

**(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
20. November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/094921 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷:** **A61K 31/517**, 31/47, 31/519, A61P 13/08
- (21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP03/04606
- (22) Internationales Anmeldedatum:** 2. Mai 2003 (02.05.2003)
- (25) Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:**
102 21 018.7 11. Mai 2002 (11.05.2002) DE
- (71) Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und**
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SINGER, Thomas** [DE/DE]; Blumenacker 25, 79594 Inzlingen (DE). **COLBATZKY, Florian** [DE/DE]; Beim Wiesental 16, 88441 Stafflange (DE). **PLATZ, Stefan** [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 5, 88444 Ummendorf (DE).



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

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

Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: UTILIZATION OF INHIBITORS OF EGFR-MEDIATED SIGNAL TRANSDUCTION FOR THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)/PROSTATIC HYPERTROPHY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON HEMMERN DER EGFR-VERMITTELTE SIGNALTRANSDUKTION ZUR BEHANDLUNG VON GUTARTIGER PROSTATAHYPERPLASIE (BPH)/PROSTATAHYPERTROPHIE

WO 03/094921 A2

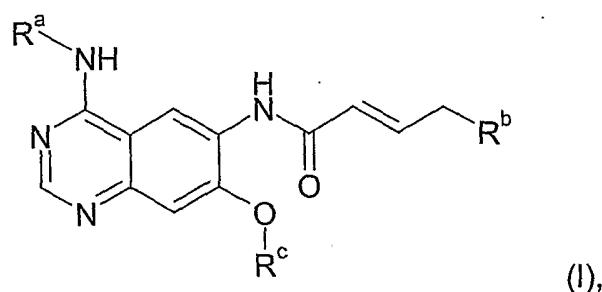
(57) Abstract: The invention relates to the utilization of given EGF-receptor antagonists for the production of a medicament to prevent and/or treat benign prostatic hyperplasia and/or prostatic hypertrophy, to a method for the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia/prostatic hypertrophy involving the administration of an EGF-receptor antagonist of groups (A), (B) or (C), optionally in combination with known compounds for the treatment of benign prostatic hyperplasia/prostatic hypertrophy, and to the corresponding pharmaceutical compositions.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung bestimmter EGF-Rezeptor Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von benigner Prostatahyperplasie und/oder Prostatahypertrophie, eine Methode zur Behandlung oder Prävention von benigner Prostatahyperplasie/ Prostatahypertrophie umfassend die Verabreichung eines EGF-Rezeptor Antagonisten der Gruppen (A), (B) oder (C), gegebenenfalls in Kombination mit bekannten Verbindungen zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie/Prostatahypertrophie, sowie dazugehöriger Pharmazeutischer Zusammensetzungen.

**Verwendung von Hemmern der EGFR-vermittelten Signaltransduktion
zur Behandlung von gutartiger
Prostatahyperplasie (BPH) / Prostatahypertrophie**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von EGF-Rezeptor Antagonisten, die ausgewählt sind aus der Gruppe (A) bestehend aus den Verbindungen der allgemeinen Formel



10

in der R^a , R^b und R^c wie in Anspruch 1 definiert sind,

der Gruppe (B) bestehend aus den Verbindungen

15

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

20

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

25

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(5) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-ethoxy-chinolin oder

30

(6) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino]-6-[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl]-furan-2-yl)-chinazolin und

der Gruppe (C) bestehend aus den Antikörpern Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62,

5 sowie bei den Verbindungen der Gruppe (A) und (B) gegebenenfalls deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und / oder Behandlung von benigner (gutartiger) Prostatahyperplasie (BPH) und / oder Prostatahypertrophy,
10 eine Methode zur Behandlung oder Prävention von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy umfassend die Verabreichung eines EGF-Rezeptor Antagonisten der Gruppen (A), (B) oder (C), gegebenenfalls in Kombination mit bekannten Verbindungen zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy, sowie Pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend
15 einen EGF-Rezeptor Antagonisten der Gruppen (A), (B) oder (C) und eine bereits bekannte Verbindung zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy, ausgewählt aus der Gruppe (D) bestehend aus Osaterone, α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten, nicht-selektiven und selektiven Muskarin-Antagonisten, LHRH/GnRH-Antagonisten oder Testosteron-5 α -Reduktase-Hemmern.

20

Als α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination vorzugsweise die Wirkstoffe KMD-3231 (Silodosin), AIO-8507L, UK-338003, RBX-2258 (Parvospin), SNAP-6383 (L 771688), GYKI-16084, UK-294315, (S)-Doxazosin, Tamsulosin, Prazosin, Naftopidil, Terazosin, Alfuzosin oder Indoramin
25 eingesetzt werden.

Als nicht selektive und selektive Muskarin-Antagonisten können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination vorzugsweise die Wirkstoffe Darifenacin oder Tolterodine eingesetzt werden.

30

Als LHRH/GnRH-Antagonisten können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination vorzugsweise die Wirkstoffe Goserelin, Desorelin, Cetrorelix oder Gonadorelin eingesetzt werden.

Als Testosteron-5 α -Reduktase-Hemmer können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination vorzugsweise die Wirkstoffe GI-198745 (Dutasteride), LY-320236 (Izonsterid), TF 505, AS-601811, Finasteride, FK-687 oder CS-891 eingesetzt werden.

5

Hintergrund der Erfindung

10 Benigne Prostatahyperplasie (BPH) / Prostatahypertrophy, eine gutartige Vergrößerung der Prostata, ist eine allgemein bekannte Störung bei Männern, die gewöhnlich ab einem Alter von 50 Jahren klinisch offenkundig zu Tage tritt. Etwa 50% aller Männer in einem Alter oberhalb von 50 Jahren und 95% aller Männer oberhalb von 70 Jahren sind davon betroffen.

15 Bei benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy handelt es sich um einen allgemein fortschreitenden Zustand, der in schwerwiegenderen Fällen die Nierenfunktion gefährden kann und einen chirurgischen Eingriff erforderlich macht. Die Zahl der unbehandelten Patienten beläuft sich weltweit auf über 37 Millionen. Durch die Wucherung der Prostata wird die Harnröhre zusammengedrückt oder verlängert, was Symptome einer Harnleiterblockade verursacht und zum Urinrückstau führen kann.

20

25 Die Prostata besteht aus epithelialen Drüsenschläuchen, die in fibromuskuläres Stroma eingebettet sind. Das hyperplastische Wachstum der Prostata beginnt etwa im 30. Lebensjahr in den periurethral gelegenen Drüsenschnitten, der sogenannten Übergangszone. Neben dem Einfluß des Alterns bilden androgene Hormone einen entscheidenden Wachstumsstimulus in der postpubertären Drüsenvolumenregulation. In der normalen Prostata wandelt das Enzym 5 α -Reduktase in den Epithelzellen das androgene Hormon Testosteron (T) in Dihydrotestosteron (DHT) um. DHT, ein aktiver androgener prostaticher Metabolit, bindet an zytoplasmatische Rezeptoren und wird in den Zellkern transportiert, wo es 30 RNA- und Proteinsynthese sowie die Zellreplikation einleitet. Es wird angenommen, dass sich BPH in Antwort auf die Einwirkung von DHT auf die alternde Prostata und auf Veränderungen in den Stroma- und Epithelzellen bildet (Steers, Zorn, *Dis. Mon.*, 41(7):437-497 (1995)).

Altersabhängige Veränderungen hinsichtlich der Serumkonzentrationen des gesamten hormonalen Regelkreises (LH, FSH, SHGB, T und DHT) sowie anderer Hormone, die auf diesen Regelkreis Einfluß nehmen können (Östrogene, Prolaktin, Testosteronderivate), sind als mögliche Ursache untersucht worden. Eine Korrelation 5 zwischen solchen altersabhängigen Hormonveränderungen im Serum und den intraprostatischen Hormonkonzentrationen fehlt allerdings. Es wird somit deutlich, dass die Prostata für die Regulation des hormonellen Milieus selbst verantwortlich ist.

Mögliche Angriffspunkte für die Steuerung des intraprostatischen Hormonmilieus sind 10 die 5 α -Reduktase (also der Androgenmetabolismus), die Hormonrezeptorexpression in Epithel und Stroma, Östrogene und andere Hormone. Daneben beeinflussen zahlreiche peptidale Wachstumsfaktoren parakrin oder autokrin den lokalen Stoffwechsel in den verschiedenen Kompartimenten der Drüse, wodurch das Gleichgewicht der Zellkinetik zwischen Proliferation und programmiertem Zelltod 15 verschoben werden kann.

Die klinischen Symptome von BPH umfassen sowohl blockierende Symptome (z.B. Stocken des Harnstrahls, schwacher oder unterbrochener Strahl, Harnstauung), welche direkt aus der Einengung des Blasenhalses und der prostatischen Harnröhre durch die hyperplastische Prostata resultieren, als auch Symptome eines gereizten 20 unteren Harntraktes (z.B. Harnfrequenz, Nykturie, Dysurie, Harndrang, Dranginkontinenz). Unbehandelt kann BPH zu schwerwiegenderen Komplikationen der Harnwege und Nieren führen, wie z.B. akute Harnstauung und Hydronephrose (Harnstauniere).

25 **Beschreibung der Erfindung**

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Auffindung neuer Wirkstoffe zur Vorbeugung und/oder Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy.

30 Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die EGF-Rezeptor Antagonisten der vorstehend erwähnten Gruppen (A) bis (C) in besonderer Weise zur Vorbeugung und/oder Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy geeignet sind.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeutet

R^a eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 und R^2 substituiert ist, wobei

5 R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Ethinyl- oder Methoxygruppe darstellen,

10 R^b eine Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

15 eine N -(C_{1-4} -Alkyl)- N -(C_{2-4} -alkyl)-aminogruppe, in der der C_{2-4} -Alkylteil in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R^4 substituiert ist, wobei

R^4 eine C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe,

20 eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinogruppe darstellt,

eine Di-(C_{2-4} -Alkyl)-aminogruppe, in der beide C_{2-4} -Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R^4 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^4 wie vorstehend 25 erwähnt definiert ist,

eine C_{1-4} -Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, 1-(C_{1-2} -Alkyl)-pyrrolidin-3-yl-, 1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-3-yl- oder 1-(C_{1-2} -Alkyl)-piperidin-30 4-ylgruppe substituiert ist,

eine C_{3-5} -Cycloalkylamino- oder C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R⁴ substituiert sein kann, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine durch den Rest R⁵ substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

10

R⁵ eine C₁₋₃-Alkyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt, und

15

R^c eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder

20 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuranylmethoxygruppe.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Gegenstände sind die EGF-Rezeptor Antagonisten bevorzugt, die ausgewählt sind aus der Gruppe (A') bestehend aus

25 Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

R^a eine durch die Reste R¹ und R² substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

30

R₂ ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom darstellen,

R^b eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

- eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxy-ethyl-, 1-Methoxy-2-propyl-, 2-Methoxy-propyl-, 3-Methoxy-propyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl-, 1-Methyl-
5 piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,
- eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,
- 10 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,
- eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Methoxy-ethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-
15 oder Tetrahydrofuran-2-ylmethylgruppe substituiert ist,
- eine 2-(Methoxymethyl)-pyrrolidino-, 2-(Ethoxymethyl)-pyrrolidino-, 4-Hydroxy-piperidino-, 4-Methoxy-piperidino-, 4-Ethoxy-piperidino-, 4-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidino- oder 4-Morpholino-piperidinogruppe und
20 R^c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe,
- eine Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe,
- 25 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten
- oder ausgewählt sind aus den Wirkstoffen der vorstehend erwähnten Gruppen (B)
30 und (C),
- sowie bei den Verbindungen der Gruppen A' und B gegebenenfalls deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Gegenstände sind die EFG-Rezeptor Antagonisten besonders bevorzugt, die ausgewählt sind aus der Gruppe (A''), die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

5

R^a eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

10 R^b eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-cyclopropylmethyl-amino-, N-Methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(3-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino- oder N-Methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-aminogruppe

15

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinoligruppe,

20 eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropylmethyl- oder 2-Methoxy-ethylgruppe substituiert ist, und

R^c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutoxy- oder Cyclopentyloxygruppe,

25 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten

oder ausgewählt sind aus den Wirkstoffen der vorstehend erwähnten Gruppen (B) und (C),

30 sowie bei den Verbindungen der Gruppen (A'') und (B) gegebenenfalls deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Gegenstände kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der vorstehend erwähnten Gruppen (A), (B) und (C) zum Einsatz:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

10

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

15

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

20

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

25

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

30

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

5 (13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

10 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[vinylcarbonyl]amino]-chinazolin,

(16) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

15 (17) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ,

(18) 4-{{3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-[(2-methansulfonyl-ethyl)-amino]methyl}-furan-2-yl)-chinazolin,

20 deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze,

die Antikörper Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF oder Mab ICR-62, wobei den Verbindungen

25 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

10 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

15 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin oder

20 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(11) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

25 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

(13) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ,

30 (14) 4-{{3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{{(2-methansulfonyl-ethyl)-amino]methyl}-furan-2-yl)-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze, insbesondere jedoch den Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin oder

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-butene-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

10

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze erfindungsgemäß eine ganz besonders bevorzugte Bedeutung zukommt.

15 Weiterhin können erfindungsgemäß auch Kombinationen der vorstehend genannten Wirkstoffe mit anderen, bereits auf dem Markt befindlichen Substanzen zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy eingesetzt werden.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy durch gleichzeitige oder zeitlich abgestufte Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Wirkstoffes der vorstehend erwähnten Gruppe (A), (B) oder (C) in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines anderen aktiven Arzneistoffes gegen benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy (D) an eine Person, die einer 25 derartigen Behandlung bedarf.

Der Arzneistoff (D) kann ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Osaterone, einem α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten, nicht-selektiven und selektiven Muskarin-Antagonisten, LHRH-/GnRH-Antagonisten und einem Testosteron-5 α -Reduktase-Hemmer.

30 Der α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten kann aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus den Wirkstoffen KMD-3231 (Selodosin), AIO-8507L, UK-338003, RBX-2258

(Parvosin), SNAP-6383 (L 771688), GYKI-16084, UK-294315, (S)-Doxazosin, Tamsulosin, Prazosin, Naftopidil, Terazosin, Alfuzosin und Indoramin besteht.

Der nicht-selektive oder selektive Muskarin-Antagonist kann aus der Gruppe 5 ausgewählt werden, die aus den Wirkstoffen Darifenacin und Tolterodine besteht.

Der LHRH/GnRH-Antagonist kann aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus den Wirkstoffen Goserelin, Desorelin, Cetrorelix und Gonadorelin besteht.

10 Der Testosteron-5 α -Reduktase-Hemmer kann aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus den Wirkstoffen GI-198745 (Dutasteride), LY-320236 (Izonsterid), TF 505, AS-601811, Finasteride, FK-687 und CS-891 besteht.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Arzneistoff (D) aus der Gruppe ausgewählt, die aus Tamsulosin, UK-338003, Terazosin, Indoramin, Tolterodine, Dutasteride und Finasteride besteht.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Tamsulosin verwendet.

20

Die Dosierung der Komponenten (A), (B) und (C) beträgt 0.01 mg bis 500 mg bei bis zu 5mal täglicher Gabe, vorzugsweise 0.01 mg bis 300 mg bis zu 3mal täglich.

25 Die Dosierung der Komponente (D) für die Arzneimittelkombination ist ungefähr 1/10 der niedrigsten normalerweise empfohlenen Dosis bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosis.

Ein vorstehend erwähnter EGF-Rezeptor Antagonist der Gruppe (A), (B) oder (C) kann beispielsweise in Kombination mit

30

Tamsulosin, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.2 bis 0.8 mg einmal täglich verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

Naftopidil, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 25 bis 100 mg pro Tag verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

5 Terazosin, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 1 bis 20 mg pro Tag verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

Alfuzosin, das auf oralem Weg in einer Dosierung von dreimal täglich 2.5 mg bis einmal täglich 10 mg verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

10 Indoramin, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 50 bis 200 mg pro Tag verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

Doxazosin, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 1 bis 16 mg pro Tag verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

15 Dutasteride, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.5 mg pro Tag verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

20 Finasteride, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 1 bis 5 mg pro Tag verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

Tolterodine, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 2 bis 4 mg pro Tag verabreicht werden kann, zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy verwendet werden.

25 Weiterhin kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ein Kit von Teilen für die Behandlung und/oder Prävention von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy sein, wobei das Kit umfaßt:

30 (a) eine erste Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs ausgewählt aus den Gruppen (A), (B) oder (C) und ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger; und

(b) eine zweite Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen der Arzneistoffe (D) und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger.

5 Ein bevorzugtes Kit umfaßt Tamsulosin in der zweiten Umschließung.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus den Gruppen (A), (B) oder (C) in Kombination mit einem weiteren Arzneistoff (D) für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur

10 Behandlung und/oder Prävention von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahyper trophy.

Die hierfür erfindungsgemäß in Frage kommenden Wirkstoffe der Gruppen (A) bis (D) sowie bevorzugte Ausführungsformen können den Angaben zu den vorstehend erwähnten Gegenständen der Erfindung entnommen werden.

15

Die Wirkstoffe können oral, parenteral, durch Inhalations-Zerstäubung oder rektal verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann subkutane, intravenöse und intramuskuläre Injektionen umfassen.

20 Zur Verabreichung können übliche Darreichungsformen verwendet werden. Beispielsweise lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, 25 Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser- Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

30

Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, Zerstäubungen, wässrigen

Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdünner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, 5 üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüßt und/oder aromatisiert sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsmengen vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete 10 Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind.

Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung sind Lösungen der Wirkstoffe in 15 Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendbar, sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salze. Derartige wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert und der flüssige Verdünner mit genügend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. Besonders eignen sich diese bestimmten wässrigen Lösungen zum Zwecke von 20 intravenösen, intramuskulären und subkutanen Injektionen. In diesem Zusammenhang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien nach gängigen, den Fachpersonen wohlbekannten Techniken leicht zu erhalten. Beispielsweise wird gewöhnlich destilliertes Wasser als flüssiger Verdünner verwendet, und das Endpräparat wird durch einen geeigneten Bakterienfilter wie ein Filter aus 25 gesintertem Glas oder aus Kieselgur oder aus unglasiertem Porzellan geführt. Bevorzugte Filter dieses Typus umfassen die Berkefeld-, Chamberland- und Asbestscheiben-Metall-Seitzfilter, bei denen das Fluid mit Hilfe einer Saugpumpe in einen sterilen Behälter hinein gesaugt wird. Während der Herstellung dieser injizierbaren Lösungen sollten durchgehend die nötigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, 30 um zu sichern, dass die Endprodukte in sterilem Zustand erhalten werden. Zu Zwecken der transdermalen Verabreichung kann die Dosierungsform der bestimmten Verbindung oder Verbindungen beispielsweise Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Formulierungen zur dauerhaften geschwindigkeitsbegrenzten Freisetzung und Vorrichtungen dazu umfassen. Derartige Dosierungsformen

umfassen die bestimmte Verbindung bzw. die bestimmten Verbindungen und können Ethanol, Wasser, Eindringfördermittel und inerte Träger wie Gel-Erzeuger, Mineralöl, Emulgatoren, Benzylalkohol und dergleichen umfassen.

- 5 Eine inhalative Verabreichung erfolgt in Form von Pulverformulierungen mit Lactose und anderen Hilfsstoffen oder in Form wässriger Lösungen als Aerosol. Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Ist der Wirkstoff 10 oder die Wirkstoffkombination im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrans), 15 Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

20

- Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhaltsaerosole können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhaltsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. 25 Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte 30 Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhaltsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien,

Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (Surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- 5 Erfolgt die inhalative Applikation des erfindungsgemäßen Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Lösungen oder Suspensionen kommen als Lösungsmittel wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis zu 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden gegebenenfalls mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 10 15 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, 20 Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die 25 neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- 30 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die vorstehend genannten Verbindungen und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. Insbesondere sind sie zur Vorbeugung und/oder Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy geeignet.

Beispielsweise wurden die folgenden Verbindungen

Verbindung a = 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-5-chinazolin,

Verbindung b = 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin und

Verbindung c = 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-10-chinazolin

15 auf ihre prosta-verkleinernde Wirkung getestet.

Experimenteller Teil

1) Versuchsdurchführung:

20 Drei Gruppen von jeweils fünf männlichen Ratten (ca. 7 Wochen alt und etwa 185 g schwer) werden 14-15 Tage lang mit einem EGF-R-TK Inhibitor behandelt. Die Einbringung des Wirkstoffs erfolgt als Suspension über eine Schlundsonde einmal pro Tag. Nach Ende der Versuchsdauer werden die Tiere getötet, die Prostata 25 entnommen und gewogen.

Die Ergebnisse der Versuchsreihen sind in den nachstehend angeführten Tabellen aufgelistet.

2) Versuchsergebnisse:

Tabelle 1: Verabreichung von Verbindung a (Behandlungszeitraum: 14 Tage)

Dosierungsgruppe	Kontrolle	Verbindung a		
		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Dosierungshöhe	0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
durchschnittliches Absolutgewicht [g]	0.4641	0.4100	0.3419*	0.1099*
durchschnittliches relatives Gewicht [% des Körpergewichts]	0.1913	0.1718	0.1473*	0.0672*
durchschnittliches relatives Gewicht [% des Gehirns]	23.64	20.62	17.07*	5.55*

5

* p < 0.05

Tabelle 2: Verabreichung von Verbindung b (Behandlungszeitraum: 14 Tage)

Dosierungsgruppe	Kontrolle	Verbindung b		
		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Dosierungshöhe	0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
durchschnittliches Absolutgewicht [g]	0.4641	0.3983*	0.3989	0.1848*
durchschnittliches relatives Gewicht [% des Körpergewichts]	0.1913	0.1622*	0.1697	0.1191*
durchschnittliches relatives Gewicht [% des Gehirns]	23.64	20.23*	20.71*	10.13*

* p < 0.05

Tabelle 3: Verabreichung von Verbindung c (Behandlungszeitraum: 15 Tage)

Dosierungsgruppe	Kontrolle	Verbindung c		
		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Dosierungshöhe	0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
durchschnittliches Absolutgewicht [g]	0.4641	0.3854*	0.2242*	0.1463*
durchschnittliches relatives Gewicht [% des Körpergewichts]	0.1913	0.1681	0.1117*	0.0892*
durchschnittliches relatives Gewicht [% des Gehirns]	23.64	19.67*	11.50*	7.63*

* p < 0.05

- 5 Die vorstehend genannten Verbindungen, deren Herstellung nicht bereits im Stand der Technik beschrieben ist, werden nach folgendem Verfahren erhalten:

Beispiel 1

- 10 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-but-en-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenechlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Das rohe Bromcroton-säurechlorid wird in 30 ml Methylenechlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenechlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat

getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51% der Theorie)

5 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (2) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 30 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

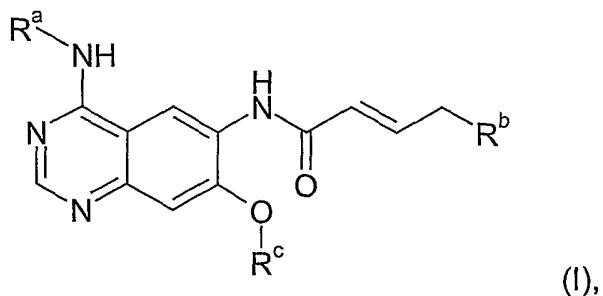
(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

Patentansprüche

1. Verwendung von EGF-Rezeptor Antagonisten, ausgewählt aus der Gruppe (A)
 5 bestehend aus Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

10

R^a eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 und R^2 substituiert ist, wobei

15 R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-,
 Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Ethinyl- oder Methoxygruppe,

20 R^b eine Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein
 können,

eine N -(C_{1-4} -Alkyl)- N -(C_{2-4} -alkyl)-aminogruppe, in der der C_{2-4} -Alkylteil in β -, γ - oder
 δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R^4 substituiert ist,
 wobei

25

R^4 eine C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinogruppe darstellt,

eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R⁴ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5

eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-pyrrolidin-3-yl-, 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-3-yl- oder 1-(C₁₋₂-Alkyl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,

10

eine C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

15

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R₅ substituiert sein kann, wobei R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine durch den Rest R⁵ substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

25

R⁵ eine C₁₋₃-Alkyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt, und

30

R^c eine C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder

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

eine C₂₋₄-Alkoxygruppe, die in β-, γ- oder δ-Stellung zum Sauerstoffatom durch eine Azetidin-1-yl-, 4-Methyl-homopiperazino- oder 4-Ethyl-homopiperazinogruppe substituiert sein kann, bedeuten,

5

der Gruppe (B) bestehend aus den Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

10

(2) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

15

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(5) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin oder

20

(6) 4-{{[3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl]-furan-2-yl)-chinazolin ,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze und

25

der Gruppe (C) bestehend aus den Antikörpern Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung von benigner (gutartiger) Prostatahyperplasie (BPH) und / oder Prostatahypertrophy.

30

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Gruppen (A), (B) und (C) zur Behandlung von benigner (gutartiger) Prostatahyperplasie (BPH) und / oder Prostatahypertrophy verwendet werden.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die EGF-Rezeptor Antagonisten der Gruppe (A) ausgewählt sind aus der Gruppe (A') bestehend aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

5 R^a eine durch die Reste R¹ und R² substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

10

R^b eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

15 eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxy-ethyl-, 1-Methoxy-2-propyl-, 2-Methoxy-propyl-, 3-Methoxy-propyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

20 eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinogruppe,

25 eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Methoxy-ethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethylgruppe substituiert ist,

30 eine 2-(Methoxymethyl)-pyrrolidino-, 2-(Ethoxymethyl)-pyrrolidino-, 4-Hydroxy-piperidino-, 4-Methoxy-piperidino-, 4-Ethoxy-piperidino-, 4-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidino- oder 4-Morpholino-piperidinogruppe und

R^c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy- oder Cyclohexylmethoxygruppe,

eine Cyclobutoxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe,

5 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
10 dass die EGF-Rezeptor Antagonisten der Gruppe (A) ausgewählt sind aus der
Gruppe (A") bestehend aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R^a eine 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

15 R^b eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino-, N-Methyl-N-cyclopropylamino-, N-Methyl-N-cyclopropylmethyl-amino-, N-Methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(2-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(3-methoxy-propyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino- oder N-Methyl-N-(1-methyl-20 piperidin-4-yl)-aminogruppe

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-,
Piperidino- oder Morpholinogruppe,

25 eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl-, Cyclopropylmethyl- oder 2-Methoxy-ethylgruppe substituiert ist, und

R^c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutoxy- oder Cyclopentyloxygruppe,

30 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Verwendung der EGF-Rezeptor Antagonisten gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 25 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 30 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

10 (14) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

15 (16) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(17) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ,

20 (18) 4-{{3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{{(2-methansulfonyl-ethyl)-amino]methyl}-furan-2-yl)-chinazolin,

deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren Salzen,

25 den Antikörpern Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62.

6. Verwendung der EGF-Rezeptor Antagonisten gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

30

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 10 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 15 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 20 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin oder
- 25 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (11) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 30 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (13) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ,

(14) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluorbenzyloxy)-phenyl]amino}-6-{[(2-methansulfonyl-ethyl)-amino]methyl}-furan-2-yl)-chinazolin,

5 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salzen.

7. Verwendung der EGF-Rezeptor Antagonisten gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

10

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin ,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

20 deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren Salzen.

8. Verfahren zur Prävention und/oder Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy durch gleichzeitige oder zeitlich abgestufte Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Wirkstoffs der Gruppen (A), (B) oder (C) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines anderen aktiven Arzneistoffs gegen benigne Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy (D), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Osaterone, α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten, nicht-selektiven und selektiven Muskarin-Antagonisten, LHRH-/GnRH-Antagonisten und Testosteron-5 α -Reduktase-Hemmern, an eine Person, die einer derartigen Behandlung bedarf.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der α 1-Adrenorezeptor-Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den Wirkstoffen KMD-3231 (Silodosin), AIO-8507L, UK-338003, RBX-2258 (Parvospin), SNAP-6383

(L 771688), GYKI-16084, UK-294315, (S)-Doxazosin, Tamsulosin, Prazosin, Naftopidil, Terazosin, Alfuzosin und Indoramin.

10. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der unselektive
5 oder selektive Muskarin-Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
den Wirkstoffen Darifenacin und Tolterodine.

11. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der LHRH-/GnRH-
Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den Wirkstoffen Goserelin,
10 Desorelin, Cetrorelix und Gonadorelin.

12. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Testosteron-
5 α -Reduktase-Hemmer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus den Wirk-
stoffen GI-198745 (Dutasterid), LY-320236 (Izonsterid), TF 505, AS-601811,
15 Finasteride, FK-687 und CS-891.

13. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff (D)
ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tamsulosin, UK-338003, Terazosin,
Indoramin, Tolterodine, Dutasteride und Finasteride.

20 14. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff (D)
Tamsulosin ist.

15. Kit von Teilen für die Behandlung und/oder Prävention von benigner
25 Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy, wobei das Kit umfaßt:

- 30 (a) eine erste Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung
umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines Wirkstoffs ausgewählt
aus den Gruppen (A), (B) oder (C) und ein oder mehrere pharmazeutisch
verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger; und
- (b) eine zweite Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusam-
men-
setzung umfassend einen der Arzneistoffe (D) und einen oder mehrere
pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger.

16. Kit von Teilen gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff (D) Tamsulosin ist.
- 5 17. Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus den Gruppen (A), (B) und (C) in Kombination mit einem weiteren Arzneistoff (D) für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy.
- 10 18. Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus den Gruppen (A), (B) und (C) in Kombination mit einem weiteren Arzneistoff (D) für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prävention von benigner Prostatahyperplasie / Prostatahypertrophy.