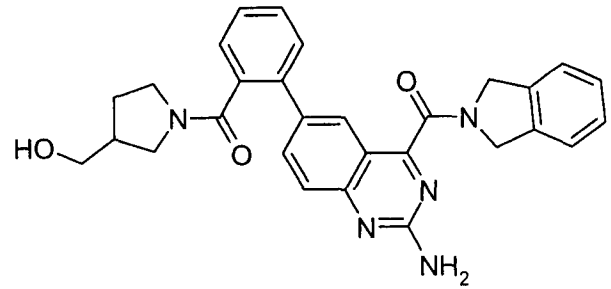


Zu einer Lösung von 150 mg 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäure in 1 ml Dimethylformamid werden 175.9 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborate (TBTU), 33.8 µl Pyrrolidin und 200.9 µl 4-Methylmorpholin gegeben. Anschließend wird für 12 h bei 25°C gerührt. Es wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, in 1 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und chromatographisch (reversed phase HPLC) gereinigt.

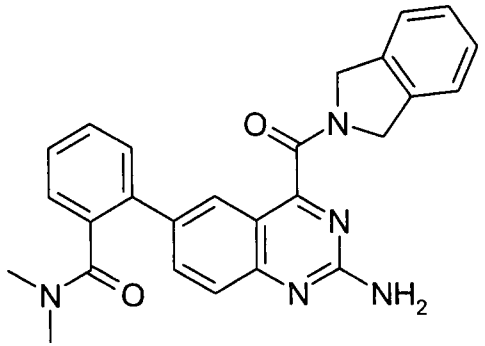
Ausbeute: 50 mg (30%) {2-Amino-6-[2-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon;
Retentionszeit LC-MS: 1,77 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1): δ [ppm] 8.071 (s, 1H), 8.004 (d, 1H), 7.855 (d, 1H), 7.716 (d, 1H), 7.547-7.498 (m, 2H), 7404-7.377 (m, 2H), 7.303 (t, 1H), 7.264 (t, 1H), 7.205 (d, 1H), 4.988 (s, 2H), 4.803 (s, 2H), 4.274 (s, 2H), 3.360 (s, 2H), 2.798 (bs, 2H), 1.750 (m, 4H).

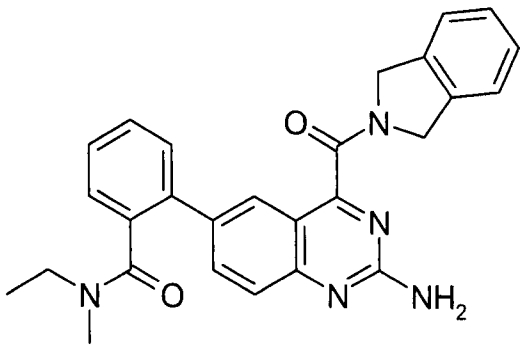
Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

No.	Struktur und/oder Name	HPLC Retentions-zeit [min] (Methode)	ESI-MS m/z = MW+1	NMR
"A22"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-benzamid	1,55 (1)	468,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.154-8.083 (m, 1H), 8.040 (m, 1H), 7.877 (d, 1H), 7.535-7.459 (m, 4H), 7.418-7.297 (m, 3H), 7.251(m, 1H), 5.053-5.043 (m, 2H), 4.851-4.819 (m, 2H), 3.367-3.318 (m, 2H), 3.268-2.674 (m, 3H)
"A23"	 {2-Amino-6-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-	1,54 (1)	494,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.075 (d, 1H), 8.007 (s, 1H), 7.815 (d, 1H), 7,530-7.439 (m, 4H), 7.352-7.277 (m, 3H), 7.225 (d, 1H), 5.041 (s, 2H), 4.793 (s, 2H), 3.665-3.551 (m, 2H), 3.165-2.779 (m, 3H), 1.494-1.130 (m, 4H).

	carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon			
"A24"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid	1,64 (1)	482,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.156-8.091 (m, 2H), 7.838 (d, 1H), 7.544-7.458 (m, 4H), 7.397-7.303 (m, 3H), 7.254 (d, 1H), 5.058-5.047 (m, 2H), 4.842 (s, 2H), 3.310-2.937 (m, 6H), 0.810 (t, 3H).
"A35"	 {2-Amino-6-[2-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-	1,55	494,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.030-8.035 (m, 1H), 8.012-7.989 (m, 1H), 7.791 (d, 1H), 7.470-7.454 (m, 2H), 7.426-7.325 (m, 3H), 7.267 (t, 1H), 7.223 (t, 1H), 7.159 (d, 1H), 4.997-4.986 (m, 2H), 4.763 (s, 2H), 3.290-3.215 (m, 1H), 3.151-2.707 (m, 5H), 2.095-2.026 (m, 1H), 1.670-1.609 (m, 1H), 1.420-1.334 (m, 1H).

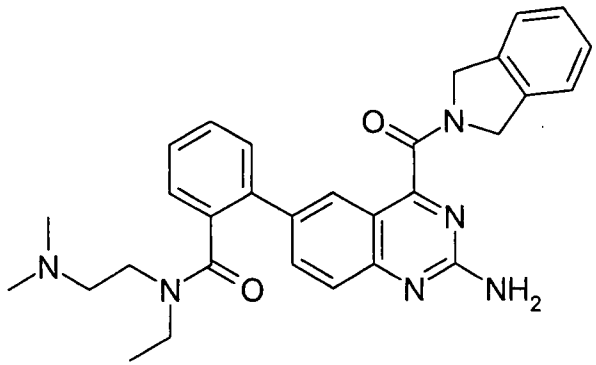
"A36"	4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon {2-Amino-6-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1,55 (1)	480,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.116-8.061 (m, 1H), 7.998 (d, 1H), 7.805-7.774 (m, 1H), 7.531-7.369 (m, 5H), 7.323 (t, 1H), 7.279 (t, 1H), 7.216 (d, 1H), 5.027-5.001 (m, 2H), 4.798-4.778 (m, 2H), 4.096-4.036 (m, 1H), 3.284-2.682 (m, 4H), 1.742-1.570 (m, 2H).
"A37"	 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-	1,78 (1)	522,58	

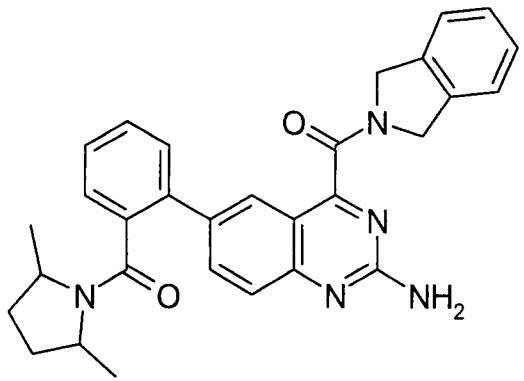
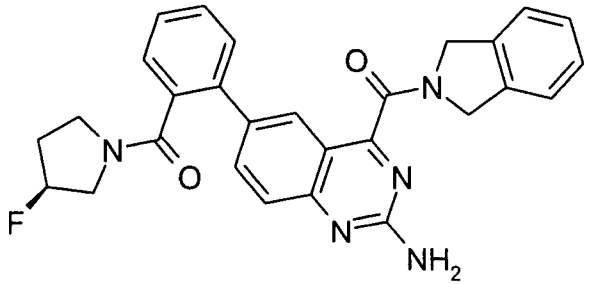
	carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester und daraus durch Esterhydrolyse 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure ("A44")			
"A38"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-dimethyl-benzamid	1,70 (1)	438,50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.082-8.055 (m, 1H), 7.945 (d, 1H), 7.815 (d, 1H), 7.519-7.299 (m, 7H), 7.214 (d, 1H), 5.012-4.995 (m, 2H), 4.838-4.793 (m, 2H), 2.672-2.598 (m, 6H).

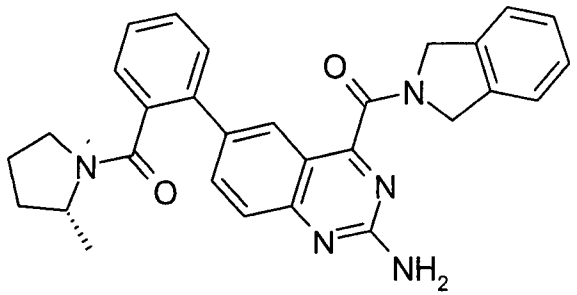
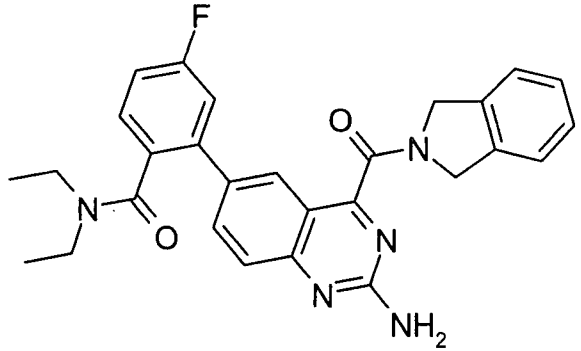
"A39"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-N-methyl-benzamid	1,77 (1)	452,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.082-8.036 (m, 1H), 8.000-7.979 (m, 1H), 7.815-7.791 (m, 1H), 7.498-7.412 (m, 4H), 7.322-7.244 (m, 3H), 7.202 (d, 1H), 5.006 (s, 2H), 4.794-4.765 (m, 2H), 3.125-2.519 (m, 5H), 0.794-0.755 (m, 3H).
"A40"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-benzamid	1,87 (1)	466,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.122-8.099 (m, 2H), 7.854 (d, 1H), 7.542-7.463 (m, 4H), 7.374-7.302 (m, 3H), 7.246 (d, 1H), 5.063 (s, 2H), 4.833 (s, 2H), 3.165-2.944 (m, 4H), 0.829-0.783 (m, 6H).
"A41"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-benzamid	1,65 (1)	438,50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.097-8.076 (m, 1H), 8.021 (d, 1H), 7.837 (d, 1H), 7.560-7.527 (m, 1H), 7.483-7.459 (m, 4H), 7.358 (t, 1H), 7.317 (t, 1H), 7.253 (d, 1H), 5.050 (s, 2H), 4.822 (s, 2H), 2.976-2.933 (q, 2H), 0.853 (t, 3H).

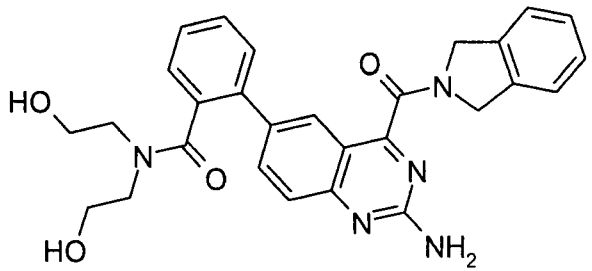
"A42"	{2-Amino-6-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1,85 (1)	478,57	
"A46"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclobutyl-benzamid	1,76 (1)	464,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.019 (m, 1H), 7.971 (d, 1H), 7.790 (d, 1H), 7.533-7.501 (m, 1H), 7.450-7.492 (m, 4H), 7.334 (t, 1H), 7.297 (t, 1H), 7.227 (d, 1H), 5.010 (s, 2H), 4.789 (s, 2H), 3.960 (m, 1H), 1.948-1.899 (m, 2H), 1.730-1.651 (m, 2H), 1.474-1.336 (m, 2H).
"A47"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-benzamid	1,85 (1)	466,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.048-8.027 (m, 2H), 7.989 (d, 1H), 7.497-7.372 (m, 5H), 7.319 (t, 1H), 7.297 (t, 1H), 7.195 (d, 1H), 5.007 (s, 2H), 4.800 (s, 2H), 1.083 (s, 9H).
"A48"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-benzamid	1,65 (1)	450,51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.037-8.015 (m, 1H), 7.965 (d, 1H), 7.807 (d, 1H), 7.520-7.487 (m, 1H), 7.443-7.396 (m, 4H), 7.314 (t, 1H), 7.271 (t, 1H), 7.212 (d, 1H), 5.017 (s, 2H), 4.796 (s, 2H), 2.400 (m, 1H), 0.331 (m, 2H), 0.249 (m, 2H).

"A49"	{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,57 (2)	500,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.093-8.063 (m, 1H), 8.030-7.995 (m, 1H), 7.820 (d, 1H), 7.571-7.522 (m, 2H), 7.499-7.417 (m, 3H), 7.312 (t, 1H), 7.297 (t, 1H), 7.206 (d, 1H), 4.997 (s, 2H), 4.776 (d, 2H), 3.680-3.304 (m, 4H), 2.345-2.202 (m, 2H).
"A54"	{2-Amino-6-[2-(azetidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,38 (2)	450,51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.136-8.115 (m, 1H), 8.047 (d, 1H), 7.866 (d, 1H), 7.571-7.451 (m, 5H), 7.347 (t, 1H), 7.307 (t, 1H), 7.253 (d, 1H), 5.053 (s, 2H), 4.850 (s, 2H), 3.884-3.826 (m, 4H), 2.173-2.112 (m, 2H).

"A55"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid	2,20 (2)	509,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.091-8.069 (m, 1H), 8.006 (d, 1H), 7.931 (s, 1H), 7.839 (d, 1H), 7.551-7.404 (m, 4H), 7.309 (t, 1H), 7.267 (t, 1H), 7.199 (d, 1H), 5.000 (s, 2H), 4.783 (s, 2H), 3.534-2.990 (m, 6H), 2.870 (s, 3H), 2,723 (s, 3H), 0.788 (t, 3H).
"A56"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-N-methyl-benzamid	2,67 (2)	480,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.049-8.030 (m, 2H), 7.824 (d, 1H), 7.520-7.456 (m, 4H), 7.370-7.301 (m, 3H), 7.258 (d, 1H), 5.031 (s, 2H), 4.872 (s, 2H), 2.645 (s, 3H), 1.227 (s, 9H).

"A57"	 {2-Amino-6-[2-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,65 (2)	492,59	
"A62"	 {2-Amino-6-[2-((S)-3-fluor-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1,95 (1)	482,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.14 – 8.08 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 1.9, 10.5, 1H), 7.84 (d, J = 8.7, 1H), 7.58 (dd, J = 4.2, 7.6, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.3, 1H), 7.31 (t, J = 7.4, 1H), 7.25 (d, J = 7.5, 1H), 5.26 – 5.09 (m, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 2H), 4.85 – 4.74 (m, 2H), 3.56 – 3.04 (m, 4H), 2.02 – 1.83 (m, 2H).

"A63"	 {2-Amino-6-[2-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,07 (1)	478,57	
"A70"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4-fluor-benzamid	2,11 (1)	484,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.04 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.01 (d, J = 1.8, 1H), 7.79 (d, J = 8.7, 1H), 7.54 (dd, J = 5.4, 8.6, 1H), 7.44 (d, J = 7.5, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.3, 1H), 7.21 (d, J = 8.6, 1H), 7.19 (dd, J = 2.8, 8.9, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.77 (bs, 2H), 3.13 (bs, 2H), 2.88 (s, 2H), 0.79 – 0.72 (m, 6H).
"A71"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-5-	2,65 (2)	484,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.04 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.01 (d, J = 1.8,

	fluor-benzamid			1H), 7.79 (d, J = 8.7, 1H), 7.54 (dd, J = 5.4, 8.6, 1H), 7.44 (d, J = 7.5, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.3, 1H), 7.21 (d, J = 8.6, 1H), 7.19 (dd, J = 2.8, 8.9, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 0.81 – 0.68 (m, 6H).
"A72"	{2-Amino-6-[2-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,57 (2)	478,57	
"A73"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid	1,64 (1)	498,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.15 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.12 (t, J = 1.9, 1H), 7.84 (d, J = 8.7, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.5, 1H), 7.43 (d, J = 7.3, 1H), 7.34 (dt, J = 7.2, 19.8, 2H), 7.26 (d, J = 7.4, 1H), 5.04 (d, J = 20.6, 2H), 4.85 (d, J = 13.9, 2H), 3.59 – 2.89 (m, 8H).
"A74"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-benzamid	1,92 (1)	474,48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.06 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.01 (d, J = 1.8, 1H), 7.82 (d, J = 8.7, 1H), 7.57 (ddd, J = 7.9,

				10.9, 18.5, 2H), 7.47 (d, J = 7.4, 1H), 7.34 (dt, J = 7.2, 20.2, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.95 (q, J = 7.2, 2H), 0.88 (t, J = 7.2, 3H).
"A75"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid	1,90	518,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 2.9, 8.9, 1H), 7.63 (td, J = 7.7, 11.5, 1H), 7.52 (td, J = 8.2, 11.1, 1H), 7.47 (d, J = 7.3, 1H), 7.34 (dt, J = 7.3, 20.8, 2H), 7.25 (d, J = 7.5, 1H), 5.04 (d, J = 4.3, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.43 – 2.78 (m, 6H), 0.87 – 0.73 (m, 3H).
"A76"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-4,5-difluor-benzamid	1,63 (1)	545,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.12 – 8.08 (m, 1H), 8.05 (d, J = 1.9, 1H), 7.88 (d, J = 8.7, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.34 (dt, J = 7.2, 21.1, 2H), 7.25 (d, J = 7.5, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.17 – 2.95 (m, 4H), 2.81 – 2.68 (m, 6H), 0.88 – 0.75 (m, 3H).
"A77"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-N-methyl-benzamid	2,03 (1)	488,51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 3.3, 8.7, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.39

				– 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.2, 14.1, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.82 (d, J = 13.9, 2H), 3.16 (q, J = 7.2, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.1, 14.2, 3H).
"A78"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,02 (1)	500,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.10 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.01 (d, J = 1.9, 1H), 7.85 (d, J = 8.7, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 11.3, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 10.5, 1H), 7.48 (d, J = 7.5, 1H), 7.34 (dt, J = 7.2, 22.3, 2H), 7.24 (d, J = 7.5, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.17 (t, J = 6.4, 2H), 3.03 (t, J = 6.0, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 4H).
"A79"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2,16 (1)	514,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 6.5, 10.8, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 17.3, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 14.5, 2H), 7.34 (dt, J = 7.3, 21.8, 2H), 7.25 (d, J = 7.3, 1H), 5.06 (d, J = 6.4, 2H), 4.88 – 4.76 (m, 2H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 1.82 (dq, J = 7.4, 15.1, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.41 (m, 1H), 1.41 – 1.24 (m, 1H), 0.97 – 0.69 (m, 3H).

"A80"	{2-Amino-6-[2-(azetidin-1-carbonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1,97 (1)	486,49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.10 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.05 (d, J = 1.9, 1H), 7.85 (d, J = 8.7, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 11.3, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 10.4, 1H), 7.46 (d, J = 7.4, 1H), 7.33 (dt, J = 7.0, 20.5, 2H), 7.25 (d, J = 7.3, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.90 (t, J = 7.6, 2H), 3.83 (t, J = 7.7, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 2H).
"A81"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-difluor-benzamid	2,12 (1)	502,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 1.4, 8.0, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 1.08 (s, 9H).
"A83"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-5-fluor-benzamid	1,83 (1)	456,49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.05 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 7.99 (d, J = 1.9, 1H), 7.82 (d, J = 8.7, 1H), 7.53 (dd, J = 5.4, 8.6, 1H), 7.47 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 (dt, J = 2.9, 5.6, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.2, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.94 (q, J = 7.2, 2H), 0.85 (t, J = 7.2, 3H).
"A84"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-	1,69	498,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.10

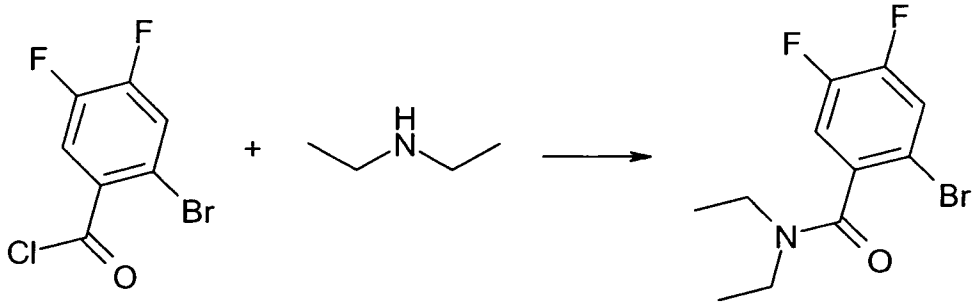
	carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-dimethoxy-benzamid	(1)		(dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 7.95 (d, J = 1.7, 1H), 7.83 (d, J = 8.7, 1H), 7.47 (d, J = 7.3, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (q, J = 7.2, 2H), 0.84 (t, J = 7.2, 3H).
"A85"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-dimethoxy-benzamid	1,89 (1)	526,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.06 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 8.01 (d, J = 1.7, 1H), 7.81 (d, J = 8.6, 1H), 7.46 (d, J = 7.5, 1H), 7.33 (dt, J = 7.2, 20.8, 2H), 7.22 (d, J = 7.4, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
"A86"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-ethyl-benzamid	1,99 (1)	472,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.6, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.4, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.3, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.98 (q, J = 7.3, 2H), 0.87 (t, J = 7.2, 3H).
"A87"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N,N-diethyl-benzamid	2,14 (1)	501,00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.17 – 8.09 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.7, 1H), 7.60 (d, J = 2.0, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1, 8.2, 1H), 7.47 (d, J = 7.4, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.25 (d, J =

				7.4, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.33 – 2.84 (m, 4H), 0.81 (td, J = 1.6, 7.0, 6H).
"A88"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-dimethoxy-benzamid	1,88 (1)	526,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.15 (dd, J = 2.0, 8.7, 1H), 8.04 (d, J = 1.9, 1H), 7.83 (d, J = 8.7, 1H), 7.48 (d, J = 7.3, 1H), 7.34 (dt, J = 7.2, 18.0, 2H), 7.25 (d, J = 7.4, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.22 – 2.76 (m, 4H), 0.78 (dd, J = 7.0, 12.1, 6H).
"A89"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert-butyl-4-chlor-benzamid	2,13 (1)	501,00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.12 (d, J = 1.7, 1H), 8.08 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 7.84 (d, J = 8.7, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.2, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.12 (s, 9H).
"A90"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid	1,94 (1)	517,00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 1.8, 9.0, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.0, 6.0, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.4, 1H), 5.07 (d, *J* = 4.2, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.47 – 2.85 (m, 6H), 0.91 – 0.73 (m, 3H).

Synthese von "8" nach Methode B:

Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid ("A69")

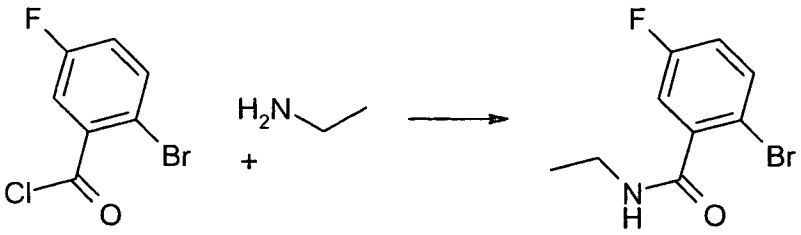
Stufe 1: 2-Brom-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid



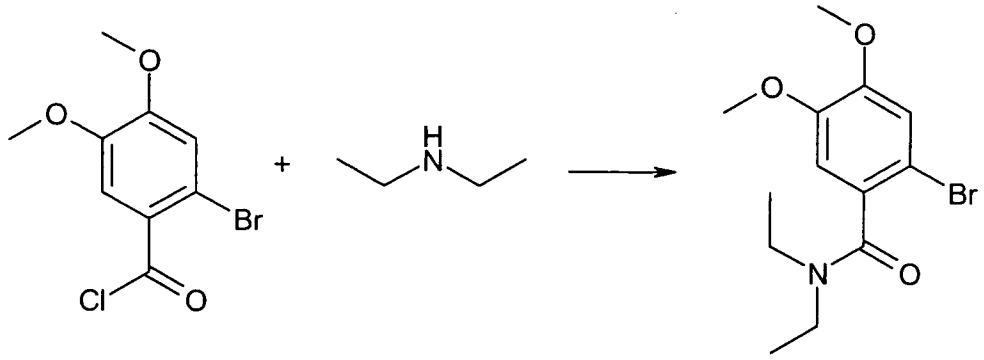
Zu einer Lösung von 846.9 µl Diethylamin in 5 ml DCM werden unter Rühren 1.05 g 2-Brom-4,5-difluoro-benzoylchlorid in 5 ml DCM zugetropft. Anschließend wird 1h bei RT gerührt. Danach wird mehrfach gegen Wasser (pH 9) extrahiert, die organische Phase getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1 g (83%) 2-Brom-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1,73 min (Methode 1).

Analog werden erhalten:

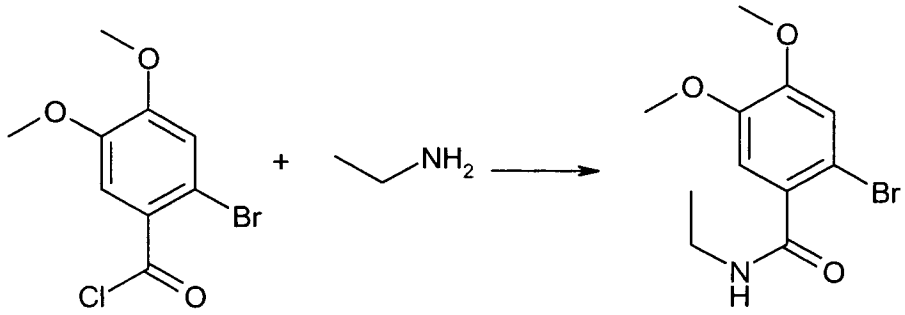


2-Brom-N-ethyl-5-fluor-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.55 min (Methode 1);



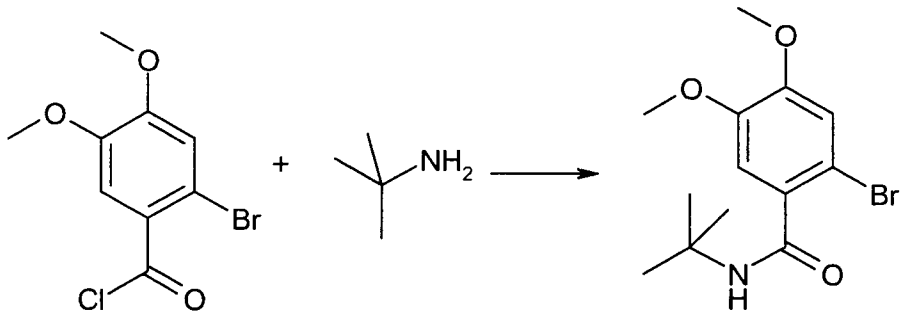
2-Brom-N,N-diethyl-4,5-dimethoxy-benzamid;

Retentionszeit HPLC: 2.52 min (Methode 2);



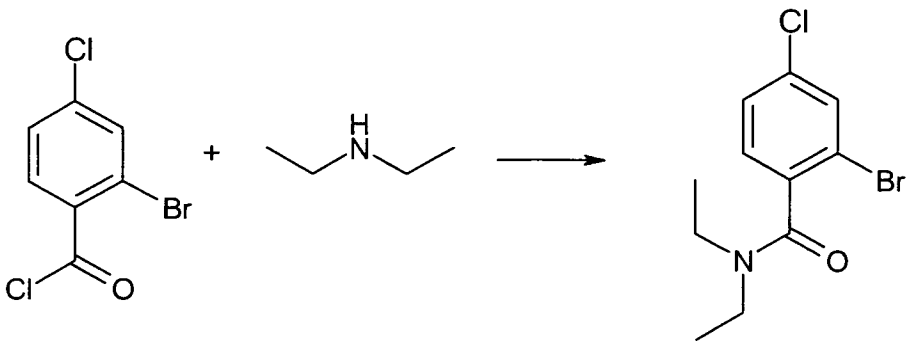
2-Brom-N-ethyl-4,5-dimethoxy-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 1.53 min (Methode 1);



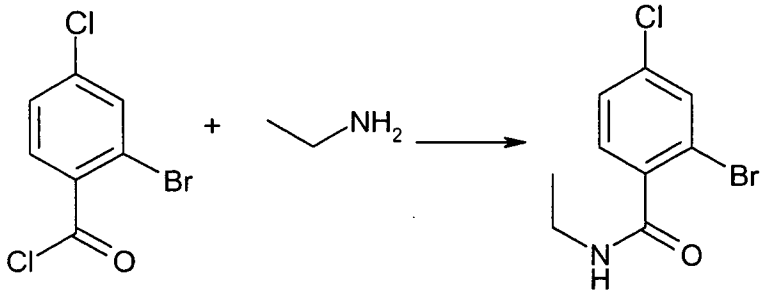
2-Broo-N-tert-butyl-4,5-dimethoxy-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 2.02 min (Methode 1);



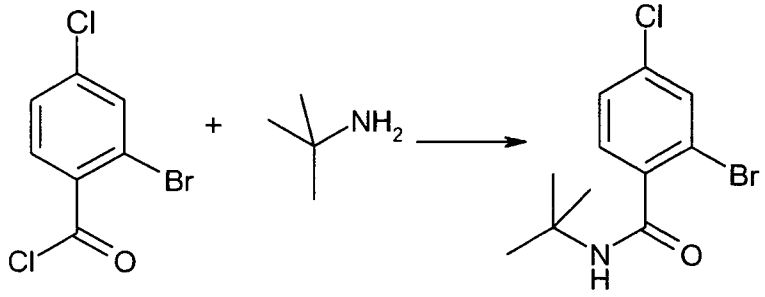
2-Brom-4-chlor-N,N-diethyl-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 2.24 min (Methode 1);



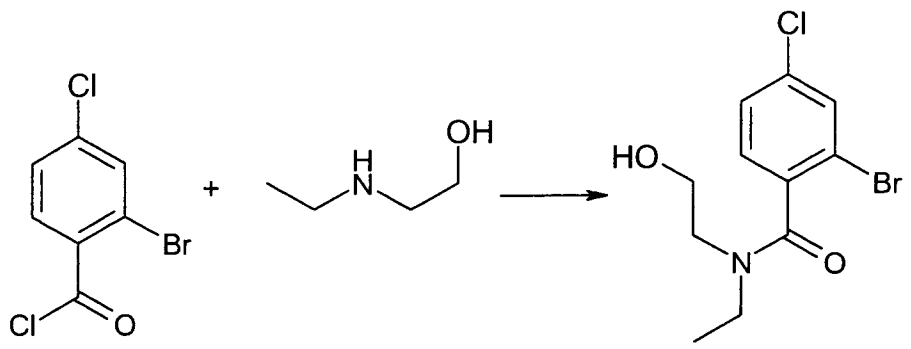
2-Brom-4-chlor-N-ethyl-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 1.53 min (Methode 1);



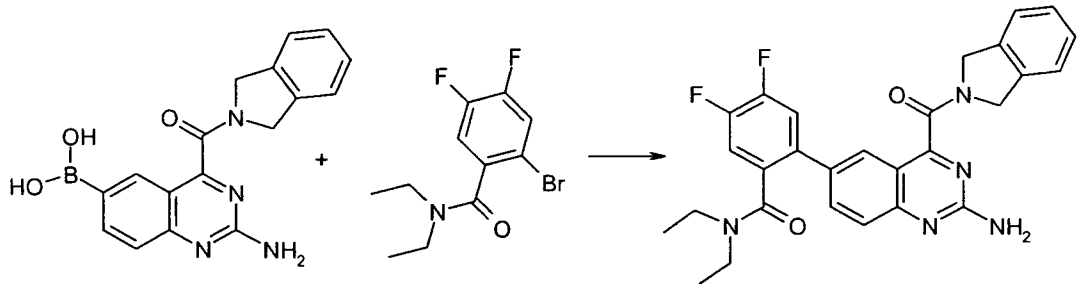
2-Brom-4-chlor-N-tert.-butyl-benzamid;

Retentionszeit HPLC: 2.26 min (Methode 2);



2-Brom-4-chlor-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.84 min (Methode 1).

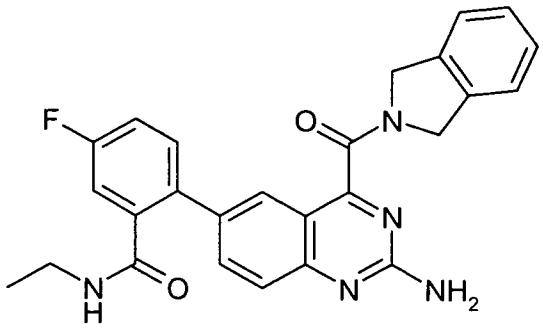
Stufe 2: 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid ("A69")



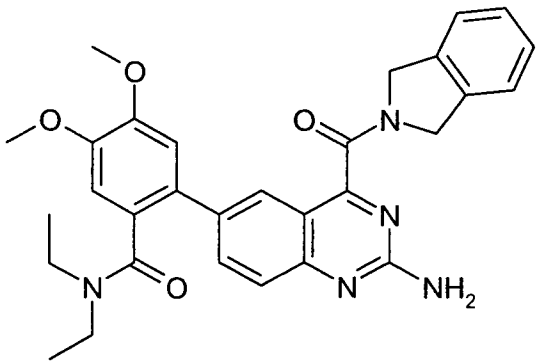
Zu einer Lösung von 1.2 g 2-Amino-6-boronsäure-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin in 100 ml Ethanol unter Argon werden 1.05 g 2-Brom-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid, 0.99 g Kaliumcarbonat, 0.6 µl Wasser und 146.6 mg [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloro-palladium(II) gegeben. Es wird für 30 min auf 120°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es wird heiß über Kieselgur filtriert und säulenchromatographisch gereinigt.
Ausbeute: 710 mg (39%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid;
Retentionszeit HPLC: 2.72 min (Methode 2);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.07 (dd, J = 2.1, 8.6, 2H), 7.82 (d, J = 9.0, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 11.3, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, J

= 7.3, 1H), 7.32 (t, J = 7.3, 1H), 7.25 (d, J = 7.4, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.32 – 3.03 (m, 2H), 3.01 – 2.74 (m, 2H), 0.86 – 0.72 (m, 6H).

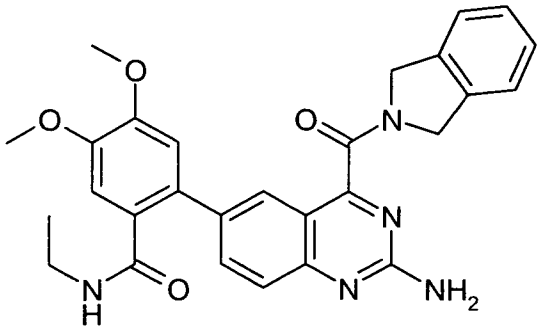
Analog werden erhalten:



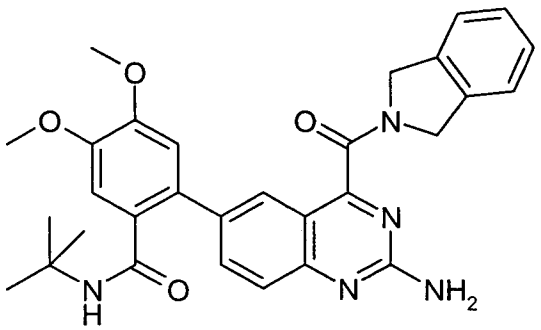
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.83 min (Methode 1);



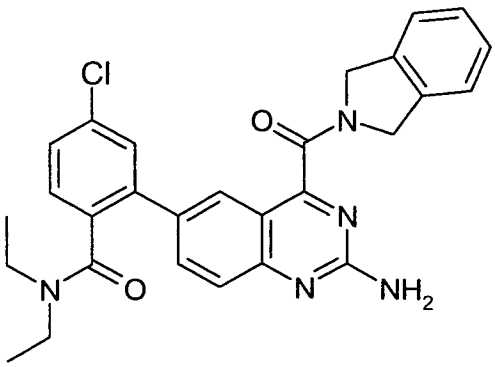
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-dimethoxy-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.88 min (Methode 1);



2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-dimethoxy-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.69 min (Methode 1);

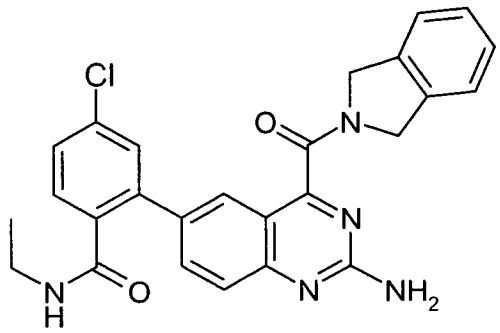


2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-dimethoxy-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.89 min (Methode 1);



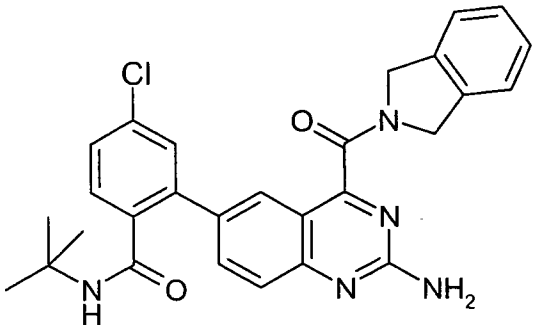
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N,N-diethyl-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 2.14 min (Methode 1);



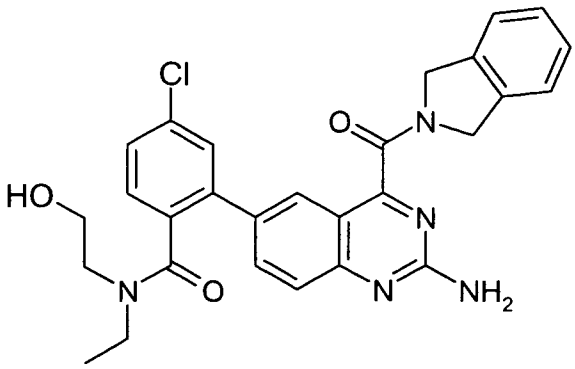
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-ethyl-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 1.99 min (Methode 1);



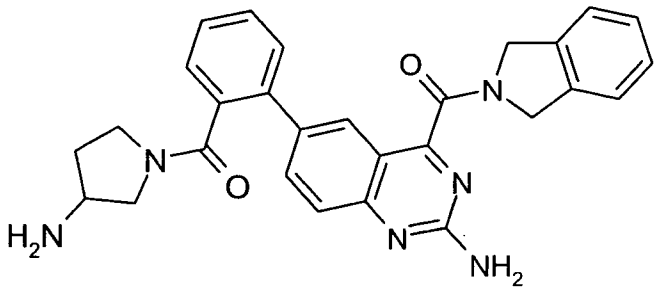
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-tert-butyl-benzamid;

Retentionszeit LC-MS: 2.13 min (Methode 1);



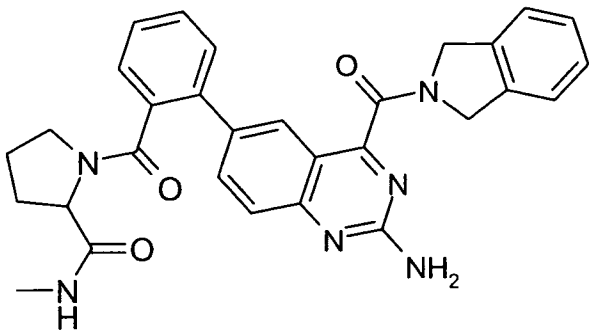
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid;
Retentionszeit LC-MS: 1.95 min (Methode 1).

Herstellung von {2-Amino-6-[2-(3-amino-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A43")



Das Produkt wird analog "A34" durch Reaktion von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäure mit Pyrrolidin-3-yl-carbamoylsäure-tert.-butylester erhalten. Das entstandene (1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamoylsäure-tert.-butylester wird direkt mit 1 M HCl in Dioxan behandelt, wodurch die Schutzgruppe gespalten wird. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie;
Retentionszeit LC-MS: 1.82 min (Methode 1).

Herstellung von 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-methylamid ("A50")



Stufe 1: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester ("A37")
Das Produkt wird analog "A34" durch Reaktion von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoesäure mit Pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester erhalten;
Retentionszeit LC-MS: 1.78 min (Methode 1).

Stufe 2: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure ("A44")
1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester aus Stufe 1 wird unter alkalischen Bedingungen zu 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure verseift;
Retentionszeit LC-MS: 1.66 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.06 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 7.98 (d, J = 1.9, 1H), 7.77 (d, J = 8.7, 1H), 7.56 – 7.25 (m, 7H), 7.23 (d, J = 7.4, 1H), 5.08 – 4.66 (m, 4H), 4.21 (dd, J = 4.2, 8.5, 1H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.79 – 1.48 (m, 3H).

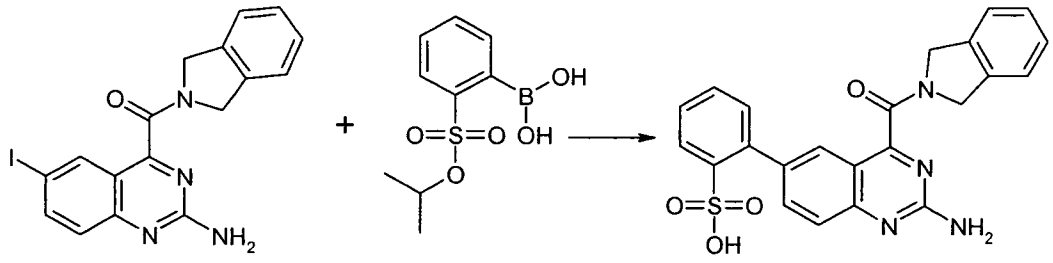
Stufe 3: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-methylamid ("A50")

Zu einer Lösung von 100 mg 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure in 4 ml DMF werden 95 mg TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborat), 108 µl 4-Methylmorpholin und 197 µl Methylamin (2 M in THF) gegeben. Es wird 16 h bei 22°C gerührt und das Produkt direkt säulenchromatographisch isoliert;
Retentionszeit HPLC: 2.34 min (Methode 2).

Schema 3: Sulfonamidsynthesen

Methode C

Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonsäure (9)

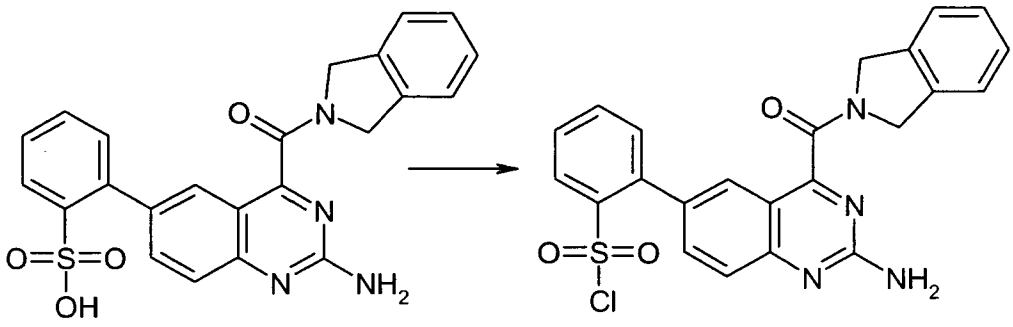


4 9

Zu einer Lösung von 40.8 g 2-Amino-6-iod-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin in 500 ml Ethanol unter Argon werden 30 g 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäureethylester, 41 g Kaliumcarbonat, 40 ml Wasser und 4 g [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]dichloropalladium(II) gegeben. Es wird für 60 min auf 120°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es wird heiß über Kieselgur filtriert und mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, in 700 ml Wasser gelöst und filtriert. Das Filtrat wird mit 400 ml HCl (1 N) angesäuert, wobei ein Niederschlag entsteht. Der

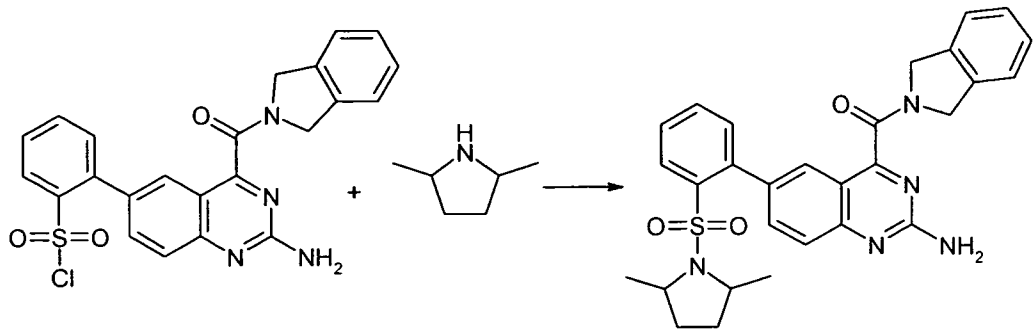
Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 43.8 g (86%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonsäure; Retentionszeit LC-MS: 1.43 min (Methode 1).

Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonylchlorid (10)



Zu einer Lösung von 5 g 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonsäure werden 40 ml Thionylchlorid zusammen mit einem Tropfen DMF gegeben. Es wird 16 h bei 22°C gerührt, im Vakuum eingeengt, in 500 ml DCM aufgenommen und zweimal mit je 300 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum zur Trocken eingeengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in den folgenden Stufen eingesetzt. Ausbeute: 6.9 g (98%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonylchlorid;
Retentionszeit HPLC: 2.75 min (Methode 2).

Herstellung von {2-Amino-6-[2-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A64")



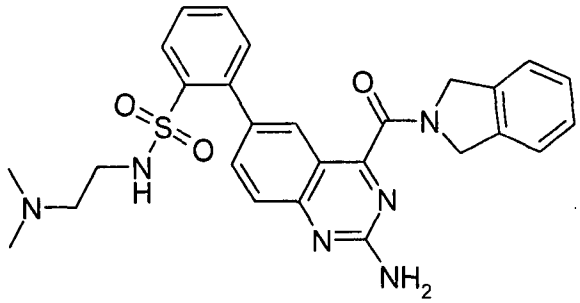
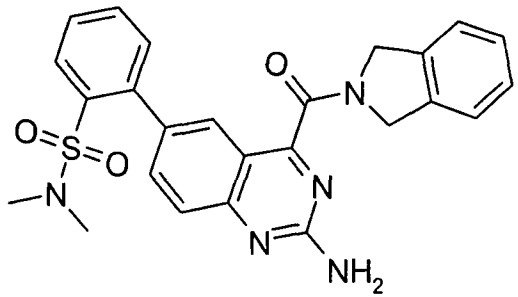
Zu einer Lösung von 400 mg 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chuinazolin-6-yl]-benzolsulfonylchlorid in 4 ml THF wird unter Eiskühlung eine Lösung von 58 µl Dimethylpyrrolidin in 4 ml THF zugetropft. Anschließend wird 1 h bei 22°C weitergerührt, im Vakuum eingeengt und in 4 ml Diethylether aufgenommen. Die Lösung wird 3mal gegen Natronlösung gewaschen (2N) und schließlich säulenchromatographisch gereinigt.

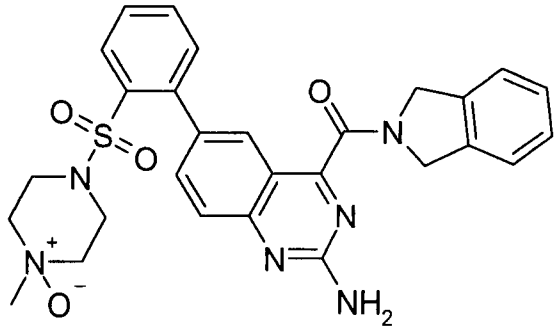
Ausbeute: 63 mg (56%) {2-Amino-6-[2-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon;

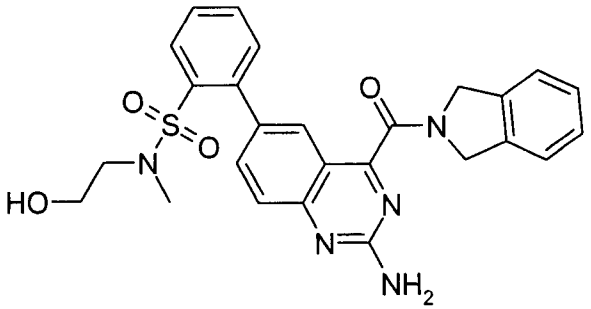
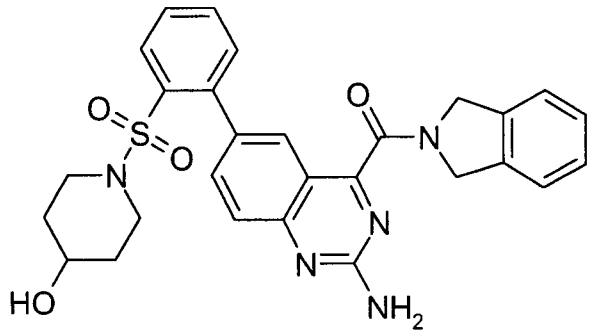
Retentionszeit LC-MS: 2.24 min (Methode 1);

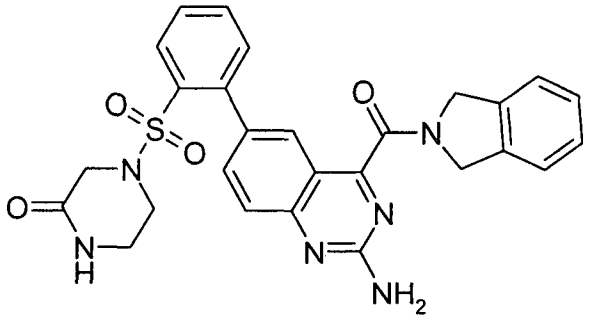
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.05 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 7.99 (d, J = 1.8, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.77 (d, J = 8.7, 1H), 7.70 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.64 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.4, 6H).

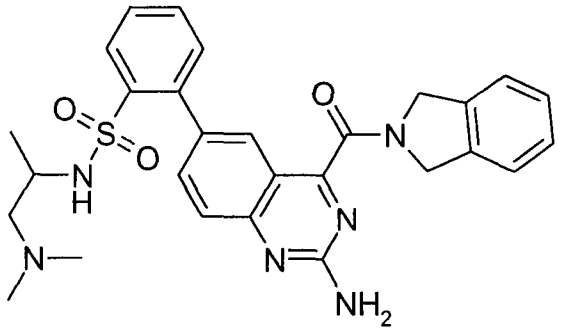
Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

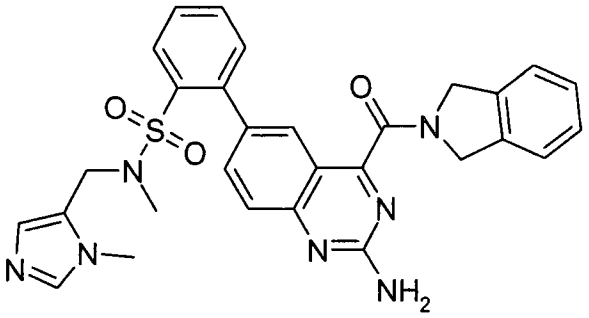
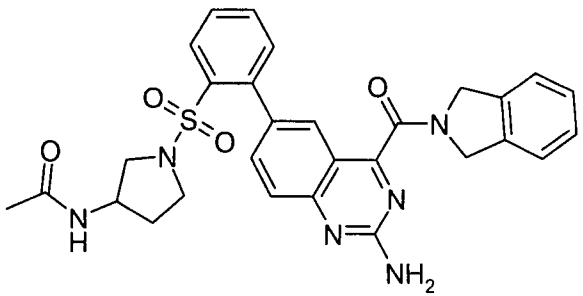
No.	Struktur und/oder Name	HPLC Retentions-zeit [min] (Methode)	ESI-MS m/z = MW+1	NMR
"A3"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethyl-amino-ethyl)-benzolsulfonamid	1.43 (1)	517.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.096-8.071 (m, 2H), 7.999 (dd, 1H), 7.823 (d, 1H), 7.743 (t, 1H), 7.690 (t, 1H), 7.475 (dd, 1H), 7.435 (d, 1H), 7.365-7.306 (m, 2H), 7.264 (d, 1H), 5.001 (s, 2H), 4.851 (s, 2H), 3.082 (q, 4H), 2.731 (s, 6H).
"A4"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-dimethyl-benzolsulfonamid	1.85 (1)	474.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.034 (dd, 1H), 8.007 (d, 1H), 7.950 (dd, 1H), 7.802 (d, 1H), 7.737 (t, 1H), 7.674 (t, 1H), 7.437-7.422 (m, 2H), 7.357-7.296 (m, 2H), 7.250 (d, 1H), 4.995 (s, 2H), 4.820 (s, 2H), 2.450 (s, 6H).
"A5"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-	1.87	474.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm]

	carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-benzolsulfonamid	(1)		8.082 (dd, 1H), 8.032 (d, 1H), 7.985 (dd, 1H), 7.828 (d, 1H), 7.698 (t, 1H), 7.645 (t, 1H), 7.443-7.419 (m, 2H), 7.353-7.295 (m, 2H), 7.255 (d, 1H), 5.002 (s, 2H), 4.853 (s, 2H), 2.705 (q, 2H), 0.867 (t, 3H).
"A6"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-methyl-benzolsulfonamid	1.77 (1)	460.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.093 (dd, 1H), 8.060 (d, 1H), 7.964 (dd, 1H), 7.830 (d, 1H), 7.705 (t, 1H), 7.653 (t, 1H), 7.461-7.420 (m, 2H), 7.355-7.297 (m, 2H), 7.256 (d, 1H), 5.007 (s, 2H), 4.845 (s, 2H), 2.351 (s, 3H).
"A7"	 {2-Amino-6-[2-(4-methyl-4-oxy-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.52 (1)	545.63	

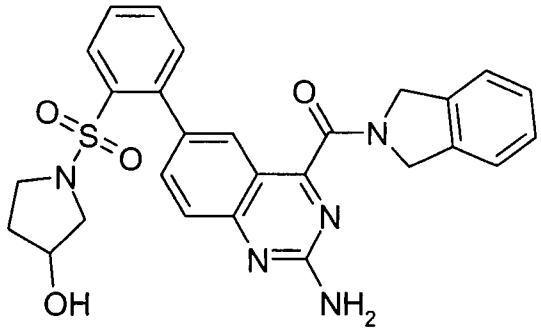
"A8"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-benzolsulfonamid	2.38 (2)	504.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.025-8.007 (m, 2H), 7.937 (d, 1H), 7.786 (d, 1H), 7.668 (t, 1H), 7.605 (t, 1H), 7.392-7.364 (m, 2H), 7.313-7.253 (m, 2H), 7.209 (d, 1H), 4.969 (s, 2H), 4.803 (s, 2H), 3.316 (t, 2H), 2.790 (t, 2H), 2.501 (s, 3H).
"A9"	 {2-Amino-6-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.93 (2)	530.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 7.975-7.955 (m, 2H), 7.920 (d, 1H), 7.747 (d, 1H), 7.625 (t, 1H), 7.564 (t, 1H), 7.340-7.326 (m, 2H), 7.270-7.209 (m, 2H), 7.165 (d, 1H), 5.543 (s, 1H), 4.947 (s, 2H), 4.786 (s, 2H), 3.460-3.410 (m, 1H), 2.991-2.953 (m, 2H), 2.559-2.530 (m, 2H), 1.539-1.488 (m, 2H), 1.212-1.141 (m, 2H).
"A11"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-	1.65 (1)	490.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H),

	ethyl)-benzolsulfonamid			7.77 (d, J = 8.9, 1H), 7.60 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.55 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.24 (td, J = 6.9, 13.6, 2H), 7.17 (d, J = 7.0, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.24 (t, J = 5.9, 2H), 2.72 (t, J = 5.9, 2H).
"A12"	 4-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-piperazin-2-on	1.62 (1)	529.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.02 – 7.98 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.7, 1H), 7.74 (d, J = 8.7, 1H), 7.65 (t, J = 7.5, 1H), 7.57 (t, J = 7.7, 1H), 7.35 (d, J = 7.6, 1H), 7.31 (d, J = 7.5, 1H), 7.22 (dt, J = 7.3, 15.0, 2H), 7.15 (d, J = 7.2, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.98 (s, 4H).
"A13"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-methyl-N-(2-methylamino-ethyl)-benzolsulfonamid	1.50 (1)	517.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.01 (d, J = 1.5, 1H), 7.99 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 7.91 (dd, J = 1.0, 7.9, 1H), 7.78 (d, J = 8.6, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (td, J = 1.3, 7.8, 1H), 7.37 (dd, J = 1.1, 7.5, 1H), 7.35 (d, J

				= 7.2, 1H), 7.26 (dt, J = 7.1, 14.3, 2H), 7.19 (d, J = 7.1, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.05 (t, J = 6.4, 2H), 2.93 (t, J = 6.3, 2H), 2.47 (s, 3H).
"A14"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-amino-ethyl)-benzolsulfonamid	1.45 (1)	489.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.06 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 8.03 (d, J = 1.6, 1H), 7.97 (dd, J = 1.1, 7.8, 1H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 7.70 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.65 (td, J = 1.3, 7.7, 1H), 7.44 (dd, J = 1.1, 7.5, 1H), 7.40 (d, J = 7.1, 1H), 7.30 (dt, J = 7.2, 14.3, 2H), 7.23 (d, J = 7.1, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.93 (t, J = 6.5, 2H), 2.77 (t, J = 6.5, 2H).
"A17"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-	1.49 (1)	531.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.07 (d, J = 7.8, 1H), 8.04 (d, J = 8.7, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6, 1H), 7.70 (t, J = 7.4, 1H), 7.65 (t, J = 7.6, 1H), 7.39 (t, J = 7.6, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.0, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 2H), 4.89 – 4.80 (m, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 0.73 (d, J = 6.3, 3H).

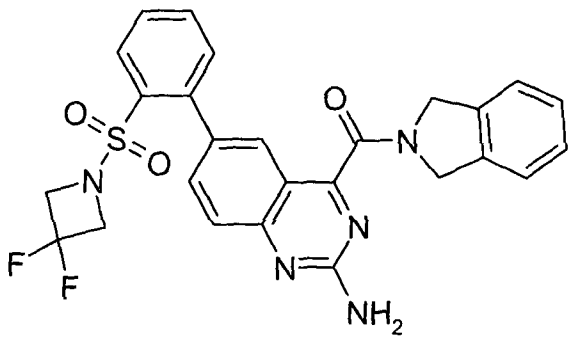
	dimethylamino-1-methyl-ethyl)-benzolsulfonamid			
"A18"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzolsulfonamid	1.50 (1)	554.64	
"A19"	{2-Amino-6-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.01 (1)	514.62	
"A20"		1.69 (1)	557.64	

	N-(1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid			
"A21"	{2-Amino-6-[2-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.71 (1)	530.62	
"A25"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid	1.74 (1)	518.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.06 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 8.03 (d, J = 1.7, 1H), 7.99 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.83 (d, J = 8.6, 1H), 7.71 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.64 (td, J = 1.3, 7.7, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.32 (dt, J = 7.0, 10.8, 2H), 7.25 (d, J = 7.1, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.29 (t, J = 6.3, 2H), 2.93 (q, J = 8.0, 15.1, 2H), 2.89 (t, J = 6.4, 2H), 0.88 (t, J = 7.1, 3H).
"A27"	{2-Amino-6-[2-(imidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.82 (1)	497.55	
"A28"	{2-Amino-6-[2-(2-methyl-imidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.79 (1)	511.58	

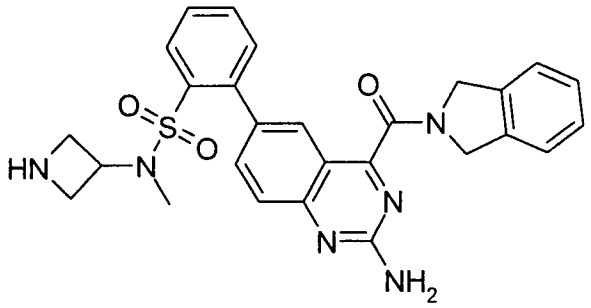
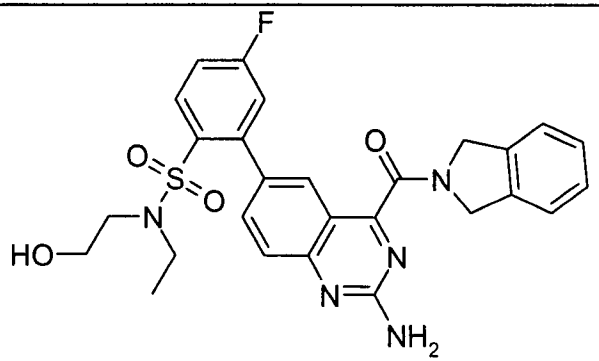
"A30"	{2-Amino-6-[2-(4-methyl-imidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.88 (1)	511.58	
"A31"	 {2-Amino-6-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.72 (1)	516.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.03 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 8.01 (d, J = 1.5, 1H), 7.99 (dd, J = 1.3, 8.0, 1H), 7.77 (d, J = 8.6, 1H), 7.67 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.60 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (td, J = 6.7, 12.7, 2H), 7.21 (d, J = 6.8, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 3.00 (td, J = 7.0, 9.3, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 2.84 (d, J = 10.2, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.54 (m, 1H).
"A32"	{2-Amino-6-[2-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	1.97 (1)	500.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.01 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 7.99 (d, J = 1.6, 1H), 7.94 (dd, J = 1.1, 7.9, 1H), 7.77 (d, J = 8.6, 1H), 7.67 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.60 (td, J = 1.3, 7.7, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 4.0, 9.7, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.81 (t, J = 6.7, 4H), 1.60

				– 1.53 (m, 4H).
"A45"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-benzolsulfonamid	2.04 (1)	502.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.00 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 7.95 (d, J = 1.8, 1H), 7.92 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 7.69 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.61 (td, J = 1.3, 7.7, 1H), 7.41 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 (dd, J = 1.2, 7.6, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.83 (q, J = 7.1, 4H), 0.83 (t, J = 7.1, 6H).
"A51"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclobutyl-benzolsulfonamid	2.79 (2)	500.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.02 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.7, 1H), 7.64 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.59 (td, J = 1.2, 7.7, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (dt, J = 4.1, 7.4, 2H), 7.22 (d, J = 6.6, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 2H).
"A52"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-	2.67 (2)	486.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.8, 1H), 7.78

	benzolsulfonamid			(d, J = 8.6, 1H), 7.67 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.62 (td, J = 1.3, 7.7, 1H), 7.39 (t, J = 7.0, 2H), 7.28 (td, J = 6.9, 12.9, 2H), 7.22 (d, J = 7.0, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 0.33 – 0.18 (m, 4H).
"A53"	{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.77 (2)	536.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.066-8.034 (m, 3H), 7.822 (d, 1H), 7.776 (t, 1H), 7.693 (t, 1H), 7.463-7.424 (m, 2H), 7.356-7.295 (m, 2H), 7.247 (d, 1H), 4.997 (s, 2H), 4.825 (s, 2H), 3.319 (t, 2H), 3.116 (t, 2H), 2.242 (m, 2H).
"A59"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-N-methyl-benzolsulfonamid	2.83 (2)	516.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.02 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 7.98 (dd, J = 1.3, 7.0, 2H), 7.81 (d, J = 8.6, 1H), 7.64 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.58 (td, J = 1.4, 7.8, 1H), 7.38 (d, J = 7.3, 1H), 7.33 (dd, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

"A60"	 {2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.77 (2)	522.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.09 – 8.03 (m, 3H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.68 (ddd, J = 1.2, 6.1, 8.8, 1H), 7.46 (dd, J = 1.0, 7.6, 1H), 7.40 (d, J = 7.3, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3, 1H), 4.96 (d, J = 9.2, 2H), 4.81 – 4.76 (m, 2H), 4.05 (t, J = 12.6, 4H).
"A64"	{2-Amino-6-[2-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.24 (1)	528.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.05 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 7.99 (d, J = 1.8, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.77 (d, J = 8.7, 1H), 7.70 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.64 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.4, 6H).
"A65"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-			

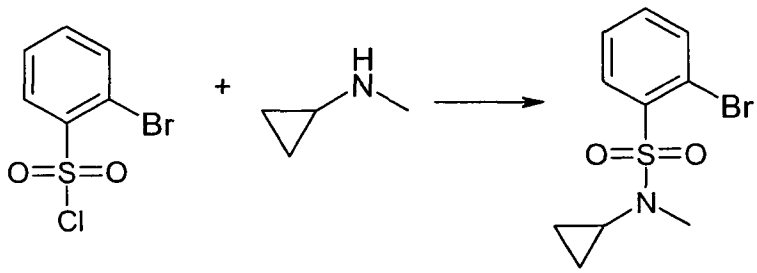
	N-methyl-benzolsulfonamid			
"A66"	{2-Amino-6-[2-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.16 (1)	514.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.06 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 8.00 (d, J = 1.7, 1H), 7.98 (dd, J = 1.1, 7.9, 1H), 7.79 (dd, J = 5.2, 9.4, 1H), 7.72 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.66 (td, J = 1.3, 7.7, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.2, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.4, 3H).
"A67"	{2-Amino-6-[2-((S)-3-fluor-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon	2.51 (2)	518.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.04 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.6, 1H), 7.74 (t, J = 7.6, 1H), 7.67 (t, J = 7.7, 1H), 7.43 (d, J = 7.4, 2H), 7.32 (dt, J = 7.4, 15.8, 2H), 7.25 (d, J = 7.3, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.24 – 2.96 (m, 5H), 1.98 – 1.82 (m, 2H).

"A68"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-azetidin-3-yl-N-methyl-benzolsulfonamid	2.12 (2)	515.61	
"A82"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4-fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid	1.94 (1)	536.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA): δ [ppm] 8.09 – 8.02 (m, 3H), 7.82 (d, J = 9.4, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 5.0, 11.7, 12.2, 3H), 7.24 (d, J = 7.2, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.29 (t, J = 6.2, 2H), 3.13 (q, J = 7.3, 2H), 1.21 (t, J = 7.3, 3H), 0.87 (t, J = 7.1, 3H).

Methode D

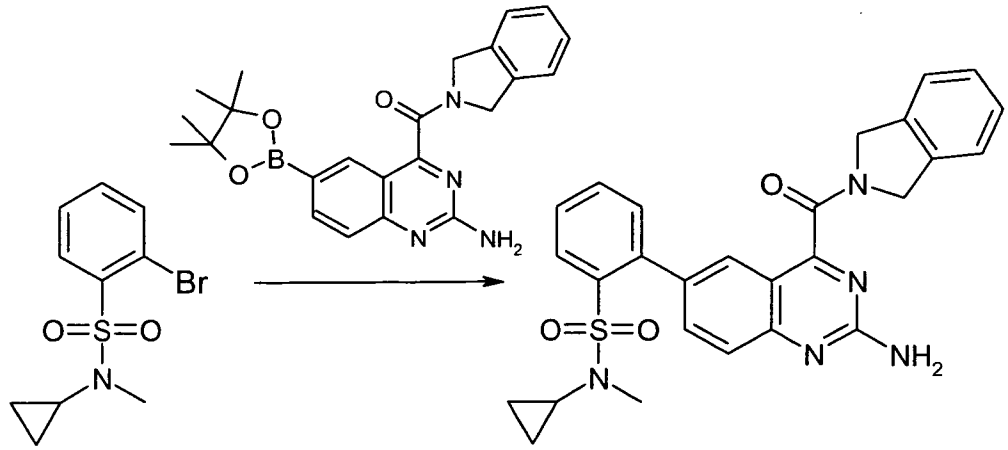
Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid ("A65")

Stufe 1: 2-Brom-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid



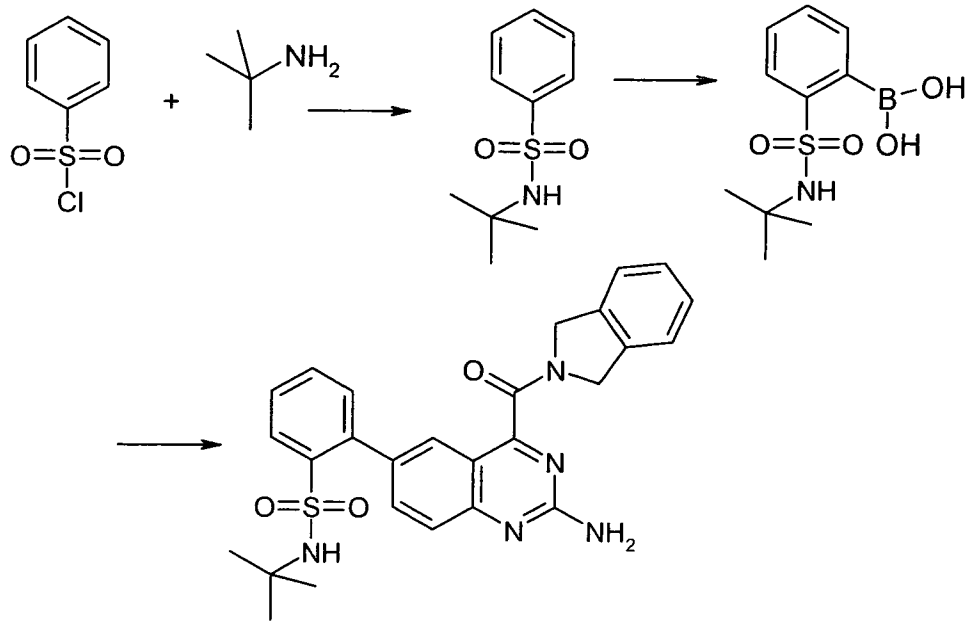
Zu einer Lösung von 640 mg 2-Brom-benzolsulfonylchlorid in 2.5 ml DCM werden unter Kühlung 450 µl N-Cyclopropyl-N-methylamin zugetropft. Anschließend wird 2 h bei 22°C gerührt, zweimal mit 5 ml 1N Natronlauge extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 670 mg (96%) 2-Brom-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid;
Retentionszeit HPLC: 2.70 min (Methode 2).

Stufe 2: "A65"



Zu einer Lösung von 220 mg {2-Amino-5-[(Z)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-propenyl]-6-vinyl-pyrimidin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon in 5 ml Ethanol unter Argon werden 153 mg 2-Brom-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid, 0.146 g Kaliumcarbonat, 9 µl Wasser und 43 mg [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloro-palladium(II) gegeben. Es wird für 30 min auf 120°C erhitzt. Anschließend wird heiß über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt, in 1 ml DMSO aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt.
Ausbeute: 61 mg (23%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid ("A65");
Retentionszeit LC-MS: 2.61 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.02 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.97 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 7.91 (d, J = 1.8, 1H), 7.77 (d, J = 8.7, 1H), 7.73 (dd, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.68 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.42 (d, J = 7.2, 1H), 7.40 (dd, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.1, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (tt, J = 3.6, 6.8, 1H), 0.46 – 0.34 (m, 2H), 0.34 – 0.26 (m, 2H).

Die Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema



Stufe 1: Herstellung von N-tert.-butyl-benzolsulfonamid

Die Synthese erfolgt analog der Herstellung von 2-Brom-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid; F. 77-78°C.

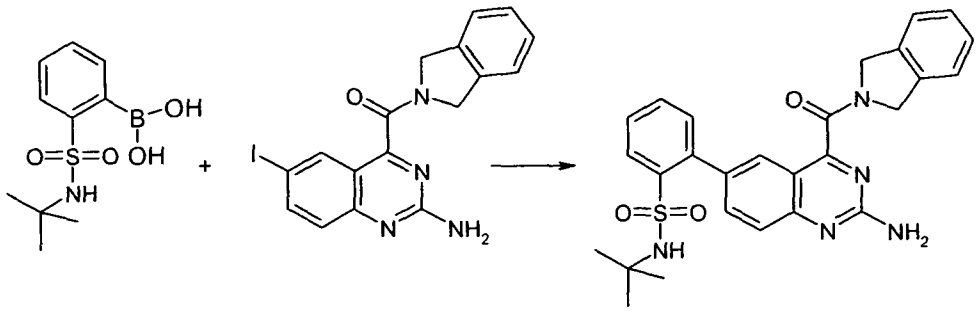
Stufe 2: 2-Boronsäure-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid

Zu einer Lösung von 4.29 g N-tert.-butyl-benzolsulfonamid in 25 ml THF unter Argon werden bei -5°C 27 ml n-Butyllithium (15%ige Lösung in n-Hexan) zugetropft. Es wird 1h bei 22°C gerührt, wieder auf -5°C abgekühlt und 2.8 g Trimethylborat langsam zugetropft. Es wird 3h bei 22°C gerührt bevor 100 ml wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugetropft wird. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase noch zweimal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtriert und zur Trockne im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 42% 2-Boronsäure-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid;

Retentionszeit HPLC: 2.42 min (Methode 2).

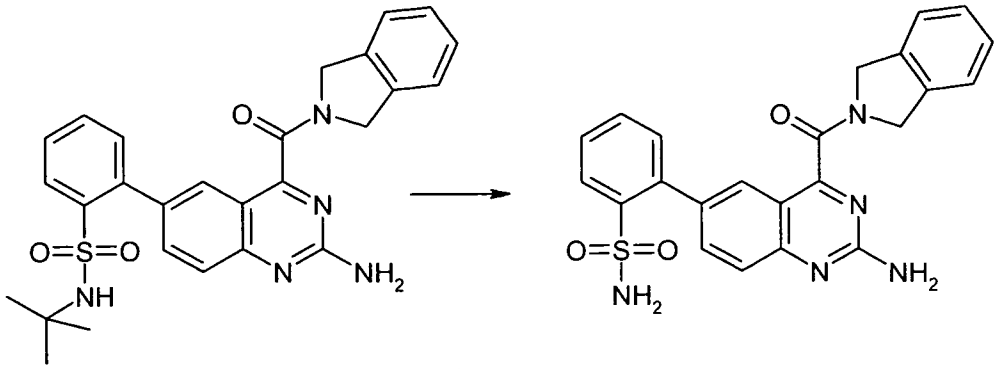
Stufe 3: 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-quinazolin-6-yl]-N-tert-butyl-benzenesulfonamid ("A1")



Zu einer Lösung von 2 g 2-Amino-6-iod-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin in 100 ml Ethanol unter Argon werden 1.6 g 2-Boronsäure-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid, 2.66 g Kaliumcarbonat, 86 µl Wasser und 196 mg [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloro-palladium(II) gegeben. Es wird für 16 h auf 120°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es wird heiß über Kieselgur filtriert und mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Kristallisation des Rückstandes aus 5 ml Acetonitril/Wasser liefert das Produkt.

Ausbeute: 2.3 g (95%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid ("A1");
Retentionszeit LC-MS: 2.04 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 /TFA) δ [ppm] 8.082 (dd, 1H), 8.032 (d, 1H), 7.985 (dd, 1H), 7.828 (d, 1H), 7.698 (t, 1H), 7.645 (t, 1H), 7.443-7.419 (m, 2H), 7.353-7.295 (m, 2H), 7.255 (d, 1H), 5.002 (s, 2H), 4.853 (s, 2H), 0.867 (s, 9H).

Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonamid ("A2")



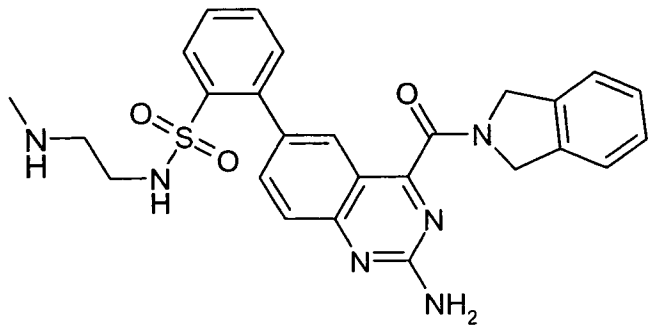
1 g 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid wird in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 16 h bei 22°C gerührt. Anschließend werden 10 ml n-Heptan dazugegeben und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.3 g (95%) 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]- benzolsulfonamid;

Retentionszeit LC-MS: 1.64 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.109-8.065 (m, 3H), 7.823 (d, 1H),7.638-7.562 (m, 2H), 7.400-7.368 (m, 2H), 7.326-7.261 (m, 2H), 7.214 (d, 1H), 5.002 (s, 2H), 4.846 (s, 2H).

Herstellung von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-methylamino-ethyl)-benzolsulfonamid ("A16")



Das Produkt wird analog der herstellung von "A64" durch Reaktion von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzol-sulfonylchlorid und (2-Amino-ethyl)-methyl-carbamoylsäure-tert.-butylester erhalten. Das entstandene (2-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonylamino}-ethyl)-methyl-carbamoyl-säure-tert.-butylester wird direkt mit 1 M HCl in Dioxan behandelt, wodurch die Schutzgruppe gespalten wird. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer Säulenchromatographie.
Ausbeute: 37%; Retentionszeit LC-MS: 1.42 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 1.0, 7.9, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.68 (dt, J = 3.8, 7.6, 1H), 7.63 (td, J = 1.2, 7.7, 1H), 7.42 (d, J = 7.4, 1H), 7.38 (d, J = 7.0, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.1, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.2, 2H), 2.86 (t, J = 6.3, 2H), 2.47 (s, 3H).

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

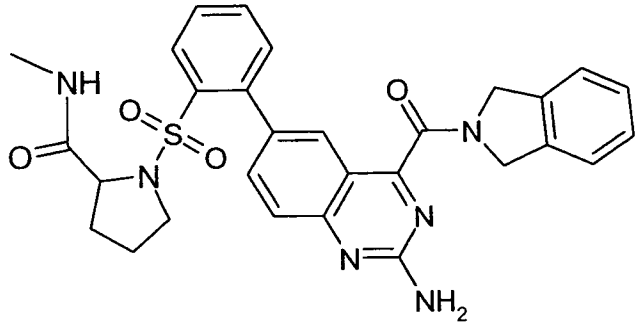
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-azetidin-3-yl-benzolsulfonamid ("A26");
Retentionszeit LC-MS: 1.43 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 1.1, 7.9, 1H), 7.84 (d, J = 8.4, 1H), 7.74 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.67 (td, J = 1.3, 7.8, 1H), 7.46 (dd, J = 1.2, 7.6, 1H), 7.44 (d, J = 7.2, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.0, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.08 – 3.94 (m, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 2H);

{2-Amino-6-[2-(3-amino-azetidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A29");
Retentionszeit LC-MS: 1.40 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.11 (d, J = 1.8, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 7.72 (td, J = 1.3, 7.6, 1H), 7.63 (td, J =

1.3, 7.8, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.1, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 2H);

{2-Amino-6-[2-(3-amino-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A33");
Retentionszeit LC-MS: 1.48 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.05 – 8.01 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 1.3, 7.9, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.72 (td, J = 1.4, 7.5, 1H), 7.65 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, J = 6.7, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 3H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 1H).

Herstellung von 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-methylamid ("A58")



Stufe 1: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester
Das Produkt wird analog "A64" durch Reaktion von 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonylchlorid und Pyrrolidine-2-carbonsäuremethylester erhalten;
Retentionszeit HPLC: 2.65 min (Methode 2).

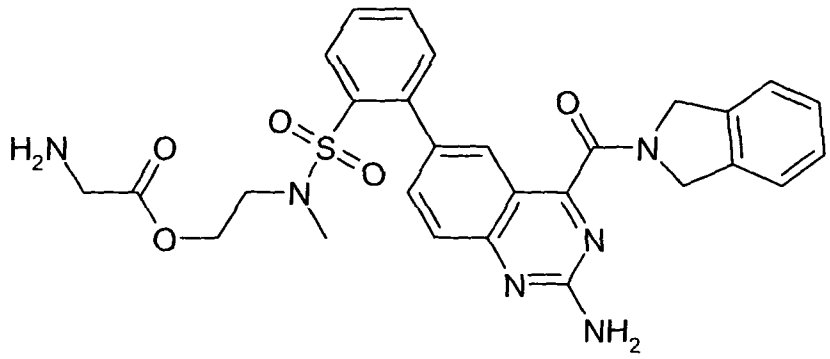
Stufe 2: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure
1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester aus Stufe 1 wird unter alkalischen Bedingungen zu 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure verseift; Retentionszeit HPLC: 2.45 min (Methode 2).

Stufe 3: 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-methylamid ("A58")
Zu einer Lösung von 100 mg 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure in 4 ml DMF werden 88.6 mg TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium tetrafluoroborat), 101 µl 4-Methylmorpholin und 184 µl Methylamin (2 M in THF) gegeben. Es wird 16 h bei 22°C gerührt und das Produkt direkt säulenchromatographisch isoliert.
Retentionszeit HPLC: 2.36 min (Methode 2);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.11 – 8.06 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 1.1, 7.9, 1H), 7.77 (d, J = 9.1, 1H), 7.67 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.59 (td, J = 1.3, 7.8, 1H), 7.38 (d, J = 7.1, 1H), 7.35 (dd, J = 1.1, 7.5, 1H), 7.28 (dt, J = 7.2, 14.7, 2H), 7.20 (d, J = 7.1, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 3.8, 8.4, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H).

Analog erhält man die Verbindung
1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid ("A61")
Retentionszeit HPLC: 2.32 min (Methode 2);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.11 – 8.06 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 1.1, 7.9, 1H), 7.77 (d, J = 9.1, 1H), 7.67 (td, J = 1.2, 7.5, 1H), 7.59 (td, J = 1.3, 7.8, 1H), 7.38 (d, J = 7.1, 1H), 7.35 (dd, J = 1.1, 7.5, 1H), 7.28 (dt, J = 7.2, 14.7, 2H), 7.20 (d, J = 7.1, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.74 (dd, J =

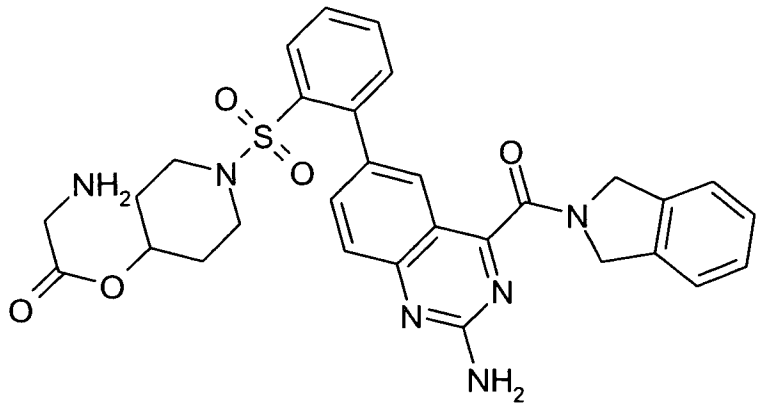
3.8, 8.4, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 1H).

Herstellung von Amino-essigsäure-2-({2-[2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-methyl-amino)-ethylester ("A15")



Zu einer Lösung von 80 mg 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-benzolsulfonamid in 1 ml THF werden 56 mg tert.-Butoxycarbonylamino-essigsäure, 33 mg N,N´-Dicyclohexylcarbodiimid und 2 mg Dimethylaminopyridin (DMAP) gegeben. Nach 120 min wird im Vakuum eingeengt, unter Kühlung in 1 ml DCM:TFA (1:1) aufgenommen und 30 min gerührt. Es wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, in 500 µl DMSO aufgenommen und an einer Umkehrphase säulenchromatographisch gereinigt.
Retentionszeit LC-MS: 1.49 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSOd_6) δ [ppm] 8.05 – 8.01 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 1.2, 7.9, 1H), 7.84 (d, J = 4.6, 1H), 7.74 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.67 (td, J = 1.4, 7.8, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 7.0, 14.0, 2H), 7.26 (d, J = 7.0, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.2, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.2, 2H).

Herstellung von Amino-essigsäure-1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-piperidin-4-yl-ester ("A10")

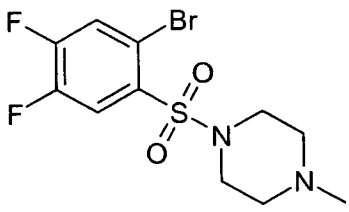


Retentionszeit LC-MS: 1.54 min (Methode 1);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ [ppm] 8.04 (dd, J = 1.9, 8.6, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.7, 1H), 7.75 (td, J = 1.3, 7.5, 1H), 7.68 (td, J = 1.4, 7.7, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.7, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.88 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 2H).

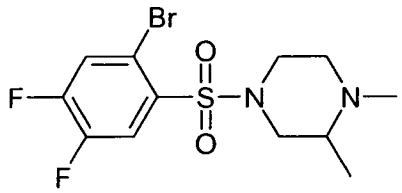
Analog der Herstellung von "A65", Stufe 1, erhält man die nachstehenden Verbindungen

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-4-methyl-piperazin



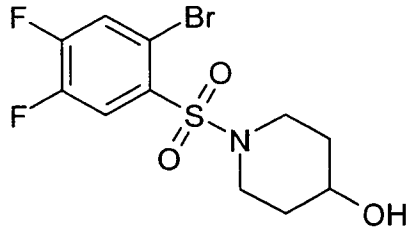
Retentionszeit HPLC: 1.35 min (Methode 1);

4-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-1,2-dimethyl-piperazin



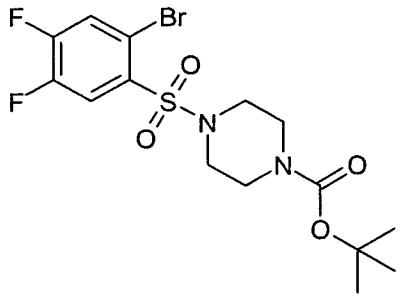
Retentionszeit HPLC: 1.41 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-piperidin-4-ol



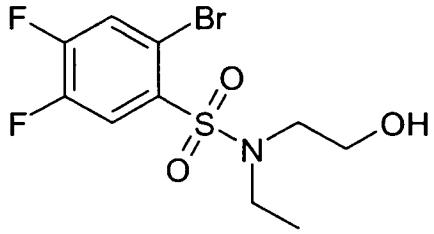
Retentionszeit HPLC: 1.89 min (Methode 1);

4-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester



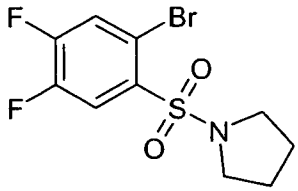
Retentionszeit HPLC: 2.24 min (Methode 1);

2-Brom-N-ethyl-4,5-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid



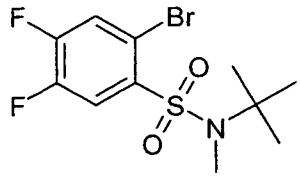
Retentionszeit HPLC: 1.95 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-pyrrolidin



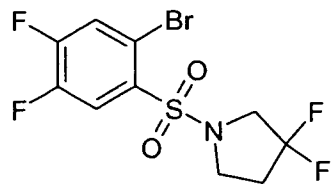
Retentionszeit HPLC: 2.28 min (Methode 1);

2-Brom-N-tert.-butyl-4,5-difluor-N-methyl-benzolsulfonamid



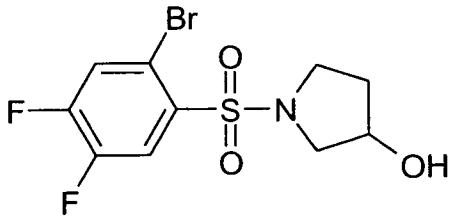
Retentionszeit HPLC: 2.49 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-3,3-difluor-pyrrolidin



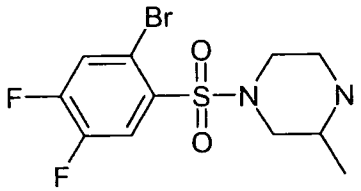
Retentionszeit HPLC: 2.33 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-3-ol



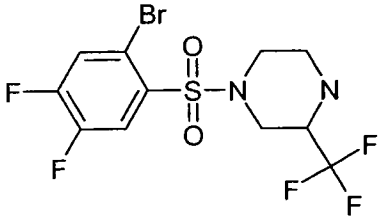
Retentionszeit HPLC: 1.83 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-3-methyl-piperazin



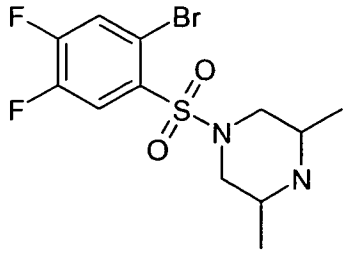
Retentionszeit HPLC: 1.34 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-3-trifluormethyl-piperazin



Retentionszeit HPLC: 2.17 min (Methode 1);

1-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-3,5-dimethyl-piperazin

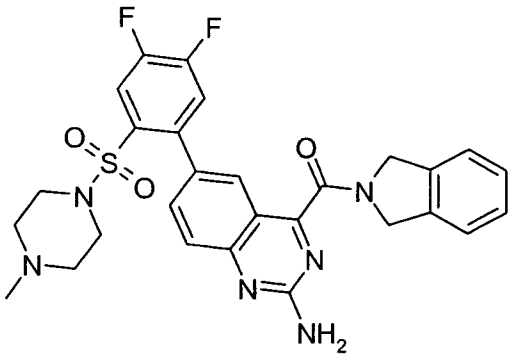


Retentionszeit HPLC: 1.44 min (Methode 1);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.09 (dd, J = 10.2, 8.1, 1H), 8.03 (dd, J = 9.6, 7.0, 1H), 3.90 (dt, J = 11.3, 5.6, 2H), 3.47 – 3.30 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 13.6, 11.6, 2H), 1.26 (d, J = 6.4, 6H).

Analog der Herstellung von "A65", Stufe 2, erhält man die nachstehenden Verbindungen

{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A91")

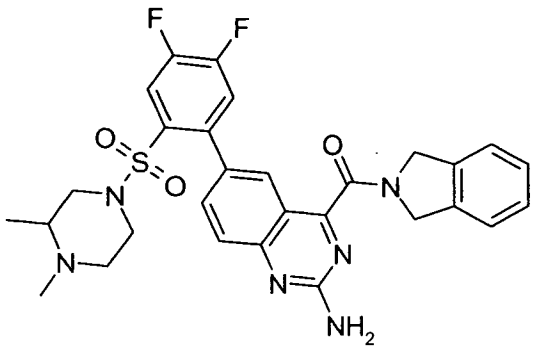


Retentionszeit HPLC: 1.68 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.10 (dd, J = 10.1, 7.9, 1H), 8.04 (d, J = 1.5, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 1.8, 1H), 7.80 (d, J = 8.6, 1H), 7.66 (dd, J = 10.5, 7.5, 1H), 7.45 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J

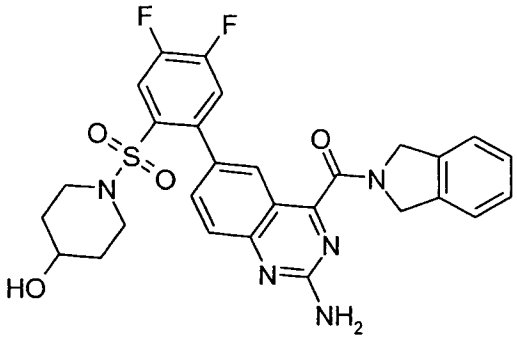
= 7.2, 1H), 5.03 (d, J = 18.0, 2H), 4.82 (d, J = 18.2, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.82 (s, 3H);

{2-Amino-6-[2-(3,4-dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A92")



Retentionszeit HPLC: 1.74 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.12 – 8.06 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.61 (dd, *J* = 10.4, 7.6, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.2, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.46 – 3.30 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.2, 3H);

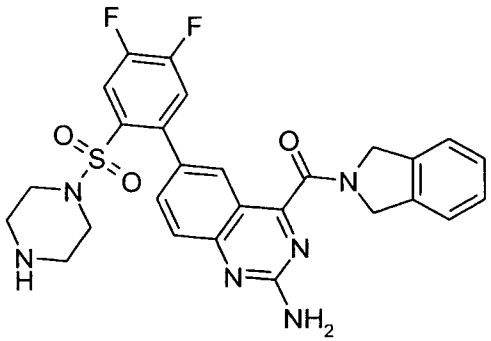
{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A93")



Retentionszeit HPLC: 1.97 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.03 (td, J = 4.6, 1.9, 2H), 7.99 (dd, J = 10.3, 7.9, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 10.6, 7.5, 1H), 7.44 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.3, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 2H);

{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A94")

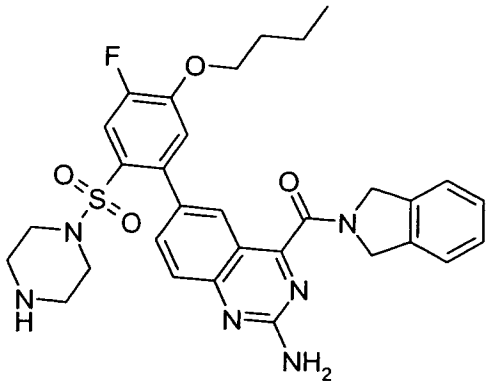


Die Verbindung wird aus der Reaktion zwischen 4-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester und [2-Amino-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinazolin-4-yl]-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon mit anschließender Boc-Spaltung durch Behandeln mit Säure erhalten;

Retentionszeit HPLC: 1.71 min (Methode 1);

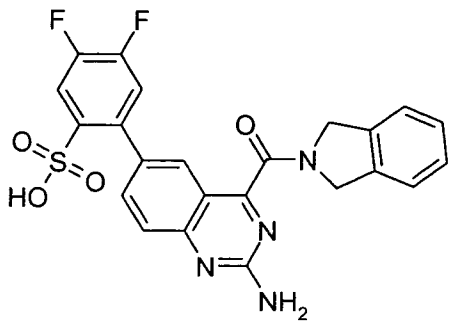
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.09 (dd, J = 10.3, 7.9, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8, 1H), 7.64 (dd, J = 10.5, 7.6, 1H), 7.45 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.2, 1H), 5.04 (d, J = 20.5, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.06 (m, 8H);

{2-Amino-6-[5-butoxy-4-fluor-2-(piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A95")



Die Verbindung wird aus der Reaktion zwischen 4-(2-Brom-4,5-difluor-benzolsulfonyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.-butylester und [2-Amino-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinazolin-4-yl]-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon in Butanol mit anschließender Boc-Spaltung durch Behandeln mit Säure erhalten;
Retentionszeit HPLC: 1.94 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 9.7, 6.1, 2H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2, 1H), 7.19 (d, J = 8.1, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.4, 2H), 3.06 (d, J = 18.2, 8H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4, 3H);

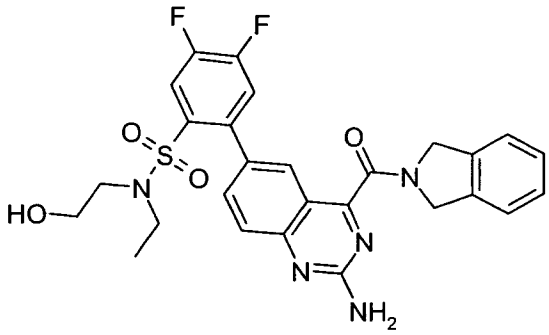
<u>2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluor-benzolsulfonsäure ("A96")</u>



Retentionszeit HPLC: 1.68 min (Methode 1);

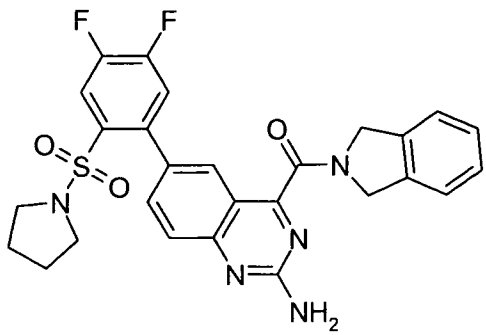
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.39 (d, J = 1.8, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 1.9, 1H), 7.88 (dd, J = 11.1, 8.5, 1H), 7.78 (d, J = 8.8, 1H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.3, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.86 (s, 2H);

2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid ("A97")



Retentionszeit HPLC: 2.01 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.08 – 8.04 (m, 2H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.3, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.1, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.1, 3H);

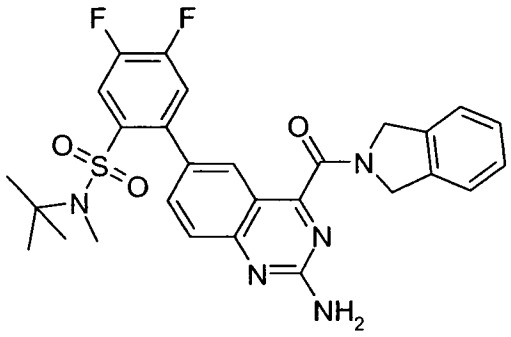
{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A98")



Retentionszeit HPLC: 2.26 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.05 (dd, J = 4.4, 2.6, 2H), 7.98 (dd, J = 10.2, 8.0, 1H), 7.82 (d, J = 8.3, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.3, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.85 (t, J = 6.5, 4H), 1.62 (t, J = 6.5, 4H);

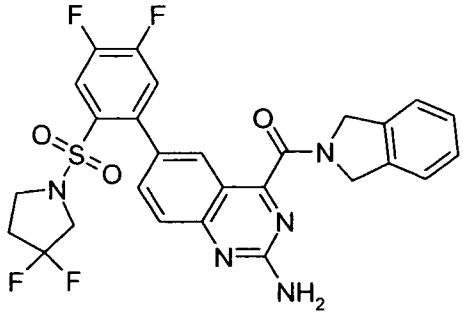
2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-difluor-N-methyl-benzolsulfonamid ("A99")



Retentionszeit HPLC: 2.38 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 10.4, 8.0, 1H), 7.87 (d, J = 9.4, 1H), 7.51 (dd, J = 10.3, 7.5, 1H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.32 (dd, J = 17.0, 7.8, 2H), 7.24 (d, J = 7.3, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.09 (s, 9H);

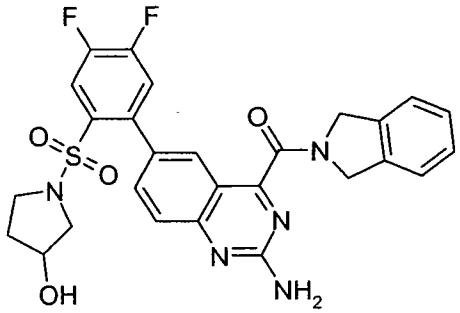
{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-sulfonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A100")



Retentionszeit HPLC: 2.3 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 10.2, 2.8, 2H), 7.79 (d, J = 8.6, 1H), 7.53 (dd, J = 10.2, 7.6, 1H), 7.38 (d, J = 7.2, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.3, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.30 (t, J = 12.6, 2H), 3.08 (t, J = 7.3, 2H), 2.20 (tt, J = 14.1, 7.2, 2H);

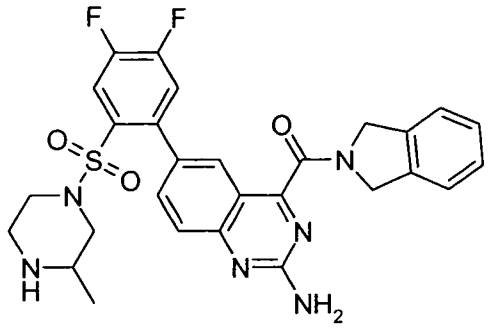
{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A101")



Retentionszeit HPLC: 1.97 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.07 (s, 3H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 10.6, 7.5, 1H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.3, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.09 (dd, J = 16.2, 9.3, 1H), 2.99 (ddd, J = 24.6, 14.7, 6.5, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H);

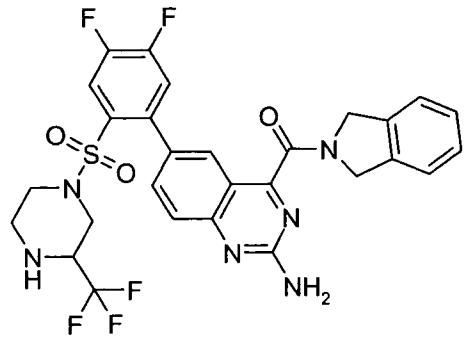
{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(3-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-quinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A102")



Retentionszeit HPLC: 1.68 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.10 – 8.06 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 8.7, 1.9, 1H), 7.84 (d, J = 8.6, 1H), 7.61 (dd, J = 10.5, 7.5, 1H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.33 (d, J = 13.0, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 2.91 (td, J = 12.4, 2.8, 1H), 2.83 (t, J = 11.5, 1H), 2.66 (dd, J = 13.4, 10.6, 1H), 1.14 (d, J = 6.4, 3H);

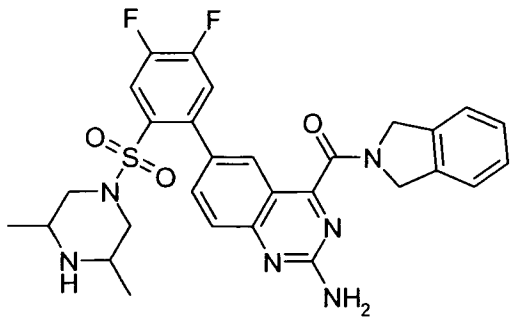
{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(3-trifluormethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A103")



Retentionszeit HPLC: 2.23 min (Methode 1);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.18 – 8.09 (m, 3H), 8.06 (d, J = 8.6, 1H), 7.85 (d, J = 8.6, 1H), 7.59 (t, J = 8.8, 1H), 7.44 (d, J = 7.3, 1H), 7.34 (dt, J = 15.0, 7.3, 2H), 7.26 (d, J = 7.3, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.59 (d, J = 12.1, 1H), 3.33 (d, J = 10.8, 2H), 3.17 – 3.01 (m, 2H), 2.97 (t, J = 11.5, 1H);

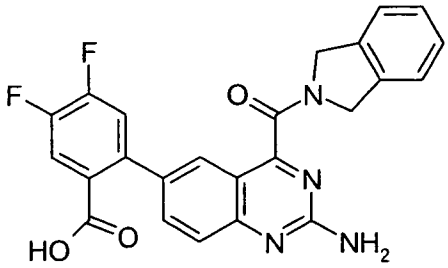
{2-Amino-6-[2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon ("A104")



Retentionszeit HPLC: 1.74 min (Methode 1);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.09 (t, J = 7.6, 1H), 8.05 (d, J = 1.5, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.8, 1H), 7.80 (d, J = 8.6, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.39 (d, J = 12.5, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.24 – 0.99 (m, 6H);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (dd, J = 10.5, 8.1, 1H), 7.74 (d, J = 1.8, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.0, 1H), 7.62 (dd, J = 10.8, 7.7, 1H), 7.52 (d, J = 8.6, 1H), 7.42 (d, J = 7.3, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 (t, J = 6.0, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.95 (d, J = 9.7, 2H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 1.74 (t, J = 11.1, 2H), 0.69 (d, J = 6.2, 6H).

Analog der Herstellung von "A69", Stufe 2, erhält man die nachstehende Verbindung

2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluor-benzoesäure ("A105")



Die Verbindung wird aus der Reaktion zwischen 2-Brom-4,5-difluor-benzoesäure-ethylester und [2-Amino-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chinazolin-4-yl]-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon mit anschließender Verseifung des Ethylesters erhalten;
Retentionszeit HPLC: 1.98 min (Methode 2);
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/TFA-d_1) δ [ppm] 8.06 (d, J = 1.8, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.0, 1H), 7.94 (dd, J = 10.9, 8.2, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 3.9, 1H), 7.52 (dd, J = 11.0, 7.7, 1H), 7.45 (d, J = 7.2, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.5, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.87 (s, 2H).

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

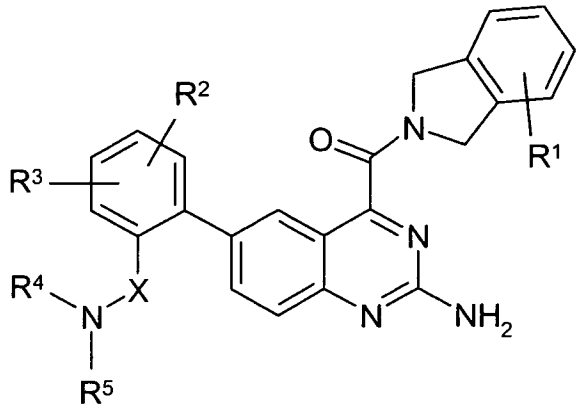
2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



I

worin

R^1 H, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$, Hal oder A,

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$, Hal, OH oder OA,

R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, A, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$ oder $(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_pNH_2$,

R^4 und R^5 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituierten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der weitere 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann, und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann,

X CO oder SO_2,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCN$, SA, SOA, SO_2A, NO_2, C≡CH, $(CH_2)_nCOOH$, CHO, $(CH_2)_nCOOA$, $CONH_2$, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A,

$(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nNHSO_2A$, $SO_2NH(CH_2)_nNH_2$, SO_2NH_2, SO_2NHA, SO_2NAA', $CONH(CH_2)_nCOOA$, $CONH(CH_2)_nCOOH$, $NHCO(CH_2)_nCOOA$, $NHCO(CH_2)_nCOOH$, $CONH(CH_2)_nNH_2$, $CONH(CH_2)_nNHA$, $CONH(CH_2)_nNAA'$, $CONH(CH_2)_nCN$ und/oder $(CH_2)_nCH(NH_2)COOH$, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Phenyl, SH, $S(O)_mA$, Hal, NO_2, CN, COA, COOA, COOBenzyl, $CONH_2$, CONHA, CONAA', SO_2NH_2, NH_2, NHA, NAA', NHCOA, $NHSO_2A$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, S, SO, SO_2, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

p 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl,

Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,

Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

R^4 und R^5 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azetidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl oder Pyrimidinyl,
und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

R^1 H, Hal oder A,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH oder OA,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

R^1	H, Hal oder A,
R^2, R^3	jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH oder OA,
R^4, R^5	jeweils unabhängig voneinander H, A, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$ oder $(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_pNH_2$,
R^4 und R^5	zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, NHCOA, NA'COA, $CONH_2$, CONHA, CONAA', $OC(=O)(CH_2)_pNH_2$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azetidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl oder Pyrimidinyl, und worin auch ein N-Atom oxidiert sein kann,
X	CO oder SO_2,
Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,
Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,
A, A'	jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

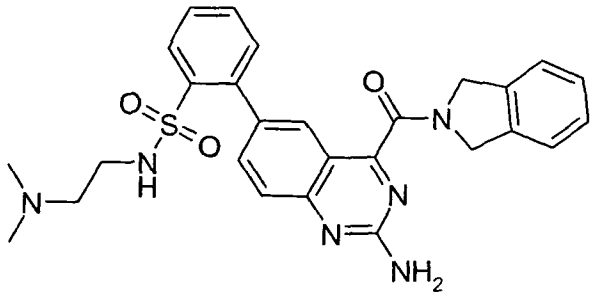
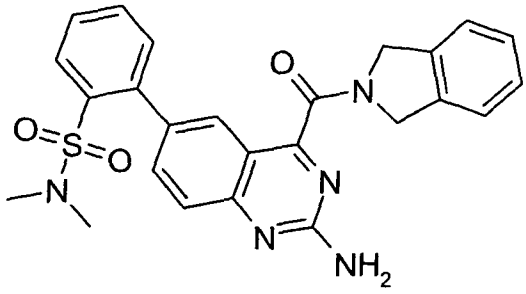
n 0, 1, 2, 3 oder 4,

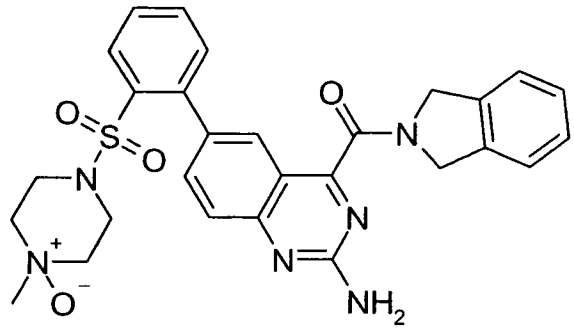
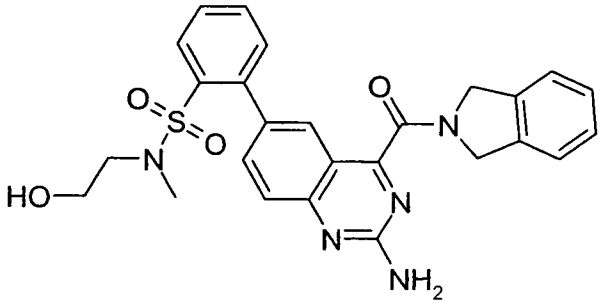
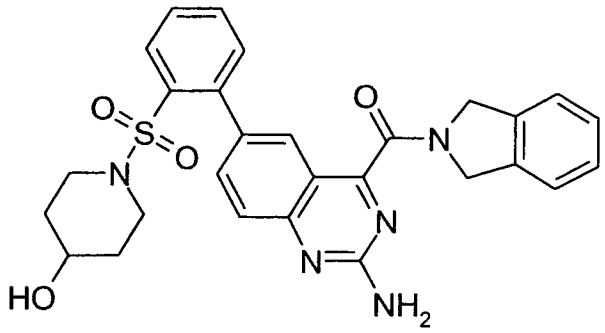
p 1, 2, 3 oder 4,

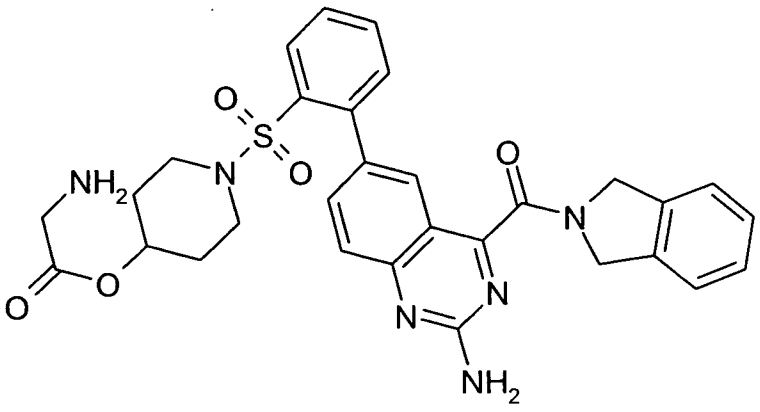
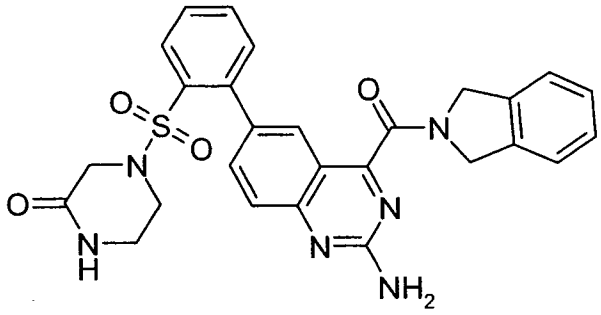
bedeuten,

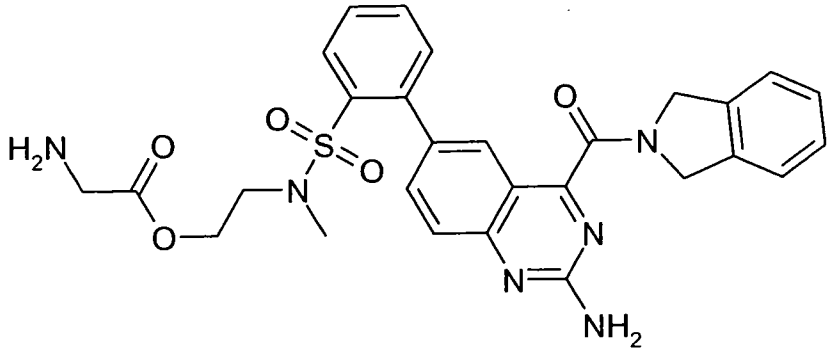
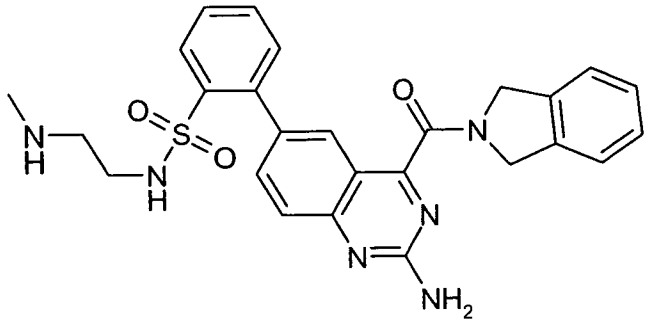
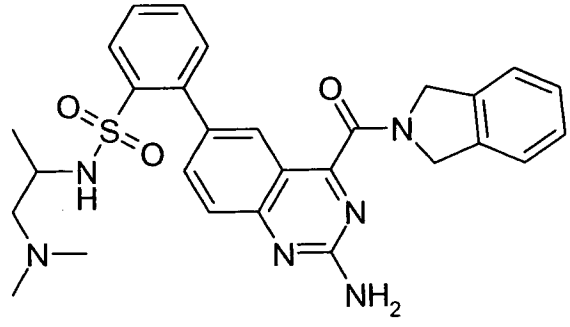
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

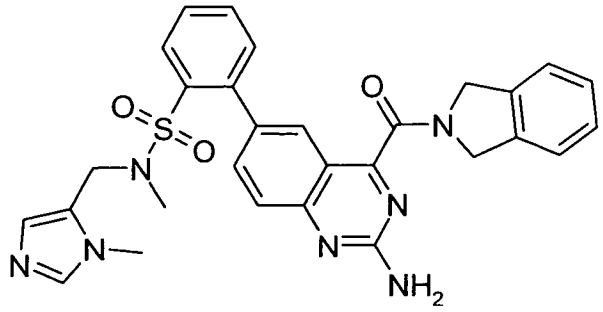
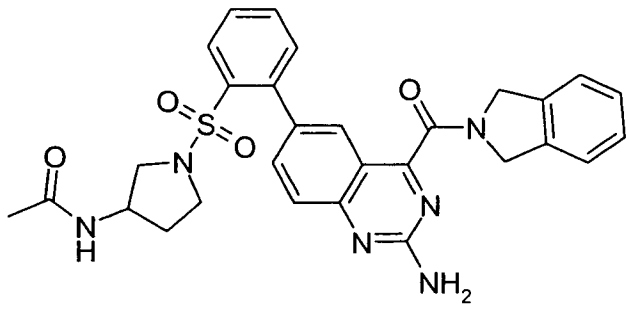
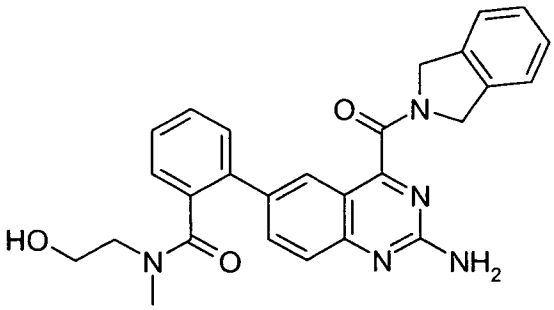
10. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

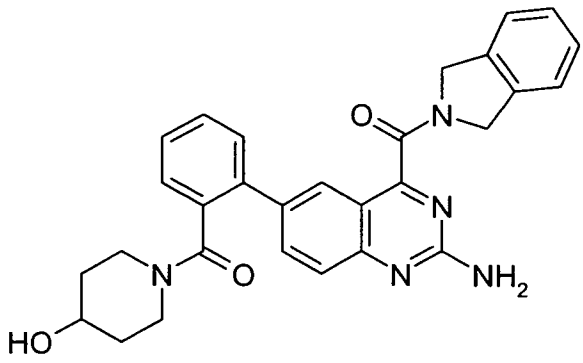
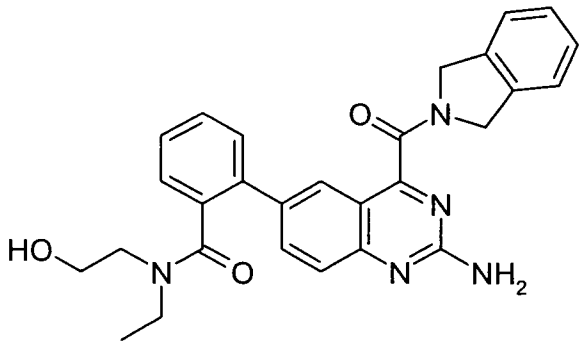
Verbindung Nr.	Struktur und/oder Name
"A1"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid
"A2"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonamid
"A3"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonamid
"A4"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-dimethyl-benzolsulfonamid
"A5"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-

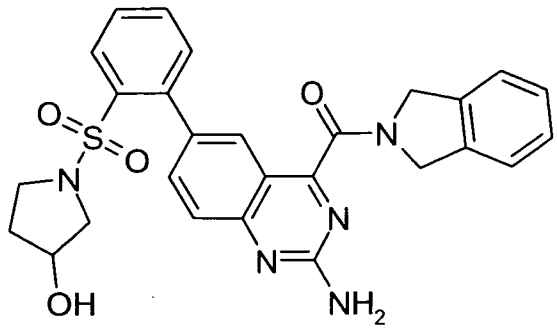
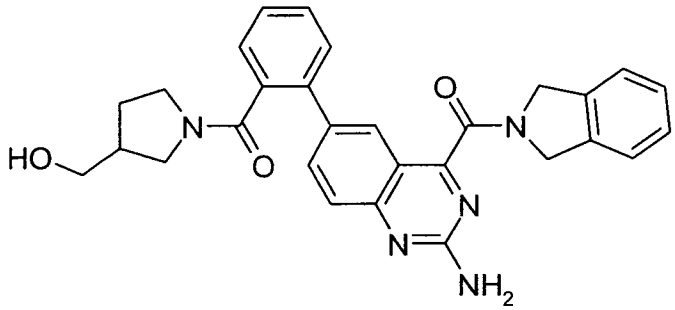
	6-yl]-N-ethyl-benzolsulfonamid
"A6"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-methyl-benzolsulfonamid
"A7"	 {2-Amino-6-[2-(4-methyl-4-oxy-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A8"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-benzolsulfonamid
"A9"	 {2-Amino-6-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon

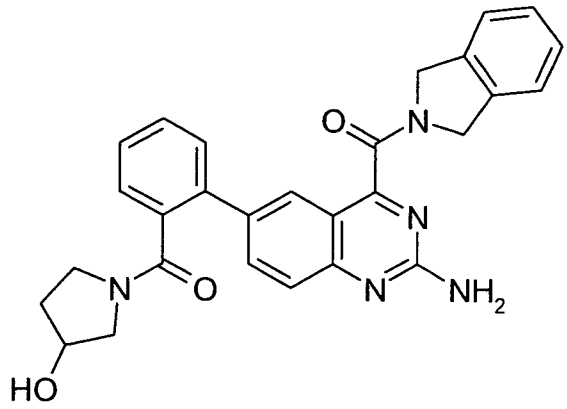
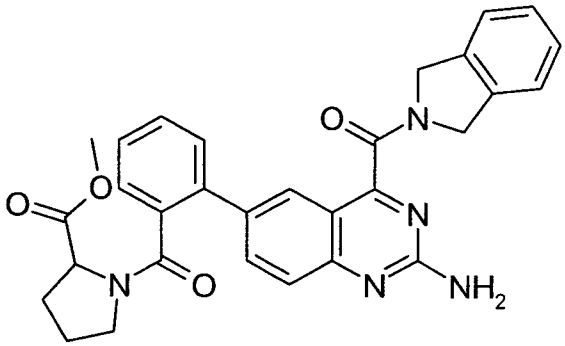
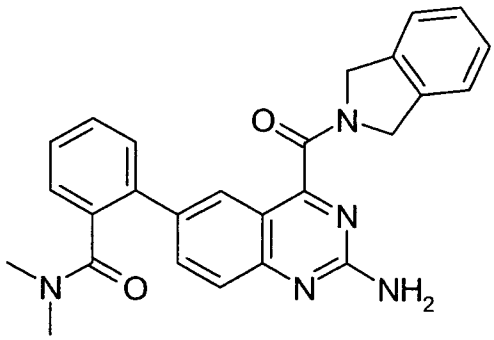
"A10"	 Amino-essigsäure-1-{2-[2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-piperidin-4-yl-ester
"A11"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid
"A12"	 4-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-piperazin-2-on
"A13"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-methyl-N-(2-methylamino-ethyl)-benzolsulfonamid
"A14"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-amino-ethyl)-benzolsulfonamid

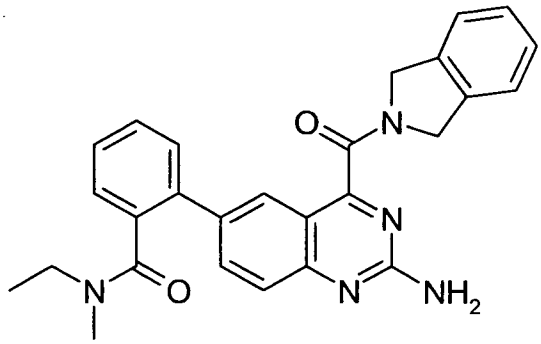
"A15"	 Amino-essigsäure-2-({2-[2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-methyl-amino)-ethylester
"A16"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-methylamino-ethyl)-benzolsulfonamid
"A17"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-benzolsulfonamid

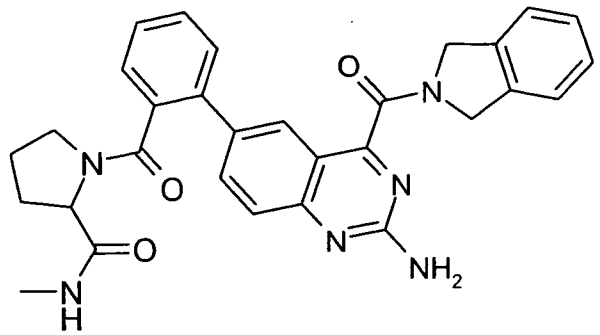
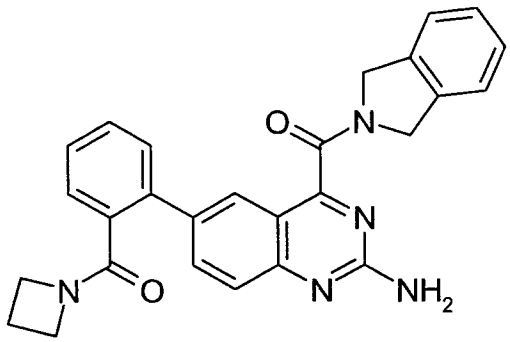
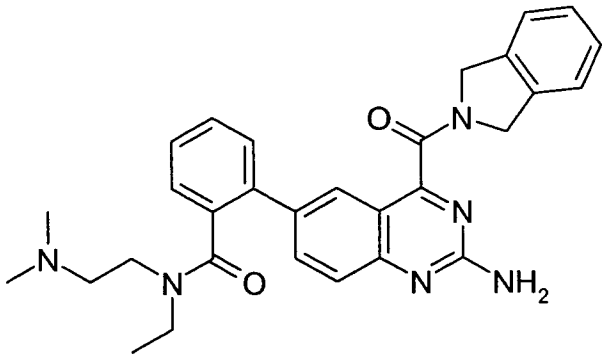
"A18"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-methyl-N-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzolsulfonamid
"A19"	{2-Amino-6-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A20"	 N-(1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid
"A21"	{2-Amino-6-[2-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A22"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-benzamid

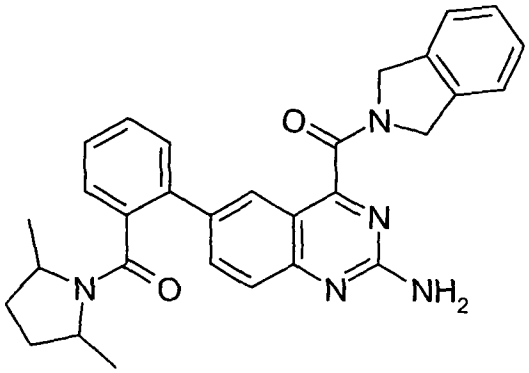
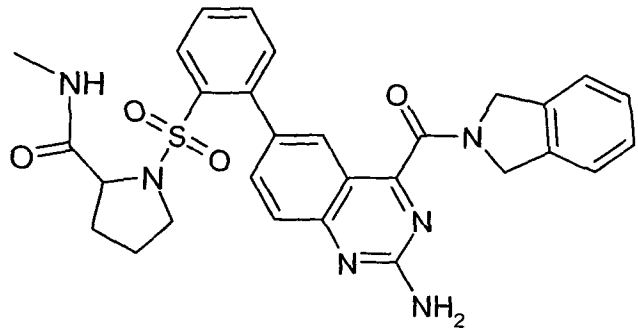
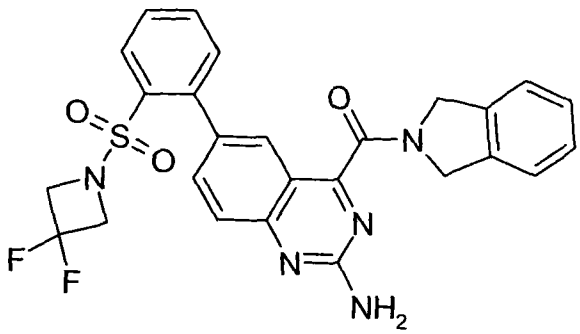
"A23"	 {2-Amino-6-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A24"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid
"A25"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid
"A26"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-azetidin-3-yl-benzolsulfonamid
"A27"	{2-Amino-6-[2-(imidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A28"	{2-Amino-6-[2-(2-methyl-imidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A29"	{2-Amino-6-[2-(3-amino-azetidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A30"	{2-Amino-6-[2-(4-methyl-imidazol-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon

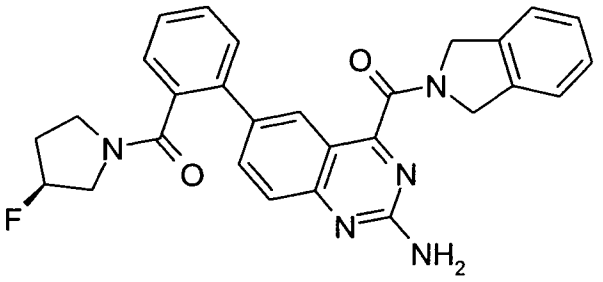
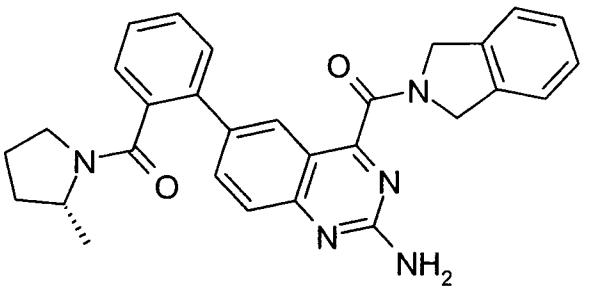
"A31"	 {2-Amino-6-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A32"	{2-Amino-6-[2-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A33"	{2-Amino-6-[2-(3-amino-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A34"	{2-Amino-6-[2-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A35"	 {2-Amino-6-[2-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon

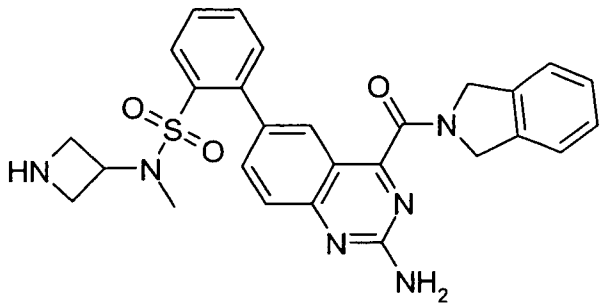
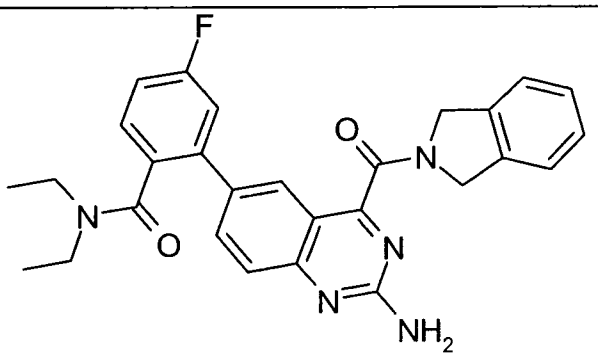
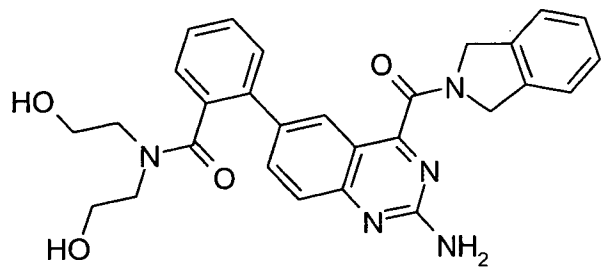
"A36"	 {2-Amino-6-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A37"	 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-methylester
"A38"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-dimethyl-benzamid

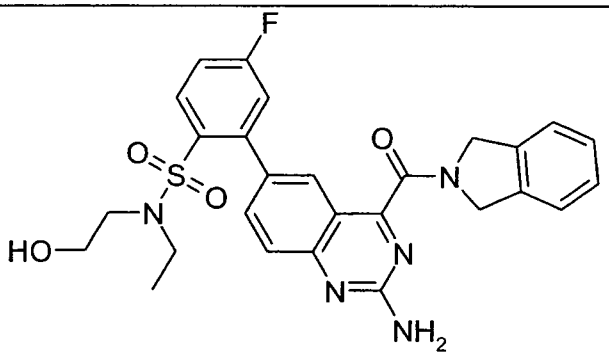
"A39"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-N-methyl-benzamid
"A40"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-benzamid
"A41"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-benzamid
"A42"	{2-Amino-6-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A43"	{2-Amino-6-[2-(3-amino-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A44"	1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure
"A45"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-benzolsulfonamid
"A46"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclobutyl-benzamid
"A47"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-benzamid
"A48"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-benzamid
"A49"	{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon

"A50"	 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzoyl}-pyrrolidin-2-methylamid
"A51"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclobutyl-benzolsulfonamid
"A52"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-benzolsulfonamid
"A53"	{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A54"	 {2-Amino-6-[2-(azetidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A55"	

	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid
"A56"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-N-methyl-benzamid
"A57"	 {2-Amino-6-[2-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A58"	 1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-methylamid
"A59"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-N-methyl-benzolsulfonamid
"A60"	

	{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A61"	1-{2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid
"A62"	 {2-Amino-6-[2-((S)-3-fluor-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A63"	 {2-Amino-6-[2-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A64"	{2-Amino-6-[2-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A65"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-cyclopropyl-N-methyl-benzolsulfonamid
"A66"	{2-Amino-6-[2-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A67"	{2-Amino-6-[2-((S)-3-fluor-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon

"A68"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-azetidin-3-yl-N-methyl-benzolsulfonamid
"A69"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-difluor-benzamid
"A70"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4-fluor-benzamid
"A71"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-5-fluor-benzamid
"A72"	{2-Amino-6-[2-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A73"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-bis-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid
"A74"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-

	6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-benzamid
"A75"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid
"A76"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-4,5-difluor-benzamid
"A77"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-N-methyl-benzamid
"A78"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A79"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(2-methyl-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A80"	{2-Amino-6-[2-(azetidin-1-carbonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A81"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-difluor-benzamid
"A82"	 2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4-fluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid
"A83"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-5-fluor-benzamid
"A84"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-dimethoxy-benzamid
"A85"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-

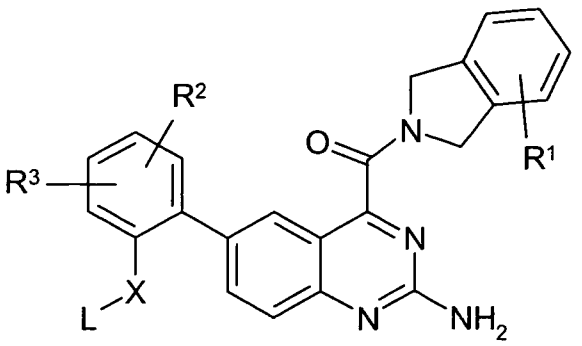
	6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-dimethoxy-benzamid
"A86"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-ethyl-benzamid
"A87"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N,N-diethyl-benzamid
"A88"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N,N-diethyl-4,5-dimethoxy-benzamid
"A89"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert-butyl-4-chlor-benzamid
"A90"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4-chlor-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamid
"A91"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A92"	{2-Amino-6-[2-(3,4-dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A93"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A94"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A95"	{2-Amino-6-[5-butoxy-4-fluor-2-(piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A96"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluor-benzolsulfonsäure
"A97"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-ethyl-4,5-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid
"A98"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-

	chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A99"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-N-tert.-butyl-4,5-difluor-N-methyl-benzolsulfonamid
"A100"	{2-Amino-6-[2-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-sulfonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A101"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A102"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(3-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-quinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A103"	{2-Amino-6-[4,5-difluor-2-(3-trifluormethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A104"	{2-Amino-6-[2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-4,5-difluor-phenyl]-chinazolin-4-yl}-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanon
"A105"	2-[2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-chinazolin-6-yl]-4,5-difluor-benzoesäure

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-10 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin

R^1, R^2, R^3 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

NHR^4R^5 **III**

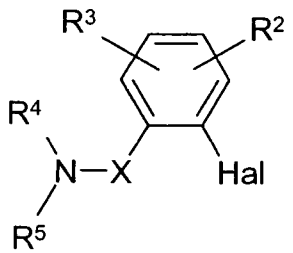
worin

R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

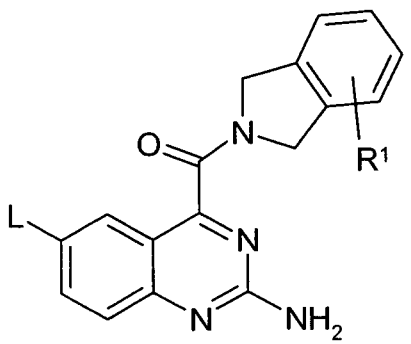
b) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin X, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und Hal Brom oder Iod bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel V



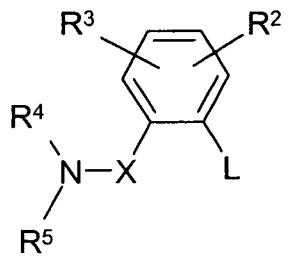
V

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

umsetzt,

oder

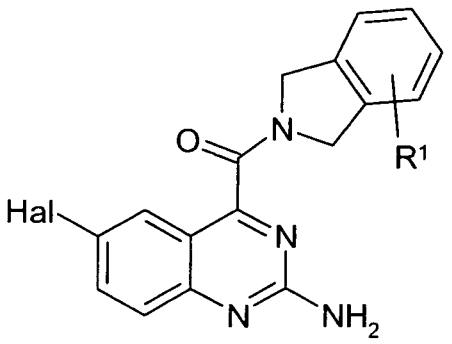
c) eine Verbindung der Formel VI



VI

worin X, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L einen Boronsäure- oder Boronsäureesterrest bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VII



VII

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und Hal Brom oder Iod bedeutet bedeutet,

umsetzt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1-10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

13. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-10, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt.

14. Verwendung nach Anspruch 13 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-10, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Tumorerkrankungen, viralen Erkrankungen, zur Immunsuppression bei Transplantationen, entzündungsbedingten Erkrankungen, Zystische Fibrose, Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese, infektiösen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Ischämie, fibrogenetischen Erkrankungen,
zur Förderung der Nervenregeneration,
zur Hemmung des Wachstums von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen,
zum Schutz normaler Zellen gegen Toxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist,
zur Behandlung von Krankheiten, wobei Proteinfehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei den Tumorerkrankungen um Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, osteogenem Sarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosarkom, Lymphangiosarkom, Lymphangioendotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Tumor, Leiosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Pankreaskrebs, Brustkrebs, Ovarkrebs, Prostatakrebs, Plattenzellkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papillarkarzinom, Papillaradenokarzinomen, Cystadenokarzinomen, Knochenmarkkarzinom, bronchogenem Karzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Chorionkarzinom, Seminom, embryonalem Karzinom, Wilms-Tumor, Cervix-Krebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Epithelkarzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom,

akustischem Neurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom, Retinoblastom, Leukämie, Lymphom, multiplem Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie und Schwere-Kettenerkrankung handelt.

16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei das virale Pathogen der viralen Erkrankungen ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hepatitis Typ A, Hepatitis Typ B, Hepatitis Typ C, Influenza, Varicella, Adenovirus, Herpes-Simplex Typ I (HSV-I), Herpes Simplex Typ II (HSV-II), Rinderpest, Rhinovirus, Echovirus, Rotavirus, respiratorischem Synzytialvirus (RSV), Papillomvirus, Papovavirus, Cytomegalievirus, Echinovirus, Arbovirus, Huntavirus, Coxsackievirus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, Poliovirus, menschliches Immunschwächevirus Typ I (HIV-I) und menschliches Immunschwächevirus Typ II (HIV-II).

17. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei den entzündungsbedingten Erkrankungen um Rheumatoide Arthritis, Sepsis, Asthma, Multiple Sklerose, Typ 1 Diabetes, Lupus Erythematodes, Psoriasis und Inflammatory Bowel Disease handelt.

18. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei den Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese um diabetische Retinopathie, Hämangiome, Endometriose und Tumorangiogenese handelt.

19. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei den fibrogenetischen Erkrankungen um Sklerodermie, Polymyositis, systemischer Lupus, Leberzirrhose, Keloidbildung, interstitielle Nephritis und pulmonare Fibrose handelt.

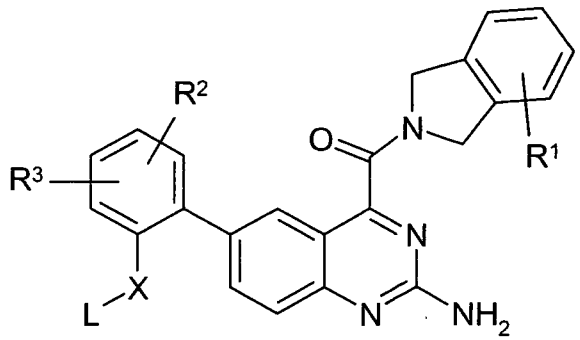
20. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei den Krankheiten, bei denen Proteinfehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist, um

Skrapie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Huntington oder Alzheimer handelt.

21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1-10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

22. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß Anspruch 1-10 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

23. Verbindungen der Formel II



II

worin

R^1	H, Hal oder A,
R^2, R^3	jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH oder OA,
X	CO oder SO_2,
A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-2 nicht-benachbarte CH_2-Gruppen durch O, NH,

NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

L F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe,

bedeuten,

sowie deren Salze.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/008061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/12 C07D403/14

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, 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.
A	WO 2006/050457 A (CONFORMA THERAPEUTICS CORP [US]; CASTRO JANUARIO E [US]; KIPPS THOMAS) 11 May 2006 (2006-05-11) examples	1-23
A	GB 2 449 293 A (EVOTEC [GB]; EVOTEC AG [DE]; DAC S R L [IT]) 19 November 2008 (2008-11-19) examples	1-23
P,A	WO 2009/010139 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; SIRRENBERG CHRI) 22 January 2009 (2009-01-22) examples	1-23

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 Januar 2010	21/01/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Menegaki, Fotini

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/008061

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/122631 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D) 23 November 2006 (2006-11-23) examples ----	1-23
A	WO 2006/113498 A (CHIRON CORP [US]; MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; GAO ZHENHAI [US]; LEVINE) 26 October 2006 (2006-10-26) examples ----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/008061

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006050457 A	11-05-2006	AU 2005302000 A1	11-05-2006
		BR PI0517268 A	07-10-2008
		CA 2584266 A1	11-05-2006
		CN 101072504 A	14-11-2007
		EP 1814392 A2	08-08-2007
		JP 2008519031 T	05-06-2008
		KR 20070085677 A	27-08-2007
		US 2008280878 A1	13-11-2008
GB 2449293 A	19-11-2008	AU 2008252380 A1	27-11-2008
		WO 2008142720 A2	27-11-2008
WO 2009010139 A	22-01-2009	AR 067506 A1	14-10-2009
		DE 102007032739 A1	15-01-2009
WO 2006122631 A	23-11-2006	AR 054047 A1	30-05-2007
		AU 2006246744 A1	23-11-2006
		CA 2608766 A1	23-11-2006
		CN 101180278 A	14-05-2008
		DE 102005022977 A1	07-12-2006
		EP 1881965 A1	30-01-2008
		JP 2008540587 T	20-11-2008
		KR 20080016651 A	21-02-2008
		US 2008214586 A1	04-09-2008
		ZA 200710966 A	31-12-2008
WO 2006113498 A	26-10-2006	AU 2006236557 A1	26-10-2006
		CA 2604942 A1	26-10-2006
		CN 101198596 A	11-06-2008
		EP 1885701 A2	13-02-2008
		JP 2008536867 T	11-09-2008
		KR 20080006614 A	16-01-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/008061

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D403/12 C07D403/14

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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/050457 A (CONFORMA THERAPEUTICS CORP [US]; CASTRO JANUARIO E [US]; KIPPS THOMAS) 11. Mai 2006 (2006-05-11) Beispiele	1-23
A	GB 2 449 293 A (EVOTEC [GB]; EVOTEC AG [DE]; DAC S R L [IT]) 19. November 2008 (2008-11-19) Beispiele	1-23
P,A	WO 2009/010139 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; SIRRENBERG CHRI) 22. Januar 2009 (2009-01-22) Beispiele	1-23

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Januar 2010	21/01/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Menegaki, Fotini

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/008061

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/122631 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; WOLF MICHAEL [D) 23. November 2006 (2006-11-23) Beispiele ----	1-23
A	WO 2006/113498 A (CHIRON CORP [US]; MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; GAO ZHENHAI [US]; LEVINE) 26. Oktober 2006 (2006-10-26) Beispiele ----	1-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/008061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006050457 A	11-05-2006	AU 2005302000 A1	11-05-2006
		BR PI0517268 A	07-10-2008
		CA 2584266 A1	11-05-2006
		CN 101072504 A	14-11-2007
		EP 1814392 A2	08-08-2007
		JP 2008519031 T	05-06-2008
		KR 20070085677 A	27-08-2007
		US 2008280878 A1	13-11-2008
GB 2449293 A	19-11-2008	AU 2008252380 A1	27-11-2008
		WO 2008142720 A2	27-11-2008
WO 2009010139 A	22-01-2009	AR 067506 A1	14-10-2009
		DE 102007032739 A1	15-01-2009
WO 2006122631 A	23-11-2006	AR 054047 A1	30-05-2007
		AU 2006246744 A1	23-11-2006
		CA 2608766 A1	23-11-2006
		CN 101180278 A	14-05-2008
		DE 102005022977 A1	07-12-2006
		EP 1881965 A1	30-01-2008
		JP 2008540587 T	20-11-2008
		KR 20080016651 A	21-02-2008
		US 2008214586 A1	04-09-2008
		ZA 200710966 A	31-12-2008
WO 2006113498 A	26-10-2006	AU 2006236557 A1	26-10-2006
		CA 2604942 A1	26-10-2006
		CN 101198596 A	11-06-2008
		EP 1885701 A2	13-02-2008
		JP 2008536867 T	11-09-2008
		KR 20080006614 A	16-01-2008