



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 004 811 T2 2007.11.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 670 782 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 004 811.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB2004/004109**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 768 652.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/028470**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.09.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **31.03.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.06.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/12 (2006.01)**

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

03292308 19.09.2003 EP

04291249 14.05.2004 EP

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:

**BRADBURY, Hugh, Robert, MacClesfield Cheshire
SK10 4TG, GB; HENNEQUIN, Francois, Laurent,
BP 1050 F-51689 Reims, FR; BARLAAM,
Christophe, Bernard, BP 1050 F-51689 Reims
Cedex 02, FR**

(54) Bezeichnung: **CHINAZOLINDERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft bestimmte neue Chinazolinderivate oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, die Antitumorwirkung aufweisen und demgemäß zur Verwendung bei der Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers geeignet sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Chinazolinderivate, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung bei therapeutischen Methoden, beispielsweise bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung einer Erkrankung mit einem soliden Tumor bei einem Warmblüter wie dem Menschen.

[0002] Bei vielen der derzeitigen Behandlungsschemata für Erkrankungen, die aus der abnormalen Regulierung der Zellproliferation resultieren, wie Psoriasis und Krebs, kommen Verbindungen zum Einsatz, die die DNA-Synthese und die Zellproliferation inhibieren. Bisher sind bei derartigen Behandlungen verwendete Verbindungen zwar generell zelltoxisch, jedoch kann sich ihre verstärkte Wirkung auf schnellteilende Zellen wie Tumorzellen als vorteilhaft erweisen. Zur Zeit werden alternative Ansätze für diese zytotoxischen Antitumormittel entwickelt, beispielsweise selektive Inhibitoren von Signalpfaden von Zellen. Diese Arten von Inhibitoren haben wohl das Potential, eine erhöhte Wirkselektivität gegen Tumorzellen aufzuweisen, und verringern daher wohl die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen der Therapie.

[0003] Eukaryontische Zellen reagieren andauernd auf zahlreiche unterschiedliche extrazelluläre Signale, die die Kommunikation zwischen Zellen in einem Organismus ermöglichen. Diese Signale regulieren eine Vielzahl physikalischer Reaktionen in der Zelle einschließlich Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Motilität.

[0004] Die extrazellulären Signale haben die Form einer breiten Palette löslicher Faktoren, u.a. Wachstumsfaktoren sowie parakrine und endokrine Faktoren. Durch Bindung an spezifische Transmembranrezeptoren integrieren diese Liganden das extrazelluläre Signal in die intrazellulären Signalpfade, wodurch das Signal über die Plasmamembran hinweg übertragen wird und die einzelne Zelle auf ihre extrazellulären Signale reagieren kann. Viele dieser Signalübertragungsprozesse bedienen sich des reversiblen Prozesses der Phosphorylierung von Proteinen, die an der Förderung dieser diversen Zellreaktionen beteiligt sind. Der Phosphorylierungsstatus von Zielproteinen wird durch spezifische Kinasen und Phosphatasen reguliert, die für die Regulierung von etwa einem Drittel aller durch das Säugetiergenom kodierten Proteine verantwortlich sind. Da die Phosphorylierung beim Signalübertragungsprozeß ein so wichtiger Regulierungsmechanismus ist, überrascht es nicht, daß Aberrationen dieser intrazellulären Pfade zu abnormalem Zellwachstum und abnormaler Differenzierung führen und somit die Zelltransformation fördern (Übersichtsartikel: Cohen et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, 3, 459–465).

[0005] Es ist weithin gezeigt worden, daß eine Reihe dieser Tyrosinkinasen zu konstitutiv aktiven Formen mutiert werden und/oder bei Überexpression zur Transformation verschiedener humaner Zellen führen. Diese mutierten und überexprimierten Formen der Kinase liegen in einem großen Teil humaner Tumore vor (Übersichtsartikel: Kolibaba et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217–F248). Da Tyrosinkinasen fundamentale Rollen bei der Proliferation und Differenzierung verschiedener Gewebe spielen, ist diesen Enzymen bei der Entwicklung neuer Antikrebstherapien viel Aufmerksamkeit zuteil geworden. Diese Enzymfamilie wird in zwei Gruppen aufgeteilt – Rezeptor- und Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen, z.B. EGF-Rezeptoren bzw. die SRC-Familie. Aus den Ergebnissen einer großen Zahl von Studien einschließlich des Humangenomprojekts sind im Humangenom etwa 90 Tyrosinkinasen identifiziert worden, von denen 58 zum Rezeptor-Typ und 32 zum Nichtrezeptor-Typ gehören. Diese können in 20 Rezeptor-Tyrosinkinase- und 10 Nichtrezeptor-Tyrosinkinase-Unterfamilien unterteilt werden (Robinson et al., *Oncogene*, 2000, 19, 5548–5557).

[0006] Die Rezeptor-Tyrosinkinasen sind bei der Übertragung von mitogenen Signalen, die die Zellreplikation initiieren, von besonderer Bedeutung. Diese großen Glykoproteine, die die Plasmamembran der Zelle durchspannen, besitzen eine extrazelluläre Bindungsdomäne für ihre spezifischen Liganden (wie epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) für den EGF-Rezeptor). Die Anbindung von Ligand führt zur Aktivierung der Kinaseenzymwirkung des Rezeptors, die durch den intrazellulären Teil des Rezeptors kodiert wird. Dadurch werden Schlüssel-Tyrosinaminosäuren in Zielproteinen phosphoryliert, was zur Übertragung von proliferativen Signalen über die Plasmamembran der Zelle führt.

[0007] Die erbB-Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen, zu der EGFR, erbB2, erbB3 und erbB4 gehören, ist bekanntlich häufig eine Triebkraft der Proliferation und des Überlebens von Tumorzellen (Übersichtsartikel: Olayioye et al., *EMBO J.*, 2000, 19, 3159). Ein Mechanismus, bei dem dies bewerkstelligt werden kann, ist durch Überexpression des Rezeptors auf Proteinebene, im allgemeinen infolge von Genamplifikation. Dies ist bei vielen gewöhnlichen Humankarzinomen beobachtet worden (Übersichtsartikel: Klapper et al., *Adv. Cancer*

Res., 2000, 77, 25), wie Brustkrebs (Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon et al., Science, 1989, 244, 707; Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73; Übersichtsartikel Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLCs) einschließlich Adenokarzinomen (Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) sowie anderen Lungenkarzinomen (Hendler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep., 2000, 7, 603), Blasenkrebs (Neal et al., Lancet, 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhou et al., Mol. Carcinog., 3, 254), Speiseröhrenkrebs (Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142), Gastrointestinalkrebs, wie Kolon-, Rektal- oder Magenkrebs (Bolen et al., Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapanovic et al., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest., 2001, 19, 554), Prostatakrebs (Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), Leukämie (Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), Eierstockkrebs (Hellstrom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420), Kopf- und Halskrebs (Shiga et al., Head Neck, 2000, 22, 599) oder Bauchspeicheldrüsenkrebs (Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188). Es wird erwartet, daß im Zuge der Prüfung weiterer Humantumorgewebe auf Expression der erbB-Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen deren weite Verbreitung und Bedeutung in der Zukunft noch gesteigert werden wird.

[0008] Es wird weithin angenommen, daß infolge der Fehlregulierung eines oder mehrerer dieser Rezeptoren zahlreiche Tumore klinisch aggressiver werden und daher mit einer schlechteren Prognose für den Patienten korrelieren (Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al., Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu et al., Bioessays, 2000, 22.7, 673). Neben diesen klinischen Befunden deutet eine Fülle präklinischer Informationen darauf hin, daß die erbB-Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen an der Zelltransformation beteiligt ist. Hierzu gehören die Beobachtungen, daß zahlreiche Tumorzelllinien einen oder mehrere der erbB-Rezeptoren überexprimieren und daß EGFR oder erbB2 bei Transfektion in Nichttumorzellen diese Zellen transformieren können. Dieses Tumorbildungspotential ist weiter verifiziert worden, da transgene Mäuse, die erbB2 überexprimieren, spontan Tumore in der Brustdrüse entwickeln. Daneben hat eine Reihe präklinischer Studien gezeigt, daß durch Ausschalten einer oder mehrerer erbB-Wirkungen durch kleine Inhibitoren, dominante Negative oder inhibitorische Antikörper antiproliferative Wirkungen induziert werden können (Übersichtsartikel: Mendelsohn et al., Oncogene, 2000, 19, 6550). Somit hat man erkannt, daß Inhibitoren dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen als selektiver Inhibitor der Proliferation von Säugetierkrebszellen von Wert sein sollten (Yaish et al., Science, 1988, 242, 933, Kolibaba et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi et al., 2000, Oncogene, 19, 5690–5701; Mendelsohn et al., 2000, Oncogene, 19, 6550–6565). Neben diesen präklinischen Daten haben Befunde unter Verwendung von inhibitorischen Antikörpern gegen EGFR und erbB2 (c-225 bzw. Trastuzumab) sich in der Klinik als vorteilhaft für die Behandlung von ausgesuchten soliden Tumoren erwiesen (Übersichtsartikel: Mendelsohn et al., 2000, Oncogene, 19, 6550–6565).

[0009] Die Amplifikation und/oder Aktivität von Mitgliedern der erbB-Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen ist bei einer Reihe von nichtmalignen proliferativen Störungen wie Psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811), gutartiger prostaticher Hyperplasie (BPH) (Kumar et al., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), Atherosklerose und Restenose (Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549) festgestellt worden und soll daher dabei eine Rolle spielen. Es wird daher erwartet, daß Inhibitoren von Rezeptor-Tyrosinkinasen vom erbB-Typ bei der Behandlung dieser und anderer nichtmaligner Störungen mit übermäßiger Zellproliferation von Nutzen sind.

[0010] In der europäischen Patentanmeldung EP 566 226 werden bestimmte 4-Anilinochinazoline beschrieben, bei denen es sich um Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren handelt.

[0011] Aus den internationalen Patentanmeldungen WO-96/33977, WO-96/33978, WO-96/33979, WO-96/33980, WO-96/33981, WO-97/30034 und WO-97/38994 ist bekannt, daß bestimmte Chinazolinderivate mit einem Anilinosubstituenten in 4-Stellung und einem Substituenten in 6- und/oder 7-Stellung auf Rezeptor-Tyrosinkinasen inhibierend wirken.

[0012] In der europäischen Patentanmeldung EP 837 063 werden arylsubstituierte 4-Aminochinazolinderivate mit einer Aryl- oder Heteroarylgruppe enthaltenden Gruppierung in 6- oder 7-Stellung des Chinazolins beschrieben. Die Verbindungen sollen zur Behandlung von hyperproliferativen Störungen geeignet sein.

[0013] Aus den internationalen Patentanmeldungen WO 97/30035 und WO 98/13354 ist bekannt, daß bestimmte in 7-Stellung substituierte 4-Anilinochinazoline VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (VEGF = vascular endothelial growth factor) sind.

[0014] In der WO 00/55141 werden 6,7-substituierte 4-Anilinochinazolinverbindungen beschrieben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Substituenten in 6- und/oder 7-Stellung eine esterverknüpfte Gruppierung (RO-CO) tragen.

[0015] In der WO 00/56720 werden 6,7-Dialkoxy-4-anilinochinazolinverbindungen zur Behandlung von Krebs oder allergischen Reaktionen beschrieben.

[0016] In der WO 02/41882 werden 4-Anilinochinazolinverbindungen beschrieben, die in 6- und/oder 7-Stellung durch eine substituierte Pyrrolidinylalkoxy- oder Piperidinylalkoxygruppe substituiert sind.

[0017] Aus der WO 03/082290 ist bekannt, daß bestimmte 6,7-substituierte 4-Anilinochinazolinverbindungen auf Rezeptor-Tyrosinkinasen inhibierend wirken. Ein spezielles Beispiel für eine derartige Verbindung ist 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin.

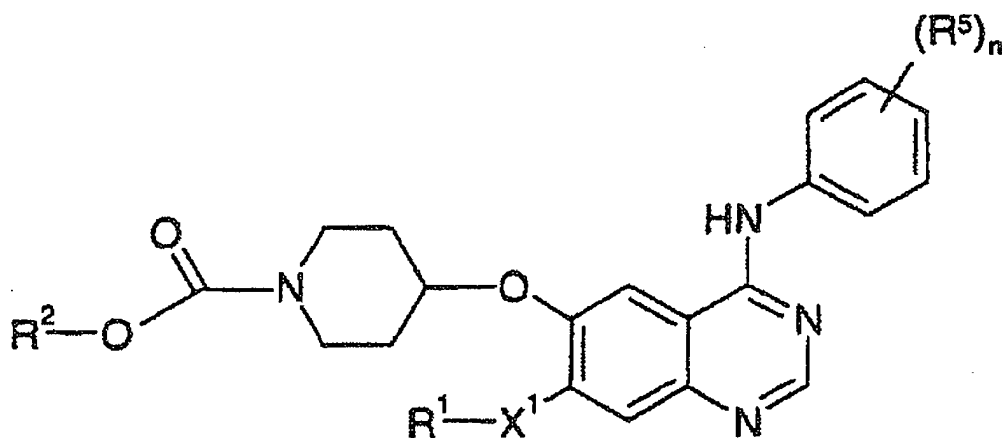
[0018] Im Stand der Technik werden nirgends 4-(2,3-Dihalogenanilino)chinazolin- oder 4-(2,3,4-Trihalogenanilino)chinazolinverbindungen beschrieben.

[0019] Gemäß der gleichzeitig anhängigen internationalen Patentanmeldung PCT/GB03/01306 haben bestimmte 4-(2,3-Dihalogenanilino)chinazolinderivate starke Antitumorwirkung und sind insbesondere gegen EGFR selektiv. Ein spezielles Beispiel für eine derartige Verbindung ist 6-(1-Acetylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin.

[0020] Es wurde jedoch nun überraschenderweise gefunden, daß die Modifizierung einer Seitenkette und gegebenenfalls die Hinzufügung eines weiteren Substituenten an der Anilingruppe zu einer ausgesuchten Gruppe von Verbindungen mit insofern verstärkter Wirkung führt, als die Verbindungen neben EGF-Hemmwirkung gute erbB2-Kinase-Hemmwirkung aufweisen, so daß sie besonders gut für die klinische Anwendung bei der Behandlung von Tumoren, an denen diese beiden Kinasen beteiligt sind, geeignet sind.

[0021] Ohne andeuten zu wollen, daß die in der vorliegenden Erfindung offenbarten Verbindungen nur dank einer Wirkung auf einen einzelnen biologischen Prozeß pharmakologische Wirkung besitzen, wird angenommen, daß die Verbindungen eine Antitumorwirkung bereitstellen, indem sie zwei der Rezeptor-Tyrosinkinasen der erbB-Familie, die an den Signalübertragungsschritten, die zur Proliferation von Tumorzellen führen, beteiligt sind, hemmen. Insbesondere wird angenommen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Antitumorwirkung bereitstellen, indem sie die EGFR- und/oder erbB2-Rezeptor-Tyrosinkinase hemmen.

[0022] Gegenstand der Erfindung ist nach einer ersten Ausgestaltung ein Chinazolinderivat der Formel I:



worin n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R⁵ jeweils unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Sulfamoyl, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyloxy, C₂₋₆-Alkinyloxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-C₁₋₆-Alkylsulfamoyl und N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)sulfamoyl, C(O)NR⁶R⁷, worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander unter Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertem Aryl ausgewählt sind oder

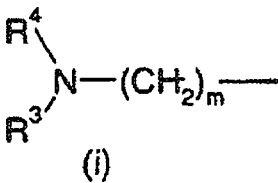
R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bilden, der zusätzliche Heteroatome enthalten kann, ausgewählt ist;

X¹ für eine direkte Bindung oder O steht;

R¹ unter Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist, wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Hydroxy und Halogen ausgewählt sind, und/oder einen unter Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, Carbamoyl, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)carbamoyl, C₂₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkanoyloxy, C₂₋₆-Alkanoylamino, N-C₁₋₆-Alkyl-C₂₋₆-alkanoylamino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, N-C₁₋₆-Alkylsulfamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)sulfamoyl, C₁₋₆-Alkansulfonylamino und N-C₁₋₆-Alkyl-C₁₋₆-alkansulfonylamino ausgewählten Substituenten substituiert ist;

R² für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkyl steht,

wobei alle diese Gruppen gegebenenfalls durch Fluor, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i)



worin m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind,

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche unter Sauerstoff, S, SO, SO₂ oder NR⁸, worin

R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder C₁₋₆-Alkylcarbonyl steht, ausgewählte Heteroatome enthält, bilden, substituiert sein können;

mit der Maßgabe, daß es sich bei dem Chinazolinderivat nicht um:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(isopropylloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;

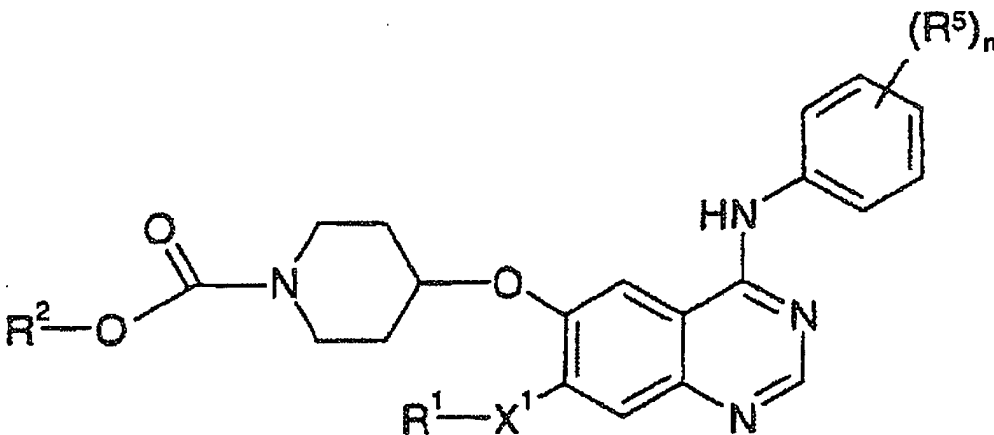
4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin oder

6-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin

handelt;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0023] Gegenstand der Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung ein Chinazolinderivat der Formel I:



I

worin n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

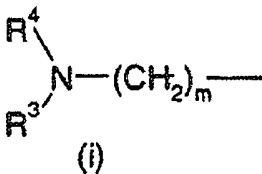
R⁵ jeweils unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Sulfamoyl, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyloxy, C₂₋₆-Alkinyloxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-C₁₋₆-Alkylsulfamoyl und N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)sulfamoyl, C(O)NR⁶R⁷, worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertem Aryl ausgewählt sind oder

R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bilden, der zusätzliche Heteroatome enthalten kann, ausgewählt ist;

X¹ für eine direkte Bindung oder O steht;

R¹ unter Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist, wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Hydroxy und Halogen ausgewählt sind, und/oder einen unter Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, Carbamoyl, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)carbamoyl, C₂₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkanoyloxy, C₂₋₆-Alkanoylamino, N-C₁₋₆-Alkyl-C₂₋₆-alkanoylamino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, N-C₁₋₆-Alkylsulfamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)sulfamoyl, C₁₋₆-Alkansulfonylamino und N-C₁₋₆-Alkyl-C₁₋₆-alkansulfonylamino ausgewählten Substituenten substituiert ist;

R² für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkynyl steht, wobei alle diese Gruppen gegebenenfalls durch Fluor, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i)



worin m für 1, 2 oder 3 steht;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind,

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche unter Sauerstoff, S, SO, SO₂ oder NR⁸, worin R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder C₁₋₆-Alkylcarbonyl steht, ausgewählte Heteroatome enthält, bilden, substituiert sein können;

mit der Maßgabe, daß es sich bei dem Chinazolinderivat nicht um:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(isopropylloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;

4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin oder

6-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin handelt;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0024] In der vorliegenden Beschreibung schließt der generische Begriff „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Alkylgruppen, wie Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl, und C₃₋₇-Cycloalkylgruppen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie „Propyl“ ist jedoch ausschließlich die geradkettige Variante gemeint, bei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie „Isopropyl“ ist ausschließlich die verzweigt-kettige Variante gemeint, und bei Bezugnahme auf einzelne Cycloalkylgruppen wie „Cyclopentyl“ ist ausschließlich dieser 5-gliedrige Ring gemeint. Eine analoge Konvention gilt für andere generische Begriffe, beispielsweise schließt C₁₋₆-Alkoxy Methoxy, Ethoxy, Cyclopropyloxy und Cyclopentyloxy ein, C₁₋₆-Alkylamino Methylamino, Ethylamino, Cyclobutylamino und Cyclohexylamino ein und Di[(C₁₋₆-alkyl)]amino Dimethylamino, Diethylamino, N-Cyclobutyl-N-methylamino und N-Cyclohexyl-N-ethylamino ein.

[0025] Der Begriff „Aryl“ bezieht sich auf aromatische Kohlenwasserstoffringe wie Phenyl oder Naphthyl. Die Begriffe „heterocyclisch“ und „Heterocycl“ umfassen Ringstrukturen, die mono- oder bicyclisch sein können und 3 bis 15 Atome enthalten, von denen mindestens eines, und vorzugsweise 1 bis 4, ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist. Ringe können aromatisch, nichtaromatisch oder teilaromatisch in dem Sinne, daß ein Ring eines anellierten Ringsystems aromatisch und der andere nichtaromatisch sein kann, sein. Spezielle Beispiele für derartige Ringsysteme sind Furyl, Benzofuranyl, Tetrahydrofuryl, Chromanyl, Thienyl, Benzothienyl, Pyridyl, Piperidiny, Chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl, Isochinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyl, Pyrazinyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Pyrrolyl, Pyrrolidiny, Indolyl, Indoliny, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl, Indazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Morpholiny, 4H-1,4-Benzoxazinyl, 4H-1,4-Benzothiazinyl, 1,2,3-Triazolyl,

1,2,4-Triazolyl, Oxadiazolyl, Furazanyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothienyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Azetidiny, Tetrahydropyranyl, Oxepanyl, Oxazepanyl, Tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-Dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, Homopiperidiny, Homopiperazinyl, Dihydropyridiny, Tetrahydropyridiny, Dihydropyrimidiny, Tetrahydropyrimidiny, Tetrahydrothienyl, Tetrahydrothiopyranyl oder Thiomorpholinyl.

[0026] Spezielle Beispiele für heterocyclische Gruppen sind Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl oder N-C₁₋₆-Alkylpyrrolidin oder N-C₁₋₆-Alkylpiperidin.

[0027] Wenn Ringe Stickstoffatome enthalten, so können diese ein Wasserstoffatom oder eine Substituentengruppe wie eine C₁₋₆-Alkylgruppe tragen, sofern zur Erfüllung der Bindungserfordernisse von Stickstoff erforderlich, oder über das Stickstoffatom an den Rest der Struktur gebunden sein. Ein Stickstoffatom in einer Heterocyclgruppe kann zu dem entsprechenden N-Oxid oxidiert sein.

[0028] Die Verbindungen weisen im allgemeinen günstige physikalische Eigenschaften, wie eine hohe Löslichkeit, auf und behalten dabei eine hohe antiproliferative Wirkung. Des weiteren sind viele der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem hERG-Assay inaktiv oder nur schwach aktiv.

[0029] Es versteht sich, daß insofern als bestimmte Verbindungen der Formel I gemäß obiger Definition auf Grund von einem oder mehreren asymmetrisch substituierten Kohlenstoff- und/oder Schwefelatomen in optisch aktiven oder racemischen Formen existieren können und demgemäß enantiomerenrein, als Diastereoisomeregemisch oder als Racemat existieren und isoliert werden können. Die vorliegende Erfindung schließt in ihrer Definition alle derartigen racemischen Formen, optisch aktiven Formen, enantiomerenreinen Formen, Diastereoisomeregemischformen und stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I oder Gemische davon mit der oben angegebenen Wirkung ein. Die Synthese von optisch aktiven Formen kann nach gut bekannten Standardmethoden der organischen Chemie erfolgen, beispielsweise durch Synthese aus optisch aktiven Edukten oder durch Trennung einer racemischen Form. Ganz ähnlich kann die oben aufgeführte Wirkung mit Hilfe der standardmäßigen Labortechniken, auf die nachstehend Bezug genommen wird, beurteilt werden.

[0030] Die Erfindung betrifft alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I mit antiproliferativer Wirkung.

[0031] Es versteht sich auch, daß bestimmte Verbindungen der Formel I in solvatisierten sowie unsolvatisierten Formen, wie beispielsweise hydratisierten Formen, existieren können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen mit antiproliferativer Wirkung einschließt.

[0032] Es versteht sich auch, daß bestimmte Verbindungen der Formel I Polymorphismus aufweisen können und daß die Erfindung alle Formen, die antiproliferative Wirkung besitzen, einschließt.

[0033] Geeignete Werte für die oben angesprochenen generischen Reste sind u.a. die nachstehend aufgeführten Werte.

[0034] Geeignete Werte für eine der Gruppen R¹, R², R³, R⁴ oder R⁵ gemäß vor- oder nachstehender Definition in der vorliegenden Beschreibung sind u.a.:

Für Halogen für C ₁₋₆ -Alkyl	Fluor, Chlor, Brom und Iod; Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Pentyl und Hexyl;
für C _{1,4} -Alkyl für C _{1,6} -Alkoxy für C _{2,8} -Alkenyl für C _{2,8} -Alkinyl für C _{2,6} -Alkenyloxy für C _{2,6} -Alkinyloxy für C _{1,6} -Alkylthio für C _{1,6} -Alkylsulfanyl für C _{1,6} -Alkylsulfonyl für C _{1,6} -Alkylamino	Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl; Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy und Butoxy; Vinyl, Isopropenyl, Allyl und But-2-enyl; Ethinyl, 2-Propinyl und But-2-ynyl; Vinyloxy und Allyloxy; Ethinyloxy und 2-Propinyloxy; Methylthio, Ethylthio und Propylthio; Methylsulfanyl und Ethylsulfanyl; Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino und Butylamino;
für Di(C _{1,6} -alkyl)amino	Dimethylamino, Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino und Diisopropylamino;
für C _{1,6} -Alkoxy-carbonyl	Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl;
für <u>N</u> -C _{1,6} -Alkylcarbamoyl	<u>N</u> -Methylcarbamoyl, <u>N</u> -Ethyl-carbamoyl, <u>N</u> -Propylcarbamoyl und <u>N</u> -Isopropylcarbamoyl;
für <u>N,N</u> -Di-(C _{1,6} -alkyl)carbamoyl	<u>N,N</u> -Dimethylcarbamoyl, <u>N,N</u> -EthylN-methylcarbamoyl und <u>N,N</u> -Diethylcarbamoyl;
für C _{2,6} -Alkanoyl für C _{2,6} -Alkanoyloxy für C _{2,6} -Alkanoylamino für <u>N</u> -C _{1,6} -Alkyl-C _{2,6} -alkanoylamino für <u>N</u> -C _{1,6} -Alkylsulfamoyl	Acetyl, Propionyl und Isobutyryl; Acetoxy und Propionyloxy; Acetamido und Propionamido; <u>N</u> -Methylacetamido und <u>N</u> Methylpropionamido; N-Methylsulfamoyl, NEthylsulfamoyl und N-Isopropylsulfamoyl;
für <u>N,N</u> -Di-(C _{1,6} -alkyl)sulfamoyl	<u>N,N</u> -Dimethylsulfamoyl und N-Methyl-N-ethylsulfamoyl;
für C _{1,6} -Alkansulfonylamino für <u>N</u> -C _{1,6} -Alkyl-C _{1,6} -alkansulfonylamino	Methansulfonylamino und Ethansulfonylamino; <u>N</u> -Methylmethansulfonylamino und <u>N</u> -Methylethansulfonylamino;
für Hydroxy-C _{1,6} -alkoxy	Hydroxymethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 1-Hydroxyethoxy und 3-Hydroxypropoxy.

[0035] Es versteht sich, daß dann, wenn R¹ für eine C₁₋₆-Alkylgruppe steht, die beispielsweise durch Amino beispielsweise unter Bildung einer 2-Aminoethylgruppe substituiert ist, die C₁₋₆-Alkylgruppe an die Gruppe X¹ (oder den Chinazolinring, wenn X¹ für eine direkte Bindung steht) gebunden ist.

[0036] Bei Bezugnahme auf eine C_{1,4}-Alkylgruppe in der vorliegenden Beschreibung versteht es sich, daß sich derartige Gruppen auf Alkylgruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen beziehen. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß repräsentative Beispiele für derartige Gruppen die oben unter C_{1,6}-Alkyl aufgeführten mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen sind, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl. Ganz ähnlich bezieht sich eine Bezugnahme auf eine C_{1,3}-Alkylgruppe auf Alkylgruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl. Eine analoge Konvention gilt für die anderen oben aufgeführten Gruppen, wie C_{1,4}-Alkoxy, C_{2,4}-Alkenyl, C_{2,4}-Alkinyl und C_{2,4}-Alkanoyl.

[0037] In der Verbindung der Formel I liegen in 2-, 5- und 8-Stellung des Chinazolinrings Wasserstoffatome vor.

[0038] Ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel I ist beispielsweise ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel I, beispielsweise ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure; oder beispielsweise ein Salz einer ausreichend sauren Verbindung der Formel I, beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz, wie ein Calcium- oder Magnesiumsalz, oder ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base wie Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin.

[0039] Besondere Beispiele für n sind 1, 2 oder 3, geeigneterweise 2 oder 3.

[0040] Geeigneterweise ist R^5 jeweils unabhängig voneinander unter Halogen, Trifluormethyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl oder einer Gruppe $C(O)NR^6R^7$, worin R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung besitzen, ausgewählt.

[0041] Insbesondere ist R^5 jeweils unabhängig voneinander unter Halogen, wie Chlor oder Fluor, ausgewählt.

[0042] Besondere Substituenten für die Gruppen R^6 und R^7 , wenn diese nicht für Wasserstoff stehen, sind u.a. Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, Trifluormethyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{2-6} -Alkenyloxy, C_{2-6} -Alkinyloxy, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfanyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylamino, Di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl, N - C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, N,N -Di(C_{1-6} -alkyl)carbamoyl, N - C_{1-6} -Alkylsulfamoyl, N,N -Di(C_{1-6} -alkyl)sulfamoyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder heterocyclische Gruppen.

[0043] Besondere Beispiele für Arylsubstituenten für R^6 und R^7 sind Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

[0044] Besondere Beispiele für heterocyclische Substituenten für R^6 und R^7 sind 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe wie Furyl, Tetrahydrofuryl, Thienyl, Pyridyl, Piperidinyl, Pyrazinyl, Piperazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Morpholinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Oxadiazolyl, Furazanyl, Thiadiazolyl oder Tetrazolyl.

[0045] Wenn R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bilden, so handelt es sich dabei beispielsweise um einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gesättigt oder ungesättigt ist. Besondere Beispiele sind Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder Thiomorpholino. Alternativ dazu bilden R^6 und R^7 gemeinsam eine C_{3-6} -Alkenylgruppe.

[0046] Durch R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete heterocyclische Ringe können durch beliebige der oben in Relation zu R^6 und R^7 aufgeführten Gruppen substituiert sein. Außerdem können diese Ringe durch eine oder mehrere C_{1-6} -Alkylgruppen substituiert sein, die selbst durch eine oder mehrere unter Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Sulfamoyl, Trifluormethyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{2-6} -Alkenyloxy, C_{2-6} -Alkinyloxy, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfanyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylamino, Di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl, N - C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, N,N -Di(C_{1-6} -alkyl)carbamoyl, N - C_{1-6} -Alkylsulfamoyl oder N,N -Di(C_{1-6} -alkyl)sulfamoyl ausgewählte Gruppen substituiert sein können.

[0047] Eine beispielhafte Gruppe von Substituenten für R^6 oder R^7 , wenn sie nicht für Wasserstoff stehen, sind Cyano, Hydroxy, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylamino, Aryl wie Phenyl oder heterocyclische Gruppen wie Furyl, und dann, wenn R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, außerdem C_{1-6} -Alkylgruppen wie Methyl.

[0048] Wenn n für 1, 2 oder 3 steht, steht eine Gruppe R^5 geeigneterweise in ortho-Stellung an dem Benzolring.

[0049] Wenn n für 1, 2 oder 3 steht, steht eine Gruppe R^5 geeigneterweise in meta-Stellung an dem Benzolring.

[0050] So steht dann, wenn n für 1 steht, die Gruppe R^5 geeigneterweise in ortho-Stellung oder meta-Stellung an dem Benzolring.

[0051] Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung steht dann, wenn n für 2 steht, die erste Gruppe R^5 geeigneterweise in meta-Stellung und die zweite Gruppe R^5 geeigneterweise in ortho- oder para-Stellung an dem Benzolring, und somit weist der Ring Substituenten in 2- und 3- oder 3- und 4-Stellung an dem Benzolring auf.

[0052] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht dann, wenn n für 2 oder 3 steht, die erste Gruppe R^5 geeigneterweise in ortho-Stellung, die zweite Gruppe R^5 geeigneterweise in meta-Stellung und gegebenenfalls (wenn n für 3 steht) die dritte Gruppe R^5 geeigneterweise in para-Stellung an dem Benzolring. So weist der Ring dann, wenn n für 2 steht, geeigneterweise Substituenten in 2- und 3-Stellung an dem Benzolring auf, und wenn n für 3 steht, weist der Ring geeigneterweise Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung an dem Benzolring auf.

[0053] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Chinazolinderivate mit Substituenten (beispiels-

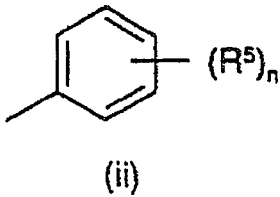
weise Halogensubstituenten) in 2- und 3-Stellung oder 2-, 3- und 4-Stellung an dem Benzolring im Vergleich zu Chinazolinderivaten mit Substituenten in 3- und 4-Stellung an dem Benzolring Verbindungen mit insofern verbesserter Wirkung ergeben, als die Verbindungen eine erhöhte Wirksamkeit gegen erbB2- und/oder EGFR-Rezeptor-Tyrosinkinase (insbesondere gegen erbB2-Rezeptor-Tyrosinkinase) in Zellassays aufweisen. Es wird angenommen, daß Chinazolinderivate mit Substituenten (beispielsweise Halogensubstituenten) in 2- und 3-Stellung oder 2-, 3- und 4-Stellung an dem Benzolring auch eine erhöhte Wirksamkeit gegen erbB2- und/oder EGFR-Rezeptor-Tyrosinkinase (insbesondere gegen erbB2-Rezeptor-Tyrosinkinase) in vivo aufweisen.

[0054] Wenn n für 2 oder 3 steht, steht die Gruppe R^5 geeigneterweise jeweils für das gleiche Halogenatom oder verschiedene Halogenatome, wie Chlor oder Fluor. Geeigneterweise steht mindestens eine Gruppe R^5 für Fluor, welches vorzugsweise in ortho-Stellung (2-Stellung) an dem Benzolring steht.

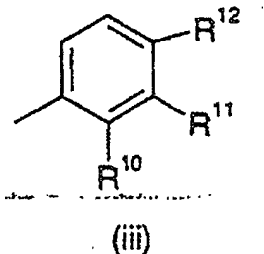
[0055] Wenn n für 2 steht, steht die Gruppe R^5 geeigneterweise jeweils für das gleiche Halogenatom oder verschiedene Halogenatome. Insbesondere steht eine Gruppe R^5 für Chlor, welches vorzugsweise in meta-Stellung (3-Stellung) an dem Benzolring, an den es gebunden ist, steht, und die andere Gruppe R^5 für Fluor, welches vorzugsweise in ortho-Stellung (2-Stellung) oder para-Stellung (4-Stellung) an dem Benzolring steht.

[0056] Wenn n für 3 steht, steht die Gruppe R^5 geeigneterweise jeweils für das gleiche Halogenatom oder verschiedene Halogenatome. Insbesondere steht eine Gruppe R^5 für Chlor, welches vorzugsweise in meta-Stellung (3-Stellung) an dem Benzolring, an den es gebunden ist, steht, und die anderen beiden Gruppen R^5 stehen jeweils für Fluor, welches vorzugsweise in ortho-Stellung (2-Stellung) bzw. para-Stellung (4-Stellung) an dem Benzolring steht.

[0057] Besondere Beispiele für die Gruppe der Unterformel (ii):

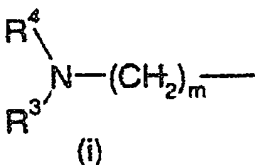


in Formel I sind somit Gruppen der Unterformel (iii):



worin (a) eine der Gruppen R^{10} oder R^{12} für Wasserstoff und die andere für Halogen, wie Chlor oder Fluor und insbesondere Fluor, steht und R^{11} für Halogen, wie Chlor oder Fluor und insbesondere Chlor, steht oder (b) R^{10} für Halogen, wie Chlor oder Fluor und insbesondere Fluor, steht, R^{11} für Halogen, wie Chlor oder Fluor und insbesondere Chlor, steht und R^{12} für Wasserstoff oder Halogen, wie Chlor oder Fluor und insbesondere Fluor, steht oder (c) R^{10} für Fluor steht, R^{11} für Chlor steht und R^{12} für Wasserstoff oder Fluor steht. Insbesondere haben R^{10} , R^{11} und R^{12} die unter (b) und/oder (c) angegebene Bedeutung.

[0058] Nach einer Ausführungsform gilt, daß dann, wenn n für 2 steht, die Gruppe R^5 jeweils für das gleiche Halogenatom oder verschiedene Halogenatome (wie Fluor und/oder Chlor), und die erste Gruppe R^5 in ortho-Stellung steht und die zweite Gruppe R^5 in meta-Stellung an dem Benzolring steht, R^2 nicht für (gegebenenfalls substituiertes) C_{1-6} -Alkyl steht. Insbesondere steht R^2 nicht für gegebenenfalls durch Fluor, C_{1-6} -Alkoxy oder eine Gruppe der Unterformel (i)



worin m für 0 steht und R³ und R⁴ unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ausgewählt sind, substituiertes C₁₋₆-Alkyl.

[0059] Geeigneterweise steht X¹ für Sauerstoff.

[0060] Insbesondere ist R¹ aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl und C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl ausgewählt, wobei jede C₁₋₆-Alkylgruppe in R¹ gegebenenfalls einen oder mehrere (geeigneterweise 1 oder 2) Hydroxy- oder Halogen-substituenten trägt. Speziell ist R¹ unter C₁₋₆-Alkyl, vorzugsweise unter C₁₋₄-Alkyl und noch weiter bevorzugt unter C₁₋₂-Alkyl ausgewählt. Beispielsweise kann R¹ für Methyl stehen.

[0061] R¹-X¹- ist beispielsweise unter Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopropylmethoxy, 2-Hydroxyethoxy, 2-Fluorethoxy, 2-Methoxyethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 3-Hydroxy-3-methylbutoxy ausgewählt.

[0062] Insbesondere ist R¹-X¹- unter Wasserstoff, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy ausgewählt. Beispielsweise ist R¹-X¹- unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy ausgewählt. Ein besonderes Beispiel für eine Gruppe R¹-X¹- ist Methoxy.

[0063] Geeigneterweise steht R² für C₁₋₆-Alkyl (insbesondere C₁₋₃-Alkyl, speziell C₁₋₂-Alkyl), das gegebenenfalls durch ein Fluor, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß obiger Definition substituiert ist. Ein besonderes Beispiel für einen Substituenten für R² ist eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß obiger Definition.

[0064] Insbesondere ist R² eine C₁₋₃-Alkylgruppe wie Methyl oder Ethyl, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß obiger Definition substituiert ist. Wenn R² einen Substituenten der Unterformel (i) enthält, steht m geeigneterweise für 0, 1 oder 2.

[0065] Wenn R² einen Substituenten der Unterformel (i) enthält, steht m geeigneterweise für 1 oder 2 und vorzugsweise 2. Nach einer anderen Ausgestaltung steht m insbesondere für 0 oder 1.

[0066] Wenn R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält, bilden, so enthält dieser geeigneterweise zusätzliche unter O und NR⁸, worin R⁸ die in bezug auf Formel I angegebene Bedeutung besitzt, ausgewählte Heteroatome.

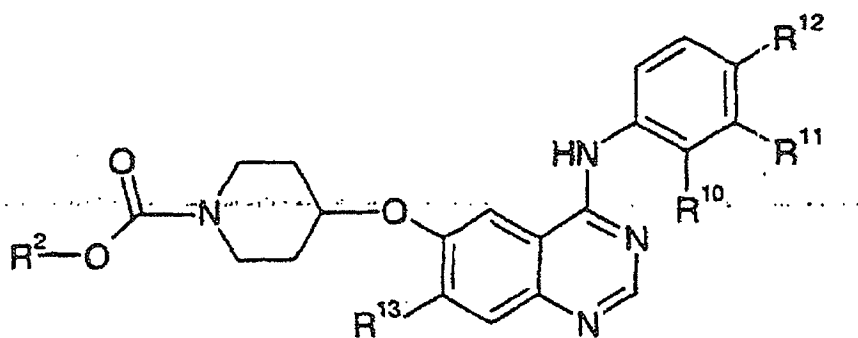
[0067] Wenn R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält, bilden, so umfaßt dieser geeigneterweise einen Pyrrolidinring, einen Morpholinring, einen Piperidinring oder einen Piperazinring, der gegebenenfalls an dem verfügbaren Stickstoffatom durch eine Gruppe R⁸ gemäß obiger Definition substituiert ist. Besondere Beispiele für Gruppen R⁸ sind u.a. C₁₋₃-Alkyl wie Methyl, C₁₋₃-Alkylsulfonyl wie Methylsulfonyl; C₁₋₃-Alkylcarbonyl wie Acetyl; C₂₋₄-Alkenyl wie Allyl oder C₂₋₄-Alkynyl wie Propargyl. Insbesondere steht R⁸ für eine C₁₋₃-Alkylgruppe wie Methyl.

[0068] Alternativ dazu können die Gruppen R³ und R⁴ geeigneterweise unabhängig voneinander unter C₁₋₆-Alkyl, insbesondere unter C₁₋₃-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, ausgewählt sein. Beispielsweise kann jede der Gruppen R³ und R⁴ geeigneterweise für C₁₋₃-Alkyl stehen; so kann nach einer Ausgestaltung jede der Gruppen R³ und R⁴ für Ethyl stehen.

[0069] Besondere Beispiele für Gruppen R² sind u.a. Methyl, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 2-(Piperidinyl)ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)ethyl oder 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl. Spezielle Beispiele für Gruppen R² sind u.a. Methyl, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 2-(Piperidin-1-yl)ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)ethyl oder 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl.

[0070] Nach einer besonderen Ausführungsform steht R² für Methyl. Nach einer alternativen Ausführungsform ist R² unter 2-(Piperidin-1-yl)ethyl, 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl und 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl ausgewählt; insbesondere steht R² für 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl. Nach einer anderen alternativen Ausführungsform ist R² unter 2-(Dimethylamino)ethyl und 2-(Diethylamino)ethyl ausgewählt. Nach einer anderen alternativen Ausführungsform steht R² für 2-(Morpholin-4-yl)ethyl.

[0071] Besondere Beispiele für die Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel IA:



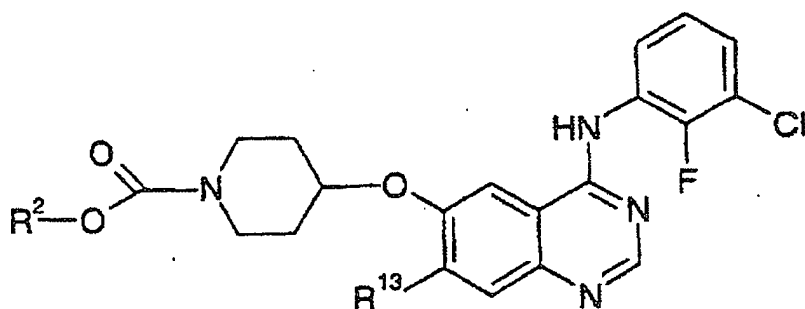
IA

worin R² die oben in bezug auf Formel I angegebene Bedeutung besitzt, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben in bezug auf Unterformel (iii) angegebene Bedeutung besitzen und R¹³ unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy und speziell Methoxy ausgewählt ist.

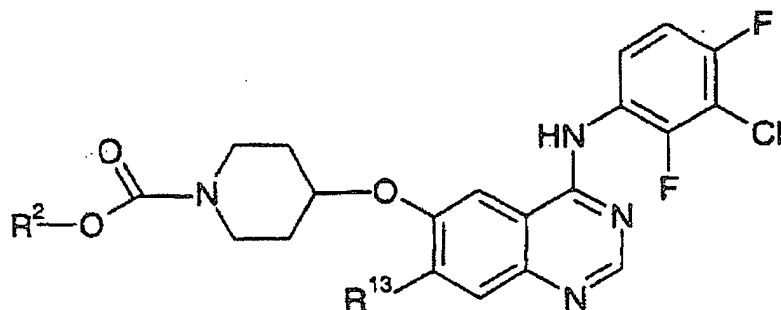
[0072] Zur Ausräumung jeglicher Zweifel handelt es sich dann, wenn die Verbindungen der Formel I als Verbindungen der Formel IA definiert sind, bei dem Chinazolinderivat nicht um:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(tert.-butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(isopropylloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin oder
 6-[[1-(tert.-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0073] Andere besondere Beispiele für die Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formeln IB und/oder IC:



IB



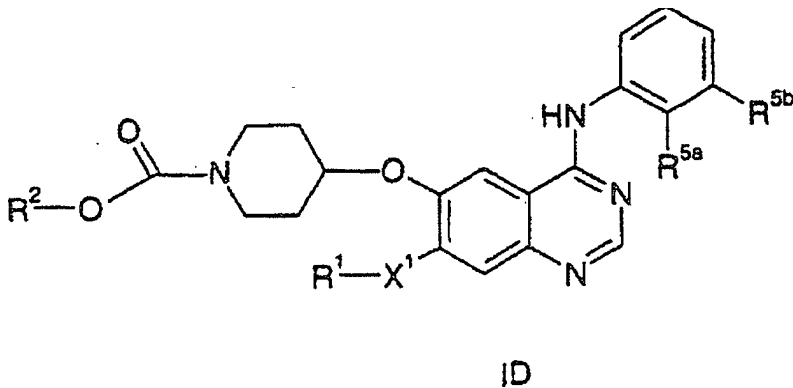
IC

worin R² die oben in bezug auf Formel I angegebene Bedeutung besitzt und R¹³ unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy und speziell Methoxy ausgewählt ist.

[0074] Zur Ausräumung jeglicher Zweifel handelt es sich dann, wenn die Verbindungen der Formel 2 als Ver-

bindungen der Formel IB definiert sind, bei dem Chinazolinderivat nicht um:
6-[[1-tert.-Butoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0075] Andere besondere Beispiele für die Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel ID:



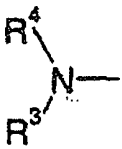
worin:

R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander unter Halogen (beispielsweise Fluor und/oder Chlor) ausgewählt sind;

X^1 für eine direkte Bindung oder O steht;

R^1 unter Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt ist, wobei die C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Hydroxy und Halogen ausgewählt sind, und/oder einen unter Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxy- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-8} -Alkynyl, C_{2-8} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylamino, Di(C_{1-6} -alkyl)amino, Carbamoyl, N - C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, N,N -Di(C_{1-6} -alkyl)carbamoyl, C_{2-6} -Alkanoyl, C_{2-6} -Alkanoyloxy, C_{2-6} -Alkanoylamino, N - C_{1-6} -Alkyl- C_{2-6} -alkanoylamino, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, N - C_{1-6} -Alkylsulfamoyl, N,N -Di(C_{1-6} -alkyl)sulfamoyl, C_{1-6} -Alkansulfonylamino und N - C_{1-6} -Alkyl- C_{1-6} -alkansulfonylamino ausgewählten Substituenten substituiert ist;

R^2 für C_{1-6} -Alkyl steht, wobei die C_{1-6} -Alkylgruppe gegebenenfalls durch Fluor, C_{1-6} -Alkoxy oder eine Gruppe der Unterformel (iv)



(iv)

worin R^3 und R^4 unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ausgewählt sind, substituiert ist, oder R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche unter Sauerstoff, S, SO, SO₂ oder NR⁸, worin R⁸ für Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkylsulfonyl steht, ausgewählte Heteroatome enthält, bilden; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0076] Zur Ausräumung jeglicher Zweifel handelt es sich dann, wenn die Verbindungen der Formel I als Verbindungen der Formel ID definiert sind, bei dem Chinazolinderivat nicht um 6-[[1-tert.-Butoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0077] In den Verbindungen der Formel ID steht die Gruppe R^2 geeigneterweise für C_{1-6} -Alkyl, insbesondere unsubstituiertes C_{1-6} -Alkyl. Beispielsweise kann die Gruppe R^2 für Methyl oder Ethyl stehen, insbesondere Methyl.

[0078] In den Verbindungen der Formel ID steht X^1 geeigneterweise für Sauerstoff. R^1 ist geeigneterweise unter Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl ausgewählt, wobei jede C_{1-6} -Alkylgruppe in R^1 gegebenenfalls einen oder mehrere (geeigneterweise 1 oder 2) Hydroxy- oder Halogensubstituenten trägt. Insbesondere ist R^1 unter C_{1-6} -Alkyl, vorzugsweise unter C_{1-4} -Alkyl und noch weiter bevorzugt unter C_{1-2} -Alkyl ausgewählt. Beispielsweise kann R^1 für Methyl stehen. Ein besonderes Beispiel für die Gruppe R^1-X^1 in den Verbindungen der Formel ID ist Methoxy.

[0079] Dem Fachmann wäre klar, daß die besonderen neuen erfindungsgemäßen Verbindungen diejenigen Verbindungen der Formel I (einschließlich IA, IB, IC und ID) einschließen, in denen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, m und n jeweils eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sofern nicht anders vermerkt.

[0080] Beispiele für Verbindungen der Formel I sind beispielsweise:

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-2-(N,N-dimethylamino)ethoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chloranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0081] Bevorzugte Beispiele für Verbindungen der Formel I sind beispielsweise:

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0082] Eine besondere Gruppe von Beispielen für Chinazolinderivate der Formel IA sind beispielsweise:

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-2-(N,N-dimethylamino)ethoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0083] Eine besondere Gruppe von Beispielen für Chinazolinderivate der Formel IB sind beispielsweise:

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-2-(N,N-dimethylamino)ethoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0084] Eine besondere Gruppe von Beispielen für Chinazolinderivate der Formel IC sind beispielsweise:
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin
 und
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0085] Ein besonderes Beispiel für ein Chinazolinderivat der Formel ID ist:
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-2-(N,Ndimethylamino)ethoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinasolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0086] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind beispielsweise:
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Synthese von Chinazolinderivaten der Formel I

[0087] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist gemäß einer weiteren Ausgestaltung ein Verfahren zur Herstellung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon. Es versteht sich, daß bei bestimmten der folgenden Verfahren bestimmte Substituenten geschützt werden müssen, damit sie keine unerwünschte Reaktion eingehen. Für den Chemiker ist leicht ersichtlich, wann ein derartiger Schutz erforderlich ist und wie derartige Schutzgruppen eingebracht und später wieder abgespalten werden können.

[0088] Bezüglich Beispielen für Schutzgruppen sei auf einen der vielen allgemeinen Texte zu diesem Thema verwiesen, beispielsweise "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodora Green (Verlag John Wiley & Sons). Schutzgruppen können nach einem beliebigen zweckmäßigen Verfahren abgespalten werden, das sich gemäß Literaturangaben oder den Kenntnissen des Chemikers zur Abspaltung der betreffenden Schutzgruppe eignet, wobei derartige Verfahren so gewählt werden, daß die Abspaltung der Schutzgruppe unter minimaler Störung von an anderer Stelle im Molekül vorhandenen Gruppen erfolgt.

[0089] Wenn Reaktanten also beispielsweise Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy enthalten, kann es somit wünschenswert sein, die Gruppe bei einer der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

[0090] Als Schutzgruppe für eine Amino- oder Alkylaminogruppe eignet sich beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Alkoxycarbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder t-Butoxycarbonylgruppe, eine Arylmethoxycarbonylgruppe, beispielsweise Benzyloxycarbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen variieren natürlich mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Acylgruppe, wie eine t-Butoxycarbonylgruppe, beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure, und eine Arylmethoxycarbonylgruppe, wie eine Benzyloxycarbonylgruppe, durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, oder durch Behandlung mit einer Lewis-Säure, beispielsweise Bortris(trifluoressigsäure), abspalten. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die durch Behandlung mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylamino-propylamin, oder mit Hydrazin abgespalten werden kann.

[0091] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxylgruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, beispiels-

weise eine Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, beispielsweise Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen variieren natürlich mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid oder Ammoniak, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Arylmethylgruppe, wie eine Benzylgruppe, beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, abspalten.

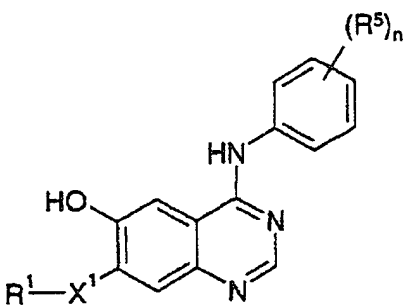
[0092] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine veresternde Gruppe, beispielsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, die beispielsweise durch Hydrolyse mit einer Base, wie Natriumhydroxid, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine t-Butylgruppe, die beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure, beispielsweise einer organischen Säure, wie Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine Benzylgruppe, die beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator, wie Palladium auf Kohle, abgespalten werden kann.

[0093] Als Schutzgruppe kommen auch Harze in Betracht.

[0094] Die Schutzgruppen können in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese nach an sich bekannten und üblichen Methoden abgespalten werden.

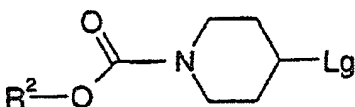
[0095] Ein Chinazolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon kann nach einem beliebigen Verfahren hergestellt werden, das bekanntlich für die Herstellung chemisch verwandter Verbindungen geeignet ist. Wenn derartige Verfahren zur Herstellung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon verwendet werden, werden sie als weiteres Merkmal der Erfindung bereitgestellt und durch die folgenden repräsentativen Beispiele illustriert. Die benötigten Edukte sind nach Standardmethoden der organischen Chemie erhältlich (siehe beispielsweise *Advanced Organic Chemistry* (Wiley-Interscience), Jerry March). Die Herstellung derartiger Edukte wird in den beigefügten nicht einschränkenden Beispielen beschrieben. Alternativ dazu sind die benötigten Edukte in Anlehnung an die erläuterten Methoden nach Verfahrensweisen erhältlich, die zum üblichen Fachwissen des organischen Chemikers gehören. Informationen zur Herstellung der benötigten Edukte oder verwandter Verbindungen (die zur Herstellung benötigter Edukte abgewandelt werden können) finden sich auch in den folgenden Patent- und Anmeldeveröffentlichungen, auf deren relevante Verfahrensteile hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird: WO 94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO 01/66099, US 5 252 586, EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 und EP 635 507.

[0096] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch, daß die Chinazolinderivate der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon nach einem Verfahren (a) bis (k) wie folgt hergestellt werden können (wobei die Variablen die oben angegebene Bedeutung besitzen, sofern nicht anders vermerkt):
Verfahren (a) Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II:



II

worin R^1 , X^1 , R^5 und n eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel III:



III

worin R^2 eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine austauschbare Gruppe steht, wobei die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt wird; und danach jede vorhandene Schutzgruppe mit herkömmlichen Mitteln abgespalten wird.

[0097] Eine zweckmäßige austauschbare Gruppe Lg ist beispielsweise eine Halogen-, Alkansulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe, beispielsweise eine Chlor-, Brom-, Methansulfonyloxy-, 4-Nitrobenzolsulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe (geeigneterweise eine Methansulfonyloxy-, 4-Nitrobenzolsulfonyloxy- oder Toluol-4-sulfonyloxygruppe).

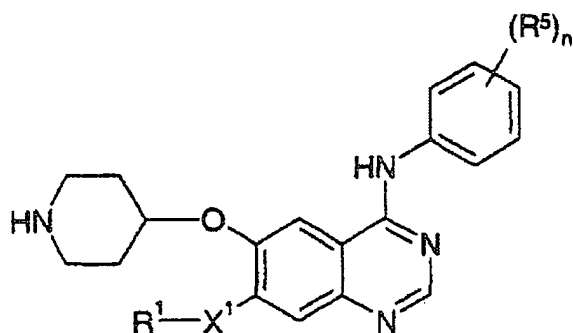
[0098] Die Umsetzung wird vorteilhafterweise in Gegenwart von Base durchgeführt. Als Base eignen sich beispielsweise eine organische Aminbase, wie beispielsweise Diisopropylethylamin, Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, oder beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -hydroxid, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Caesiumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Alternativ dazu ist eine derartige Base beispielsweise ein Alkalimetallhydrid, beispielsweise Natriumhydrid, ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallamid, beispielsweise Natriumamid oder Natriumbis(trimethylsilyl)amid, oder ein ausreichend basisches Alkalimetallhalogenid, beispielsweise Caesiumfluorid oder Natriumiodid. Die Umsetzung erfolgt geeigneterweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels, beispielsweise eines Alkanols oder Esters, wie Methanol, Ethanol, 2-Propanol oder Essigsäureethylester, eines halogenierten Lösungsmittels, wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder Tetrachlorkohlenstoff, eines Ethers, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, eines aromatischen Kohlenwasserstofflösungsmittels, wie Toluol, oder (geeigneterweise) eines dipolar aprotischen Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on oder Dimethylsulfoxid. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 150°C (oder dem Siedepunkt des Lösungsmittels), geeigneterweise im Bereich von 20 bis 90°C.

[0099] Eine besonders gut geeignete Base ist Caesiumfluorid. Diese Umsetzung wird geeigneterweise in einem inerten dipolar aprotischen Lösungsmittel wie N,N-Dimethylacetamid oder N,N-Dimethylformamid durchgeführt. Die Umsetzung wird geeigneterweise bei einer Temperatur von 25 bis 85°C durchgeführt.

[0100] Verfahren (b) Durch Modifizierung eines Substituenten in einem anderen Chinazolinderivat der Formel I oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon gemäß obiger Definition oder Einführung eines Substituenten in ein anderes Chinazolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäß obiger Definition, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist; wonach jede vorhandene Schutzgruppe mit herkömmlichen Mitteln abgespalten wird.

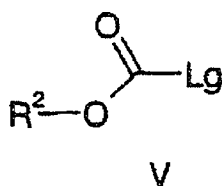
[0101] Verfahren zur Umwandlung von Substituenten in andere Substituenten sind an sich bekannt. So kann man beispielsweise eine Alkylthiogruppe zu einer Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oxidieren, eine Cyano-Gruppe zu einer Aminogruppe reduzieren, eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduzieren, eine Hydroxygruppe zu einer Methoxygruppe alkylieren, eine Bromgruppe in eine Alkylthiogruppe umwandeln, eine Aminogruppe zu einer Alkanoylaminogruppe acylieren (beispielsweise durch Umsetzung mit einem geeigneten Säurechlorid oder Säureanhydrid) oder eine Alkanoyloxygruppe zu einer Hydroxygruppe hydrolysieren (beispielsweise kann eine Acetyloxyacetylgruppe in eine Hydroxyacetylgruppe umgewandelt werden). Zweckmäßigerweise kann eine Gruppe R^1 als letzter Schritt bei der Herstellung einer Verbindung der Formel I in eine andere Gruppe R^1 umgewandelt werden.

[0102] Verfahren (c) Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV:



IV

worin R^1 , X^1 , R^5 und n die in bezug auf Formel I angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel V:



V

worin R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt und Lg für eine austauschbare Gruppe (beispielsweise Halogen wie Chlor oder Brom oder 1-Imidazolyl) steht. Die oben beschriebenen Umsetzungen werden zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base (wie den oben in Verfahren (a) beschriebenen, beispielsweise Kaliumcarbonat oder Diisopropylethylamin) und zweckmäßigerweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels (beispielsweise den in Verfahren (a) beschriebenen inerten Lösungsmitteln und Verdünnungsmitteln wie Acetonitril, N,N-Dimethylacetamid, Methanol, Ethanol oder Methylenchlorid) durchgeführt.

[0103] Verfahren (d) Durch Abspaltung einer Schutzgruppe aus einem Chinazolinderivat der Formel I oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

[0104] Geeignete Methoden zur Abspaltung von Schutzgruppen sind gut bekannt und werden hier besprochen. Beispielsweise zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, die Spaltung der entsprechenden Verbindung der Formel I, worin R^1 eine geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält.

[0105] Geeignete Schutzgruppen für eine Aminogruppe sind beispielsweise beliebige der oben für eine Aminogruppe beschriebenen Schutzgruppen. Geeignete Methoden zur Abspaltung derartiger Aminoschutzgruppen werden ebenfalls oben beschrieben. Eine geeignete Schutzgruppe ist insbesondere eine Niederalkoxycarbonylgruppe wie eine tert.-Butoxycarbonylgruppe, die unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen, wie unter säurekatalysierter Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart von Trifluoressigsäure, abgespalten werden kann.

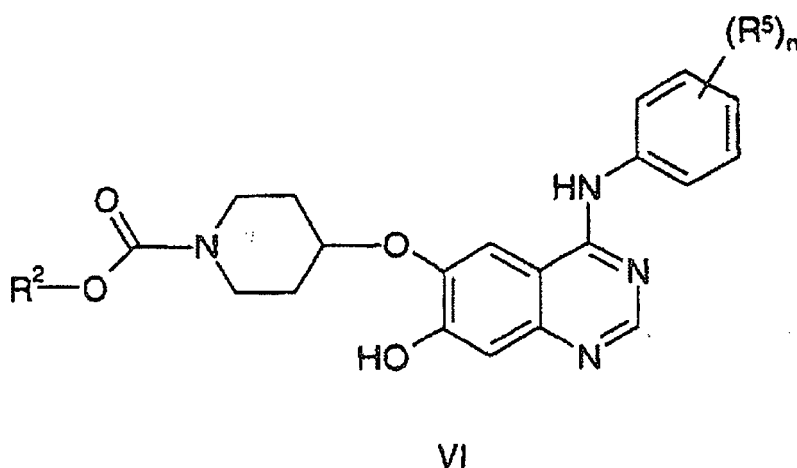
[0106] Verfahren (e) Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II gemäß obiger Definition mit einer Verbindung der Formel III gemäß obiger Definition, wobei jedoch Lg für OH steht, unter Mitsunobu-Bedingungen, wonach jede vorhandene Schutzgruppe mit herkömmlichen Mitteln abgespalten wird.

[0107] Geeignete Mitsunobu-Bedingungen sind beispielsweise die Umsetzung in Gegenwart eines geeigneten tertiären Phosphins und eines Dialkylazodicarboxylats in einem organischen Lösungsmittel wie THF oder geeigneterweise Dichlormethan und im Temperaturbereich von 0 bis 60°C, aber geeigneterweise bei Umgebungstemperatur. Beispiele für geeignete tertiäre Phosphine sind Tri-*n*-butylphosphin oder geeigneterweise Triphenylphosphin. Beispiele für geeignete Dialkylazodicarboxylate sind Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder geeigneterweise Ditert.-butylazodicarboxylat. Einzelheiten von Mitsunobu-Reaktionen finden sich in Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Band 42, 335–656; und Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol. 28, 127–164.

[0108] Verfahren (f) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1-X^1 für eine Hydroxygruppe steht, durch die Spaltung eines Chinazolinderivats der Formel I, worin R^1-X^1 für eine C_{1-6} -Alkoxygruppe steht.

[0109] Die Spaltungsreaktion kann zweckmäßigerweise nach einer der vielen für eine derartige Umwandlung bekannten Verfahrensweisen durchgeführt werden. Die Spaltungsreaktion einer Verbindung der Formel I, worin R^1 für eine C_{1-6} -Alkoxygruppe steht, kann beispielsweise durch Behandlung des Chinazolinderivats mit einem Alkalimetall- C_{1-6} -alkylsulfid wie Natriumethanthiolat oder beispielsweise durch Behandlung mit einem Alkalimetalldiarylphosphid wie Lithiumdiphenylphosphid durchgeführt werden. Alternativ dazu kann die Spaltungsreaktion zweckmäßigerweise beispielsweise durch Behandlung des Chinazolinderivats mit einem Bor- oder Aluminiumtrihalogenid wie Bortribromid oder durch Umsetzung mit einer organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise Trifluoressigsäure, durchgeführt werden. Derartige Umsetzungen werden geeigneterweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels gemäß obiger Definition durchgeführt. Eine bevorzugte Spaltungsreaktion ist die Behandlung eines Chinazolinderivats der Formel I mit Pyridinhydrochlorid. Die Spaltungsreaktionen werden geeigneterweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 200°C durchgeführt, aber in anderen Fällen, beispielsweise bei einer Entschützung mit Pyridinhydrochlorid, ist Schmelzen in der Regel bei 160–200°C geeignet.

[0110] Verfahren (g) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin X^1 für O steht, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VI:



worin R^2 , R^5 und n eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel R^1-Lg , worin R^1 eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine austauschbare Gruppe steht, wobei die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt wird; und wonach jede vorhandene Schutzgruppe mit herkömmlichen Mitteln abgespalten wird.

[0111] Geeignete austauschbare Gruppen Lg sind diejenigen gemäß der oben für Verfahren (a) angegebenen Definition, beispielsweise Chlor oder Brom. Die Umsetzung wird geeigneterweise in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel, Verdünnungsmittel und Basen sind u.a. die oben in bezug auf obiges Verfahren (a) beschriebenen. Alternativ dazu steht Lg für OH, wobei die Umsetzung unter Mitsunobu-Bedingungen durchgeführt werden kann, wie in obigem Verfahren (e) beschrieben.

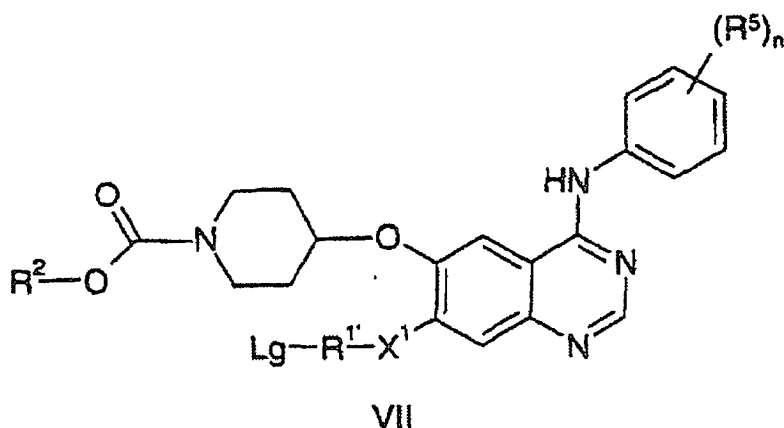
[0112] Verfahren (h) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine C_{1-6} -Alkoxygruppe oder substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe oder eine C_{1-6} -Alkylaminogruppe oder substituierte C_{1-6} -Alkylaminogruppe enthält, Alkylierung eines Chinazolinderivats der Formel I, worin R^1 eine Hydroxygruppe bzw. eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base gemäß der oben für Verfahren (a) angegebenen Definition.

[0113] Ein geeignetes Alkylierungsmittel ist beispielsweise ein beliebiges Mittel, das an sich für die Alkylierung von Hydroxy zu Alkoxy oder substituiertem Alkoxy oder für die Alkylierung von Amino zu Alkylamino oder substituiertem Alkylamino bekannt ist, beispielsweise ein Alkylhalogenid oder substituiertes Alkylhalogenid, beispielsweise ein C_{1-6} -Alkylchlorid, -bromid oder -iodid oder ein substituiertes C_{1-6} -Alkylchlorid, -bromid oder -iodid, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base gemäß obiger Definition, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel gemäß obiger Definition und bei einer Temperatur im Bereich

von beispielsweise 10 bis 140°C, zweckmäßigerweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur. Eine analoge Verfahrensweise kann zur Einführung von gegebenenfalls substituierten C₂₋₆-Alkanoyloxy-, C₂₋₆-Alkanoylamino- und C₁₋₆-Alkansulfonylamino-Gruppen in R¹ angewandt werden.

[0114] Zweckmäßigerweise kann man zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R¹ eine C₁₋₆-Alkylamino- oder substituierte C₁₋₆-Alkylaminogruppe enthält, eine reduktive Aminierungsreaktion mit Formaldehyd oder einem C₂₋₆-Alkanolaldehyd (beispielsweise Acetaldehyd oder Propionaldehyd) verwenden. So kann beispielsweise zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R¹ eine N-Methylgruppe enthält, die entsprechende Verbindung mit einer N-H-Gruppe in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels mit Formaldehyd umgesetzt werden. Ein geeignetes Reduktionsmittel ist beispielsweise ein Hydrid-Reduktionsmittel, beispielsweise Ameisensäure, ein Alkalimetallaluminiumhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder geeigneterweise ein Alkalimetallborhydrid wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriethylborhydrid, Natriumtrimeethoxyborhydrid und Natriumtriacetoxyborhydrid. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran und Diethylether für die kräftigeren Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid und beispielsweise Methylchlorid oder einem protischen Lösungsmittel wie Methanol und Ethanol für die weniger kräftigen Reduktionsmittel wie Natriumtriacetoxyborhydrid und Natriumcyanoborhydrid, durchgeführt. Bei Verwendung von Ameisensäure als Reduktionsmittel wird die Umsetzung zweckmäßigerweise unter Verwendung einer wässrigen Lösung von Ameisensäure durchgeführt. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 100°C, wie 70 bis 90°C, oder zweckmäßigerweise bei oder in der Nähe von Umgebungstemperatur durchgeführt. Bei Verwendung von Ameisensäure als Reduktionsmittel können Schutzgruppen wie tert.-Butoxycarbonyl an der zu alkylierenden NH-Gruppe (die beispielsweise edukt-synthesebedingt vorhanden sind) bei der Umsetzung in situ abgespalten werden.

[0115] Verfahren (i) Zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R¹ durch eine Gruppe T substituiert ist, wobei T unter C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₂₋₆-Alkanoylamino, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl und C₁₋₆-Alkylsulfonyl ausgewählt ist, Umsetzung einer Verbindung der Formel VII:



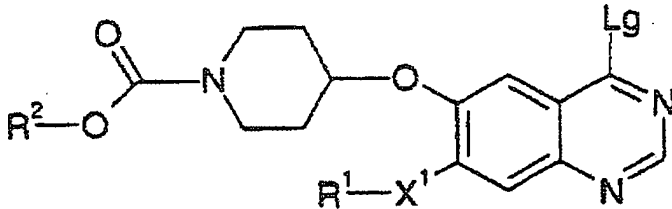
worin R², R⁵, X¹, n und m eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, R¹ für eine Gruppe R¹ gemäß der hier angegebenen Definition steht, wobei jedoch alle T-Gruppen durch Lg ersetzt sind, und Lg für eine austauschbare Gruppe (beispielsweise Chlor oder Brom oder Aryl-/C₁₋₆-Alkylsulfonate wie Mesylat) steht, mit einer Verbindung der Formel TH, worin T die oben angegebene Bedeutung besitzt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist; wonach jede vorhandene Schutzgruppe mit herkömmlichen Mitteln abgespalten wird.

[0116] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt. Die Umsetzung kann zweckmäßigerweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Basen, Lösungsmittel und Verdünnungsmittel sind beispielsweise die unter Verfahren (a) beschriebenen. Die Umsetzung wird geeigneterweise bei einer Temperatur von beispielsweise 10 bis 150°C, beispielsweise 30 bis 60°C, durchgeführt.

[0117] Es versteht sich, daß bestimmte der verschiedenen Ringsubstituenten in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung entweder vor oder unmittelbar nach den oben erwähnten Verfahren durch standardmäßige aromatische Substitutionsreaktionen eingeführt oder durch herkömmliche Modifikationen funktioneller Gruppen erzeugt werden können und als solche zum Verfahrensaspekt der Erfindung gehören. Hierzu gehören beispielsweise die Einführung eines Substituenten durch aromatische Substitution, die Reduktion von Substituenten, die Alkylierung von Substituenten und die Oxidation von Substituenten. Die Reagentien und Reak-

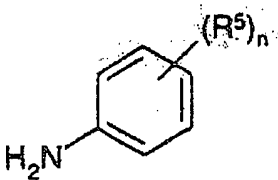
tionsbedingungen für derartige Verfahrensweisen sind an sich gut bekannt. Besondere Beispiele für aromatische Substitutionsreaktionen sind u.a. die Einführung einer Nitrogruppe mit konzentrierter Salpetersäure, die Einführung einer Acylgruppe, beispielsweise mit einem Acylhalogenid und einer Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen, die Einführung einer Alkylgruppe mit einem Alkylhalogenid und einer Lewis-Säure (wie Aluminiumtrichlorid) unter Friedel-Crafts-Bedingungen und die Einführung einer Halogengruppe.

[0118] Verfahren (j) Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII:



VIII

worin R^1 , R^2 , X^1 und m eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine austauschbare Gruppe gemäß obiger Definition steht, mit einem Anilin der Formel IX:



IX

worin R^5 und n eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, wobei die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart einer geeigneten Säure durchgeführt wird; und wonach jede vorhandene Schutzgruppe mit herkömmlichen Mitteln abgespalten wird.

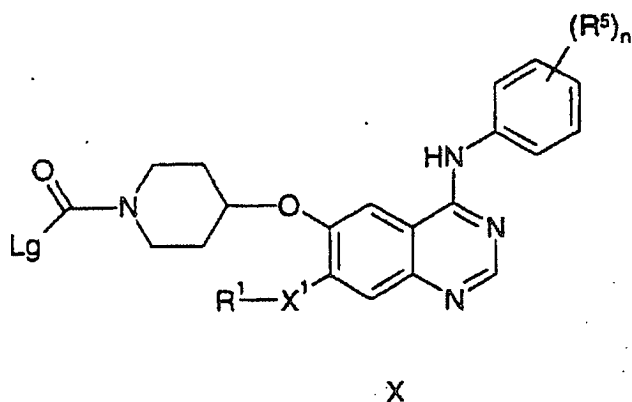
[0119] Geeignete austauschbare Gruppen, die durch Lg wiedergegeben werden, sind wie oben definiert, insbesondere Halogen wie Chlor. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels, beispielsweise eines Alkohols oder Esters, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Essigsäureethylester, eines halogenierten Lösungsmittels, wie Methylenechlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, eines Ethers, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, eines aromatischen Lösungsmittels, wie Toluol, oder eines dipolar aprotischen Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 250°C, zweckmäßigerweise im Bereich von 40 bis 120°C oder bei Verwendung eines Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels bei der Rückflußtemperatur. Zweckmäßigerweise erfolgt die Umsetzung der Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels wie Isopropanol, zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure, beispielsweise einer katalytisch wirksamen Menge einer Säure, unter den oben beschriebenen Bedingungen. Geeignete Säuren sind u.a. Chlorwasserstoffgas in Diethylether oder Dioxan und Salzsäure, beispielsweise eine 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan. Alternativ dazu kann man die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dioxan oder einem dipolar aprotischen Lösungsmittel wie N,N-Dimethylacetamid oder Acetonitril in Gegenwart einer Säure, beispielsweise Chlorwasserstoffgas in Diethylether oder Dioxan oder Salzsäure, durchführen.

[0120] Die Verbindung der Formel VIII, worin Lg für Halogen steht, kann ohne Säure mit einer Verbindung der Formel IX umgesetzt werden. Bei dieser Umsetzung führt der Austausch der Halogen-Abgangsgruppe Lg zur Bildung der Säure HLg in situ und zu Autokatalyse der Umsetzung. Zweckmäßigerweise wird die Umsetzung in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Isopropanol, Dioxan oder N,N-Dimethylacetamid, durchgeführt. Geeignete Bedingungen für diese Umsetzung sind wie oben beschrieben.

[0121] Alternativ dazu kann die Umsetzung der Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel

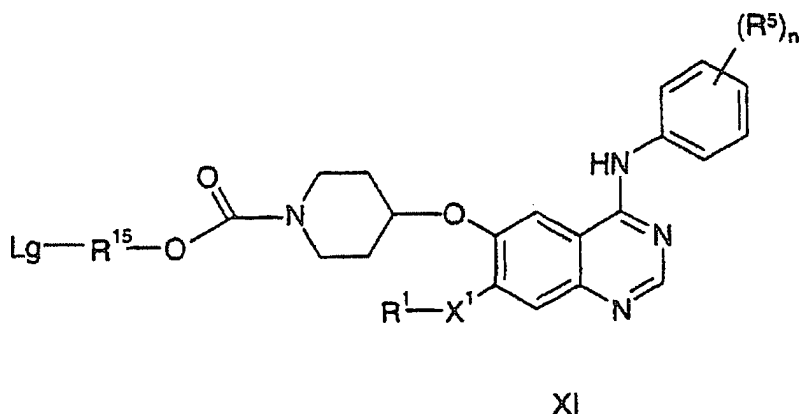
IX in Gegenwart einer geeigneten Base erfolgen. Geeignete Basen für diese Umsetzung sind wie oben unter Verfahren (a) definiert. Beispiele für geeignete Basen sind Erdalkalimetallamide, wie Natriumbis(trimethylsilyl)amid. Diese Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise den oben in bezug auf dieses Verfahren (j) erwähnten, durchgeführt.

[0122] Verfahren (k) Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel X:



worin R^5 , X^1 , R^1 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, und Lg für eine Abgangsgruppe, wie Halogen, speziell Chlor, oder 1-Imidazolyl, steht, mit einem Alkohol der Formel R^2 -OH, worin R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt. Die Umsetzung wird geeigneterweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie DCM in Gegenwart einer Base wie tertiärem Amin/Pyridin durchgeführt. Geeignete Temperaturen sind für den Fachmann leicht ersichtlich.

[0123] Verfahren (l) Für Verbindungen, in denen R^2 eine Gruppe der Unterformel (i) enthält, Umsetzung einer Verbindung der Formel XI:



worin R^1 , X^1 , R^5 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, R^{15} für eine C_{1-6} -Alkylengruppe steht und Lg für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel R^3R^4NH , worin R^3 und R^4 die in Verbindung mit obiger Unterformel (i) angegebene Bedeutung besitzen. Geeignete Abgangsgruppen Lg sind in diesem Fall Halogen wie Chlor oder ein Alkyl-/Arylsulfonat wie Mesylat. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Iodidquelle wie Kaliumiodid oder Tetrabutylammoniumiodid in einem organischen Lösungsmittel wie Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid. Geeigneterweise verwendet man einen Überschuß des Amins R^3R^4NH . Dies kann beispielsweise im Fall von Lg in der Bedeutung Chlor nützlich sein, um den im Verlauf der Reaktion gebildeten Chlorwasserstoff abzufangen. Geeigneterweise arbeitet man bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise von 50 bis 120°C, beispielsweise bei etwa 80°C.

[0124] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, kann man zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen auf alternative und gelegentlich zweckmäßigere Art und Weise die einzelnen oben erwähnten Verfahrensschritte in einer anderen Reihenfolge durchführen und/oder die einzelnen Umsetzungen auf einer anderen Stufe der Gesamtroute durchführen (d.h. chemische Transformationen können unter Verwendung von anderen Zwischenprodukten als den oben in Zusammenhang mit einer bestimmten Umsetzung erwähnten durchgeführt werden).

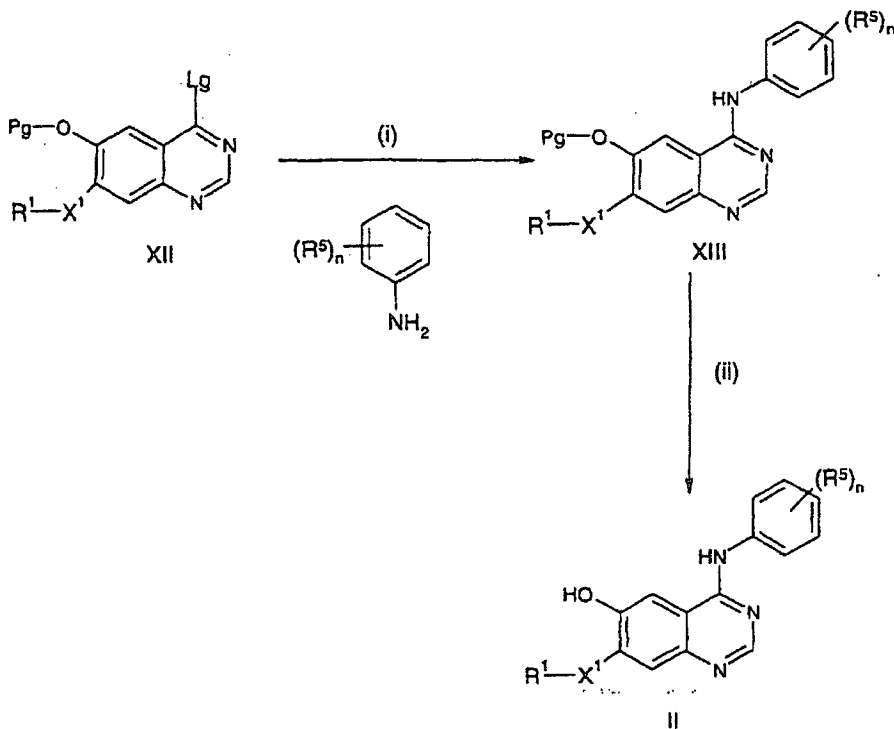
[0125] Ist ein pharmazeutisch annehmbares Salz eines Chinazolinderivats der Formel I gewünscht, beispiels-

weise ein Säureadditionssalz, so ist dieses beispielsweise durch Umsetzung des Chinazolinderivats mit einer geeigneten Säure nach einer herkömmlichen Vorgehensweise erhältlich. Zur Erleichterung der Isolierung der Verbindung bei der Herstellung kann die Verbindung in Form eines Salzes, das nicht pharmazeutisch annehmbar ist, hergestellt werden. Das resultierende Salz kann dann nach herkömmlichen Methoden so modifiziert werden, daß man ein pharmazeutisch annehmbares Salz der Verbindung erhält. Derartige Techniken sind u.a. Ionenaustauschtechniken oder Umfällung der Verbindung in Gegenwart eines pharmazeutisch annehmbaren Gegenions. Beispielsweise Umfällung in Gegenwart einer geeigneten Säure wie HCl zur Herstellung eines Hydrochlorid-Säureadditionssalzes.

[0126] Im obigen Teil bezieht sich der Begriff „inertes Lösungsmittel“ auf ein Lösungsmittel, das keine die Ausbeute des gewünschten Produkts beeinträchtigende Reaktion mit den Edukten, Reagentien, Zwischenprodukten oder Produkten eingeht.

Herstellung von Edukten

[0127] Verbindungen der Formel II sind im Handel erhältlich oder nach herkömmlichen Methoden oder in Anlehnung an Verfahren aus dem Stand der Technik zugänglich. Insbesondere den oben aufgeführten Patentschriften und Anmeldungen, wie WO 96/15118, WO 01/66099 und EP 566 226. So können beispielsweise die Verbindungen der Formel II gemäß Reaktionsschema 1 hergestellt werden:



Reaktionsschema 1

worin R¹, X¹, R⁵, Lg und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und Pg für eine Hydroxyschutzgruppe steht.

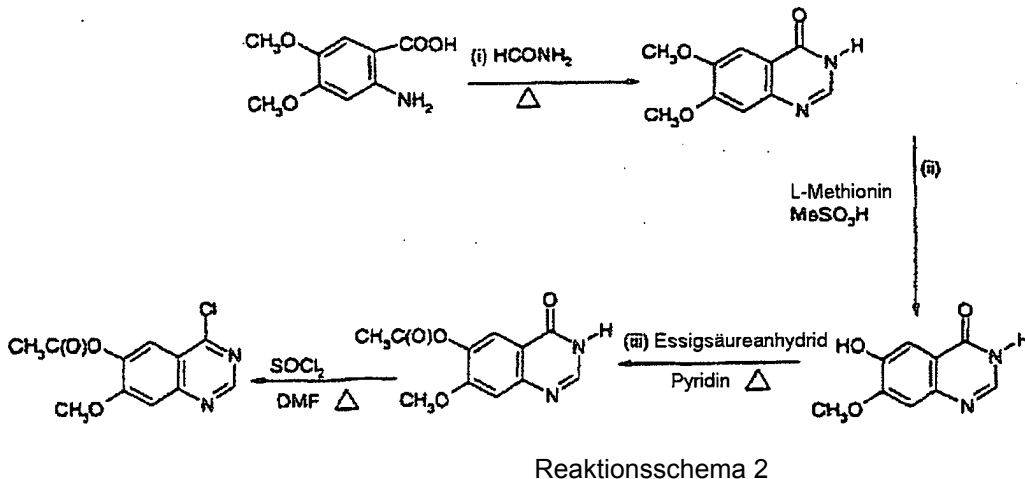
(i) Umsetzung geeigneterweise in einem inerten protischen Lösungsmittel (wie einem Alkanol, beispielsweise Isopropanol), einem aprotischen Lösungsmittel (wie Dioxan) oder einem dipolar aprotischen Lösungsmittel (wie *N,N*-Dimethylacetamid) in Gegenwart einer Säure, beispielsweise Chlorwasserstoffgas in Diethylether oder Dioxan oder Salzsäure, in Analogie zu den oben unter Verfahren (i) beschriebenen Bedingungen.

[0128] Alternativ dazu kann man die Umsetzung in einem der obigen inerten Lösungsmittel zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat, durchführen. Die obigen Umsetzungen werden zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0 bis 150°C, geeigneterweise bei oder in der Nähe der Rückflußtemperatur des Reaktionslösungsmittels, durchgeführt.

(ii) Die Abspaltung von Pg kann unter Standardbedingungen für derartige Reaktionen durchgeführt werden. Beispielsweise kann Pg dann, wenn es sich dabei um eine Alkanoylgruppe wie Acetyl handelt, durch Erhitzen in Gegenwart von methanolischer Ammoniaklösung abgespalten werden.

[0129] Verbindungen der Formel XII sind bekannt oder nach bekannten Verfahren zur Herstellung analoger Verbindungen zugänglich. Wenn sie nicht im Handel erhältlich sind, können Verbindungen der Formel XII nach Verfahrensweisen hergestellt werden, die unter chemischen Standardmethoden, an die Synthese bekannter, strukturell ähnlicher Verbindungen angelehnten Methoden oder an die in den Beispielen beschriebenen Verfahrensweisen angelehnten Methoden ausgewählt werden.

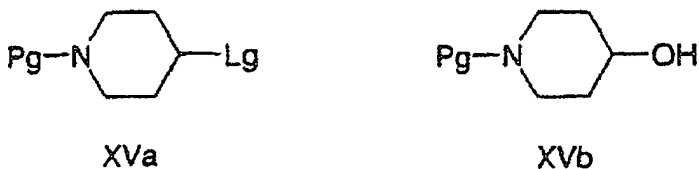
[0130] Chemische Standardmethoden werden beispielsweise in Houben Weyl beschrieben. Beispielsweise kann die Verbindung der Formel XII, worin R¹-X¹- für Methoxy steht, Lg für Chlor steht und Pg für Acetyl steht, nach dem in Reaktionsschema 2 illustrierten Verfahren hergestellt werden:



[0131] Das Reaktionsschema 2 kann vom Fachmann so verallgemeinert werden, daß es auf nicht speziell illustrierte Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Beschreibung angewandt werden kann (beispielsweise zur Einführung eines anderen Substituenten als Methoxy in 7-Stellung des Chinazolinrings).

[0132] Verbindungen der Formel III sind im Handel erhältlich oder nach Standardmethoden zugänglich, beispielsweise wie in US 5,252,586 und WO 94/27965 illustriert.

[0133] Verbindungen der Formel IV können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel XVa oder XVb:

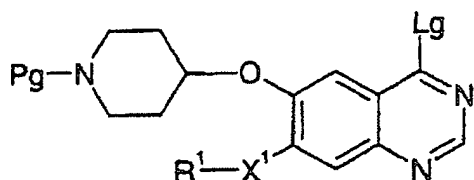


worin Lg für eine austauschbare Gruppe gemäß obiger Definition steht und Pg für eine geeignete Schutzgruppe steht, hergestellt werden.

[0134] Die Umsetzung der Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel XVa kann in Analogie zu den oben unter Verfahren (a) beschriebenen Bedingungen mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe unter Standardbedingungen durchgeführt werden.

[0135] Die Umsetzung der Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel XVb kann unter Mitsunobu-Bedingungen wie oben in Verfahren (e) beschrieben mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe unter Standardbedingungen durchgeführt werden.

[0136] Verbindungen der Formel IV können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel XVc:



XVc

worin Lg, X¹ und R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzen und Pg für eine geeignete Schutzgruppe steht, hergestellt werden.

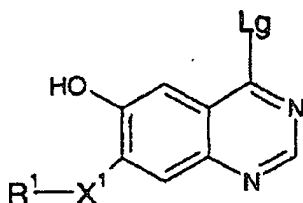
[0137] Die Umsetzung der Verbindung der Formel IX mit der Verbindung der Formel XVc kann in Analogie zu den oben unter Verfahren (j) beschriebenen Bedingungen mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe unter Standardbedingungen durchgeführt werden.

[0138] Verbindungen der Formel V und IX sind im Handel erhältlich oder nach Standardmethoden zugänglich.

[0139] Verbindungen der Formel VI sind nach obigem Verfahren (e) ausgehend von einer beispielsweise nach Verfahren (a) hergestellten Verbindung zugänglich.

[0140] Verbindungen der Formel VII können beispielsweise nach Verfahren (a) oder Verfahren (d) oder Verfahren (e) hergestellt werden, wobei die durch R¹ wiedergegebene Gruppe mit einer geeigneten austauschbaren Gruppe Lg, wie Chlor oder Brom, entsprechend funktionalisiert ist.

[0141] Verbindungen der Formel VIII sind nach herkömmlichen und an sich gut bekannten Methoden zugänglich. Beispielsweise wird die Hydroxyschutzgruppe Pg in einer Verbindung der Formel XII gemäß obiger Beschreibung in Reaktionsschema 1 abgespalten, was eine Verbindung der Formel XIV ergibt:



XIV

[0142] Die Schutzgruppe Pg kann aus der Verbindung der Formel XII nach herkömmlichen Methoden abgespalten werden.

[0143] Die Verbindung der Formel XIV kann dann mit einer Verbindung der Formel III gemäß obiger Definition in Analogie zu den in Verfahren (a) oder Verfahren (e) beschriebenen Bedingungen gekuppelt werden.

[0144] Verbindungen der Formel X sind nach herkömmlichen und an sich gut bekannten Methoden zugänglich. Beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel Lg-CO-Lg, worin Lg für eine austauschbare Gruppe, wie Halogen (beispielsweise Chlor oder Brom) oder Imidazolyl, steht. Die Umsetzung der Verbindung der Formel IV mit der Verbindung der Formel Lg-CO-Lg kann in Analogie zu den oben in Verfahren (c) beschriebenen Bedingungen in Gegenwart einer schwachen Base, wie Pyridin oder Lutidin, und in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels (beispielsweise Acetonitril oder Methylenchlorid) durchgeführt werden.

[0145] Beispiele für geeignete Verbindungen der Formel Lg-CO-Lg sind Phosgen und 1,1'-Carbonyldiimidazol.

[0146] Bestimmte neue Zwischenprodukte, die bei den obigen Verfahren verwendet werden, werden zusammen mit dem Verfahren zu ihrer Herstellung als weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung bereitgestellt.

[0147] Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen der Formeln VI, VII, X und XI oder ein Salz davon (einschließlich pharmazeutisch annehmbarer Salze davon) gemäß obiger Definition bereitgestellt.

[0148] Die Hemmwirkungen von Verbindungen wurden in nicht auf Zellen basierenden Proteintyrosinkinase-Assays sowie auf Zellen basierenden Proliferationsassays abgeschätzt, bevor ihre in-vivo-Wirkung in Xenograft-Studien abgeschätzt wurde.

a) Proteintyrosinkinasephosphorylierungsassays

[0149] Bei diesem Test wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Phosphorylierung eines tyrosinhaltigen Polypeptidsubstrats durch EGFR- oder erbB2-Tyrosinkinaseenzym gemessen.

[0150] Rekombinante intrazelluläre Fragmente von EGFR, erbB2 und erbB4 (Zugangsnummern X00588, X03363 bzw. L07868) wurden kloniert und im Baculovirus/Sf21-System exprimiert. Aus diesen Zellen wurden durch Behandlung mit eiskaltem Lysepuffer (20 mM N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure (HEPES) pH 7,5, 150 mM NaCl, 10% Glycerin, 1% Triton X-100, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM Ethylenglykolbis(β-aminoethylether)-N',N',N',N'-tetraessigsäure (EGTA) plus Proteaseinhibitoren Lysate hergestellt und dann durch Zentrifugation geklärt.

[0151] Die konstitutive Kinaseaktivität des rekombinanten Proteins wurde durch seine Fähigkeit zur Phosphorylierung eines synthetischen Peptids (bestehend aus einem statistischen Copolymer von Glutaminsäure, Alanin und Tyrosin im Verhältnis 6:3:1) bestimmt. Im einzelnen wurden Maxisorb™-96-Well-Immunoplatten mit synthetischem Peptid (0,2 µg Peptid in 100 µl phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS-Lösung) und über Nacht bei 4°C inkubiert) beschichtet. Die Platten wurden in PBS-T (phosphatgepufferter Kochsalzlösung mit 0,5% Tween 20) und dann in 50 mM HEPES pH 7,4 bei Raumtemperatur gewaschen, um jegliches überschüssige ungebundene synthetische Peptid zu entfernen. Die Bestimmung der EGFR-, erbB2- bzw. erbB4-Tyrosinkinaseaktivität erfolgte durch Inkubation in peptidbeschichteten Platten über einen Zeitraum von 20 Minuten bei 22°C in 100 mM HEPES pH 7,4, Adenosintriphosphat (ATP) bei der Km-Konzentration für das entsprechende Enzym, 10 mM MnCl₂, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,2 mM DL-Dithiothreitol (DTT), 0,1% Triton X-100 mit der Testverbindung in DMSO (Endkonzentration 2,5%). Die Reaktionen wurden durch Entfernung der flüssigen Komponenten des Assays beendet, wonach die Platten mit PBS-T gewaschen wurden.

[0152] Das immobilisierte Phosphopeptidprodukt der Reaktion wurde durch immunologische Methoden detektiert. Zunächst wurden Platten 90 Minuten bei Raumtemperatur mit in der Maus herangezogenen primären Antiphosphotyrosin-Antikörpern (4G10 von Upstate Biotechnology) inkubiert. Nach ausgiebigem Waschen wurden die Platten 60 Minuten bei Raumtemperatur mit Meerrettichperoxidase-konjugiertem (HRP-konjugiertem) Schaf-Antimaus-Sekundärantikörper (NXA 931 von Amersham) behandelt. Nach weiterem Waschen wurde die HRP-Aktivität in jedem Well der Platte unter Verwendung von 2,2'-Azinodi[3-ethylbenzthiazolinsulfonat(6)]-Diammoniumsalz-Kristallen (ABTS™ von Roche) als Substrat kolorimetrisch gemessen.

[0153] Die Quantifizierung der Farbentwicklung und somit der Enzymaktivität wurde durch Messung der Extinktion bei 405 nm auf einem ThermoMax-Mikroplattenlesegerät von Molecular Devices erreicht. Die Kinasehemmung für eine gegebene Verbindung wurde als IC₅₀-Wert ausgedrückt. Dieser wurde durch Berechnung der Konzentration der Verbindung bestimmt, die zur Erzielung einer 50%igen Hemmung der Phosphorylierung bei diesem Assay erforderlich war. Der Phosphorylierungsbereich wurde aus den Werten für die Positivkontrollen (Vehikel plus ATP) und die Negativkontrollen (Vehikel minus ATP) berechnet.

b) Assay der EGFR-getriebenen Proliferation von KB-Zellen

[0154] Bei diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Proliferation von KB-Zellen (humanes Nasopharyngealkarzinom, erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) gemessen.

[0155] KB-Zellen (humanes Nasopharyngealkarzinom, erhalten von der ATCC) wurden in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) mit 10% fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und nichtessentiellen Aminosäuren bei 37°C in einem Luftinkubator mit 7,5% CO₂ kultiviert. Die Zellen wurden mit Trypsin/Ethylamindiamintetraessigsäure (EDTA) aus den Stammflaschen geerntet. Dann wurde die Zelldichte mit einem Hämocytometer gemessen und die Lebensfähigkeit unter Verwendung von Trypanblaulösung berechnet, wonach mit einer Dichte von 1,25 × 10³ Zellen pro Well einer 96-Well-Platte in DMEM mit 2,5% aktivkohlegereinigtem Serum, 1 mM Glutamin und nichtessentiellen Aminosäuren bei 37°C in 7,5% CO₂ ausgesät und 4 Stunden setzen gelassen wurde.

[0156] Nach Adhäsion an der Platte wurden die Zellen mit oder ohne EGF (Endkonzentration 1 ng/ml) und mit oder ohne Verbindung bei einer Reihe von Konzentrationen in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Endkonzentration 0,1%) behandelt, wonach 4 Tage inkubiert wurde. Danach wurden durch Zugabe von 50 µl 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) (Stammlösung 5 mg/ml) für 2 Stunden die Zellzahlen bestimmt. Dann wurde die MTT-Lösung abgegossen und die Platte behutsam trocken geklopft, wonach die Zellen nach Zugabe von 100 µl DMSO gelöst wurden.

[0157] Die Extinktion der solubilisierten Zellen wurde bei 540 nm auf einem ThermoMax-Mikroplattenlesegerät von Molecular Devices abgelesen. Die Hemmung der Proliferation wurde als IC_{50} -Wert ausgedrückt. Dieser wurde durch Berechnung der Konzentration der Verbindung bestimmt, die zur Erzielung einer 50%igen Hemmung der Proliferation erforderlich war. Der Proliferationsbereich wurde aus den Werten für die Positivkontrollen (Vehikel plus EGF) und die Negativkontrollen (Vehikel minus EGF) berechnet.

c) In-vivo-Xenograft-Assays

(i) LOVO

[0158] Bei diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung des Wachstums eines LoVo-Tumors (kolorektales Adenokarzinom, erhalten von der ATCC) in weiblichen athymischen Swiss-Mäusen (Alderley Park, Genotyp nu/nu) gemessen.

[0159] Weibliche athymische Swiss-Mäuse (Genotyp nu/nu) wurden in Alderley Park in Unterdruckisolatoren (PFI Systems Ltd.) herangezogen und gehalten. Die Mäuse waren in einer abgeschotteten Einrichtung mit 12-h-Licht/Dunkel-Zyklen und freiem Zugang zu sterilisiertem Futter und Wasser untergebracht. Alle Arbeiten wurden an Mäusen mit einem Alter von mindestens 8 Wochen durchgeführt. Durch subkutane Injektionen von 1×10^7 frisch kultivierten Zellen in 100 µl serumfreiem Medium pro Tier wurden in der Hinterflanke von Donormäusen Xenografts von LoVo-Tumorzellen (kolorektales Adenokarzinom, erhalten von der ATCC) etabliert. An Tag 5 nach der Implantation wurden die Mäuse nach dem Zufallsprinzip in 7er-Gruppen aufgeteilt und dann mit Verbindung oder Vehikelkontrolle, die einmal täglich in einer Menge von 0,1 ml/10 g Körpergewicht verabreicht wurde, behandelt. Das Tumolvolumen wurde zweimal pro Woche durch bilaterale Schublehrenmessung bestimmt und nach der Formel $(\text{Länge} \times \text{Breite}) \times \sqrt{(\text{Länge} \times \text{Breite})} \times (\pi/6)$, wobei die Länge der längste Durchmesser über den Tumor und die Breite die entsprechende Senkrechte war, berechnet. Die Wachstumsinhibierung ab dem Beginn der Studie wurde durch Vergleich der mittleren Änderungen des Tumolvolumens für die Kontroll- und behandelten Gruppen bestimmt, und die statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen wurde anhand eines t-Tests nach Student evaluiert.

(ii) In-vivo-BT-474-Xenograft-Assay

[0160] Bei diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung des Wachstums eines Xenografts von BT-474-Tumorzellen (humanes Mammakarzinom, erhalten von Dr. Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119–129, Barcelona 08035, Spanien) in weiblichen athymischen Swiss-Mäusen (Alderley Park, Genotyp nu/nu) gemessen (Baselga, J. et al., (1998) Cancer Research, 58, 2825–2831).

[0161] Weibliche athymische Swiss-Mäuse (Genotyp nu/nu) wurden in Alderley Park in Unterdruckisolatoren (PFI Systems Ltd.) herangezogen und gehalten. Die Mäuse waren in einer abgeschotteten Einrichtung mit 12-h-Licht/Dunkel-Zyklen und freiem Zugang zu sterilisiertem Futter und Wasser untergebracht. Alle Arbeiten wurden an Mäusen mit einem Alter von mindestens 8 Wochen durchgeführt. Durch subkutane Injektionen von 1×10^7 frisch kultivierten Zellen in 100 µl serumfreiem Medium mit 50% Matrigel pro Tier wurden in der Hinterflanke von Donormäusen Xenografts von BT-474-Tumorzellen etabliert. An Tag 14 nach der Implantation wurden die Mäuse nach dem Zufallsprinzip in 10er-Gruppen aufgeteilt und dann mit Verbindung oder Vehikelkontrolle, die einmal täglich in einer Menge von 0,1 ml/kg Körpergewicht verabreicht wurde, behandelt. Das Tumolvolumen wurde zweimal pro Woche durch bilaterale Schublehrenmessung bestimmt und nach der Formel $(\text{Länge} \times \text{Breite}) \times \sqrt{(\text{Länge} \times \text{Breite})} \times (\pi/6)$, wobei die Länge der längste Durchmesser über den Tumor und die Breite die entsprechende Senkrechte war, berechnet. Die Wachstumsinhibierung ab dem Beginn der Studie wurde durch Vergleich der mittleren Änderungen des Tumolvolumens für die Kontroll- und behandelten Gruppen bestimmt, und die statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen wurde anhand eines t-Tests nach Student evaluiert.

d) Assay der Hemmung des hERG-codierten Kaliumkanals

[0162] Bei diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung des Tail-Stroms durch den hERG-codierten Kaliumkanal (hERG = human ether-a-go-go-related gene) bestimmt.

[0163] Den hERG-codierten Kanal exprimierende humane embryonale Nierenzellen (HEK-Zellen) wurden in Minimum Essential Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich Katalognummer M2279) mit 10% fötalem Kälberserum (Labtech International; Produktnummer 4-101-500), 10% serumfreiem M1-Supplement (Egg Technologies; Produktnummer 70916) und 0,4 mg/ml Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; Katalognummer G7034) kultiviert. Ein oder zwei Tage vor jedem Experiment wurden die Zellen mit Accutase (TCS Biologicals) unter Anwendung von Standardverfahren zur Gewebekultur von den Gewebekulturflaschen abgelöst. Sie wurden dann auf in den Vertiefungen einer 12-well-Platte ruhende Deckgläser gegeben und mit 2 ml des Wachstumsmediums überschichtet.

[0164] Für jede gemessene Zelle wurde ein die Zellen enthaltendes Deckglas bei Raumtemperatur (~ 20°C) auf den Boden einer Badlösung (siehe unten) enthaltenden Perspex-Kammer gelegt. Diese Kammer wurde am Objektisch eines invertierten Phasenkontrastmikroskops befestigt. Unmittelbar nach dem Legen des Deckglases in die Kammer wurde aus einem schwerkraftgespeisten Reservoir 2 Minuten lang Badlösung mit einer Rate von 2 ml/min in die Kammer perfundiert. Danach wurde die Perfusion gestoppt.

[0165] Eine mit einem P-97-Mikropipettenzieher (Sutter Instrument Co.) aus Borsilikatglasröhrchen (GC120F, Harvard Apparatus) hergestellte Patch-Pipette wurde mit Pipettenlösung (siehe unten) gefüllt. Die Pipette wurde über einen Silber/Silberchlorid-Draht mit dem Vorverstärker des Patch-Clamp-Verstärkers (Axopatch 200B, Axon Instruments) verbunden. Die Erde des Vorverstärkers wurde mit der Erdungselektrode verbunden. Diese bestand aus einem Silber/Silberchlorid-Draht, der in mit 0,85% Natriumchlorid zubereitetem 3%igem Agar eingebettet war.

[0166] Die Zelle wurde in der Ganzzellkonfiguration der Patch-Clamp-Methode gemessen. Nach dem „break-in“, das bei einem Haltepotential von -80 mV (eingestellt über den Verstärker) erfolgte, und den entsprechenden Angleichungen der Kontrollen für Reihenwiderstand und Kapazität wurde zum Einstellen des Haltepotentials (-80 mV) und zum Anlegen eines Spannungsprotokolls eine Elektrophysiologie-Software (Clampex, Axon Instruments) verwendet. Dieses Protokoll wurde alle 15 Sekunden durchgeführt und bestand aus einem 1-s-Schritt auf +40 mV, gefolgt von einem 1-s-Schritt auf -50 mV. Die Stromreaktion auf jedes angelegte Spannungsprotokoll wurde durch den Verstärker einer Tiefpaßfilterung bei 1 kHz unterzogen. Das gefilterte Signal wurde dann online aufgenommen, indem dieses Analogsignal aus dem Verstärker mit einem Analog-Digital-Wandler digitalisiert wurde. Das digitalisierte Signal wurde dann auf einem Computer, auf dem die Clampex-Software (Axon Instruments) lief, gespeichert. Während des Haltepotentials und des Schritts auf +40 mV wurde der Strom bei 1 kHz abgetastet. Über den Rest des Spannungsprotokolls wurde die Abtastrate dann auf 5 kHz eingestellt.

[0167] Zusammensetzungen, pH-Wert und Osmolarität der Bad- und Pipettenlösung sind unten tabellarisch aufgeführt.

Salz	Pipettenlösung (mM)	Badlösung (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
Glucose	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parameter	Pipette	Bad
pH-Wert	7,18-7,22	7,40
pH-Wert-Anpassung mit	1 M KOH	1 M NaOH
Osmolarität (mOsm)	275-285	285-295

[0168] Die Amplitude des Tail-Stroms des hERG-codierten Kaliumkanals nach dem Schritt von +40 mV auf -50 mV wurde mit der Clampex-Software (Axon Instruments) online aufgenommen. Nach der Stabilisierung der Tail-Strom-Amplitude wurde das Vehikel für die Testsubstanz enthaltende Badlösung zur Zelle gegeben. Wenn die Applikation des Vehikels keine signifikante Wirkung auf die Tail-Strom-Amplitude hatte, wurde danach eine kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve für die Verbindung konstruiert.

[0169] Die Wirkung jeder Konzentration an Testverbindung wurde quantifiziert, indem die Tail-Strom-Amplitude in Gegenwart einer gegebenen Konzentration an Testverbindung in Prozent der Tail-Strom-Amplitude in Gegenwart von Vehikel ausgedrückt wurde.

[0170] Die Wirksamkeit der Testverbindung (IC_{50}) wurde durch Anpassen der prozentualen Inhibierungswerte der Konzentrations-Wirkungs-Kurve an eine Hill-Gleichung mit vier Parametern unter Verwendung eines Standardprogramms zur Kurvenanpassung bestimmt. Wenn die bei der höchsten Testkonzentration beobachtete Hemmung nicht über 50% betrug, wurde kein Wirksamkeitswert ermittelt und ein prozentualer Inhibierungswert für die betreffende Konzentration angegeben.

e) Klon-24-Phospho-erbB2-Zellen-Assay

[0171] Bei diesem Immunfluoreszenzendpunkt-Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Phosphorylierung von erbB2 in einer von MCF7 (Brustkarzinom) abgeleiteten Zelllinie gemessen, welche durch Transfektion von MCF7-Zellen mit dem gesamten erbB2-Gen nach Standardmethoden erzeugt wurde, was eine Zelllinie ergab, die das gesamte Wildtyp-erbB2-Protein (im foldenden „Klon-24-Zellen“) überexprimiert.

[0172] Klon-24-Zellen wurden in Wachstumsmedium (phenolrotfreies Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) mit 10% fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin und 1,2 mg/ml G418) bei 37°C in einem Luftinkubator mit 7,5% CO₂ kultiviert. Die Zellen wurden durch einmaliges Waschen in PBS (phosphatgepufferter Kochsalzlösung, pH 7,4, Gibco Nr. 10010-015) aus T75-Stammflaschen geerntet und mit 2 ml Trypsin (1,25 mg/ml)/Ethylamindiamintetraessigsäure (EDTA) (0,8 mg/ml) geerntet. Die Zellen wurden in Wachstumsmedium resuspendiert. Dann wurde die Zelldichte mit einem Häemocytometer gemessen und die Lebensfähigkeit unter Verwendung von Trypanblaulösung berechnet, bevor mit Wachstumsmedium weiter verdünnt und mit einer Dichte von 1×10^4 Zellen pro Well (in 100 μ l) in 96-Well-Platten mit durchsichtigem Boden (Packard, Nr. 6005182) ausgesät wurde.

[0173] 3 Tage später wurde das Wachstumsmedium aus den Wells entfernt und durch 100 μ l Assaymedium (phenolrotfreies DMEM, 2 mM Glutamin, 1,2 mg/ml G418) mit oder ohne erbB-Inhibitorverbindung ersetzt. Die Platten wurden 4 h in den Inkubator zurückgestellt, wonach 20 μ l 20%ige Formaldehydlösung in PBS in jeden

Well gegeben wurden und die Platte 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Diese Fixierlösung wurde mit einer Multikanalpipette entfernt, wonach 100 µl PBS zu jedem Well gegeben und dann mit einer Multikanalpipette entfernt wurden und dann 50 µl PBS zu jedem Well gegeben wurden. Dann wurden die Platten versiegelt und bis zu 2 Wochen bei 4 °C aufbewahrt.

[0174] Die Immunfärbung wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Wells wurden unter Verwendung eines Plattenwäschers einmal mit 200 µl PBS/Tween 20 (hergestellt durch Zugabe von 1 Beutel PBS/Tween-Trockenpulver (Sigma, Nr. P3563) zu 1 L zweifach destilliertem H₂O) gewaschen und dann mit 200 µl Blockierlösung (5% Marvel-Magermilchpulver (Nestle) in PBS/Tween 20) versetzt und 10 Minuten inkubiert. Nach Entfernung der Blockierlösung unter Verwendung eines Plattenwäschers wurden 200 µl 0,5% Triton X-100/PBS zur Permeabilisierung der Zellen zugegeben. Nach 10 Minuten wurde die Platte mit 200 µl PBS/Tween 20 gewaschen und dann erneut mit 200 µl Blockierlösung versetzt und 15 Minuten inkubiert. Nach Entfernung der Blockierlösung unter Verwendung eines Plattenwäschers wurden 30 µl polyklonaler Kaninchen-Anti-Phospho-erbB2-IgG-Antikörper (Epitop Phospho-Tyr 1248, SantaCruz, Nr. SC-12352-R) 1:250 in Blockierlösung verdünnt in jeden Well gegeben und 2 Stunden inkubiert. Diese Primäantikörperlösung wurde dann unter Verwendung eines Plattenwäschers aus den Wells entfernt, wonach unter Verwendung eines Plattenwäschers zweimal mit 200 µl PBS/Tween 20 gewaschen wurde. Dann wurden 30 µl Ziegen-Antikaninchen-IgG-Sekundäantikörper Alexa-Fluor 488 (Molecular Probes, Nr. A-11008) 1:750 in Blockierlösung verdünnt in jeden Well gegeben. Von nun an wurden die Platten nach Möglichkeit vor Lichteinwirkung geschützt, in dieser Stufe durch Versiegeln mit schwarzem Trägerklebeband. Die Platten wurden 45 Minuten inkubiert, wonach die Sekundäantikörperlösung aus den Wells entfernt wurde, wonach unter Verwendung eines Plattenwäschers zweimal mit 200 µl PBS/Tween 20 gewaschen wurde. Dann wurden 100 µl PBS in jeden Well gegeben und nach 10 Minuten Inkubation unter Verwendung eines Plattenwäschers entfernt. Dann wurden weitere 100 µl PBS in jede Platte gegeben und ohne längere Inkubation unter Verwendung eines Plattenwäschers entfernt. Dann wurden 50 µl PBS in jeden Well gegeben und die Platten wieder mit schwarzem Trägerklebeband versiegelt und vor der Analyse bis zu 2 Tage bei 4 °C aufbewahrt.

[0175] Die Messung des Fluoreszenzsignals in jedem Well erfolgte mit Hilfe eines Acumen-Explorer-Instruments (Acumen Bioscience Ltd.), eines Plattenlesegeräts, das zur schnellen Quantifizierung von Merkmalen von durch Laser-Scanning erzeugten Bildern verwendet werden kann. Das Instrument war zur Messung der Zahl fluoreszenter Objekte oberhalb eines voreingestellten Schwellenwerts eingestellt, was ein Maß für den Phosphorylierungsstatus von erbB2-Protein lieferte. Mit jeder Verbindung erhaltene Fluoreszenz-Dosis-Reaktions-Daten wurden in ein geeignetes Software-Paket (wie Origin) zur Durchführung einer Kurvenanpassungsanalyse exportiert. Die Inhibierung der erbB2-Phosphorylierung wurde als IC₅₀-Wert ausgedrückt. Dieser wurde durch Berechnung der Konzentration der Verbindung bestimmt, die zur Erzielung einer 50%igen Inhibierung des erbB2-Phosphorylierungssignals erforderlich war.

[0176] Wenngleich die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I wie erwartet mit Strukturänderungen variieren, kann die Wirkung von Verbindungen der Formel I im allgemeinen bei den folgenden Konzentrationen oder Dosen bei einem oder mehreren der obigen Tests demonstriert werden:

Test (a):	IC ₅₀ im Bereich von beispielsweise 0,001–10 µM;
Test (b):	IC ₅₀ im Bereich von beispielsweise 0,001–10 µM;
Test (e):	IC ₅₀ im Bereich von beispielsweise 0,001–10 µM;
Test (c):	Aktivität im Bereich von beispielsweise 1–200 mg/kg/Tag.

[0177] Beispielsweise illustriert Tabelle A die Aktivität von repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen. Spalte 2 von Tabelle A zeigt IC₅₀-Daten aus Test (a) für die Inhibierung der Phosphorylierung von EGFR-Tyrosinkinaseprotein; Spalte 3 zeigt IC₅₀-Daten aus Test (a) für die Inhibierung der Phosphorylierung von erbB2-Tyrosinkinaseprotein; Spalte 4 zeigt IC₅₀-Daten für die Inhibierung der Proliferation von KB-Zellen in oben beschriebenem Test (b); und Spalte 5 zeigt IC₅₀-Daten für die Inhibierung der Phosphorylierung von erbB2 in einer von MCF7 abgeleiteten Zelllinie in oben beschriebenem Test (e).

Tabelle A

Bei- spiel Nummer	IC ₅₀ (μM) Test (a): Inhibierung der Phos- phorylie-	IC ₅₀ (μM) Test (a): Inhibierung der Phos- phorylie-	IC ₅₀ (μM) Test (b): Assay der EGFR- getriebenen	IC ₅₀ (μM) Test (e): Inhibierung der Phos- phorylie-
-------------------------	---	---	---	---

	rung von EGFR- Tyrosin- kinase- protein	rung von erbB2- Tyrosin- kinase- protein	Prolifera- tion von KB-Zellen	rung von erbB2- Tyrosin- kinase- protein
1	0,001	0,038	0,035	0,009
2	0,004	0,010	0,009	0,036
4	0,002	0,002	0,015	0,029
6	0,002	0,002	0,010	0,041

[0178] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Chinazolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0179] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in geeigneter Form für die orale Verabreichung (beispielsweise als Tabletten, Pastillen, Hart- oder Weichkapseln, wäßrige oder ölige Suspensionen, Emulsionen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Sirupe oder Elixiere), für die topische Verwendung (beispielsweise als Cremes, Salben, Gele oder wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen), für die Verabreichung durch Inhalation (beispielsweise als feinteiliges Pulver oder flüssiges Aerosol), für die Verabreichung durch Insufflation (beispielsweise als feinteiliges Pulver) oder für die parenterale Verabreichung (beispielsweise als sterile wäßrige oder ölige Lösung zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Verabreichung oder als Suppositorium zur rektalen Verabreichung) vorliegen.

[0180] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind nach herkömmlichen Verfahrensweisen unter Verwendung von an sich gut bekannten und üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen erhältlich. So können Zusammensetzungen für die orale Anwendung ein oder mehrere Farbstoffe und/oder einen oder mehrere Süß-, Geschmacks- und/oder Konservierungsstoffe enthalten.

[0181] Die mit einem oder mehreren Trägerstoffen zu einer Einzeldosisform vereinigte Wirkstoffmenge variiert notwendigerweise in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und dem jeweiligen Verabreichungsweg. So wird eine für die orale Verabreichung an Menschen vorgesehene Formulierung im allgemeinen beispielsweise 0,5 mg bis 0,5 g Wirkstoff (zweckmäßiger 0,5 bis 100 mg, beispielsweise 1 bis 30 mg) in Abmischung mit einer geeigneten und zweckmäßigen Menge von Trägerstoffen, die von etwa 5 bis etwa 98 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, variieren kann, enthalten.

[0182] Die Größe der Dosis einer Verbindung der Formel I für therapeutische oder prophylaktische Zwecke wird natürlich gemäß ansich gut bekannter medizinischer Prinzipien je nach Art und Schwere der Leiden, dem Alter und Geschlecht des Tiers bzw. Patienten und dem Verabreichungsweg variieren.

[0183] Bei Verwendung einer Verbindung der Formel I für therapeutische oder prophylaktische Zwecke wird die Verbindung im allgemeinen so verabreicht, daß die gegebenenfalls in Teildosen verabreichte Tagesdosis beispielsweise im Bereich von 0,1 mg/kg bis 75 mg/kg Körpergewicht liegt. Bei parenteraler Verabreichung werden im allgemeinen niedrigere Dosen gegeben. So wird beispielsweise für die intravenöse Verabreichung im allgemeinen eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,1 mg/kg bis 30 mg/kg Körpergewicht verwendet.

Ganz analog wird bei inhalativer Verabreichung eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,05 mg/kg bis 25 mg/kg Körpergewicht verwendet. Bevorzugt ist jedoch die orale Verabreichung, insbesondere in Tablettenform. In der Regel werden Dosierungseinheitsformen etwa 0,5 mg bis 0,5 g einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten.

[0184] Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen antiproliferative Eigenschaften wie Antikrebseigenschaften, von denen angenommen wird, daß sie sich aus ihrer inhibitorischen Wirkung auf Rezeptor-Tyrosinkinasen der erbB-Familie ergeben, und insbesondere ein erbB2/EGF-Mischprofil besitzen.

[0185] Demgemäß wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten oder medizinischen Zuständen, die allein oder teilweise durch erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen vermittelt werden, geeignet sind, d.h. die Verbindungen können zur Hervorrufung einer Hemmwirkung gegenüber erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen bei einem Warmblüter, der einer derartigen Behandlung bedarf, verwendet werden. Somit stellen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein Verfahren zur Behandlung von malignen Zellen bereit, das durch Inhibierung einer oder mehrerer Rezeptor-Tyrosinkinasen der erbB-Familie gekennzeichnet ist. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hervorrufung einer antiproliferativen und/oder pro-apoptotischen und/oder antiinvasiven Wirkung, die allein oder teilweise durch die Inhibierung von erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen vermittelt wird, verwendet werden. Insbesondere wird erwartet, daß sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Prävention und Behandlung derjenigen Tumore, die gegenüber der Inhibierung einer oder mehrerer der erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen, die an den Signalübertragungsschritten, die eine Triebkraft der Proliferation und des Überlebens dieser Tumorzellen darstellen, beteiligt sind, empfindlich sind, eignen. Demgemäß wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Psoriasis, benigner Prostatahyperplasie (BPH), Atherosklerose und Restenose und/oder Krebs geeignet sind, indem sie eine antiproliferative Wirkung bereitstellen, insbesondere bei der Behandlung von gegenüber erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen empfindlichen Krebserkrankungen.

[0186] Derartige benigne oder maligne Tumore können jedes Gewebe befallen; dazu gehören beispielsweise nicht-solide Tumore wie Leukämie, multiples Myelom oder Lymphom sowie solide Tumore, beispielsweise Gallengangs-, Knochen-, Blasen-, Hirn/ZNS-, Brust-, Kolorektal-, Endometrial-, Magen-, Kopf- und Hals-, Leber-, Lungen-, Nerven-, Speiseröhren-, Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen-, Prostata-, Nieren-, Haut-, Hoden-, Schilddrüsen-, Gebärmutter- und Vulvakrebs.

[0187] Gemäß dieser Ausgestaltung der Erfindung wird eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung als Arzneimittel bereitgestellt.

[0188] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antiproliferativen Wirkung bei einem Warmblüter wie dem Menschen bereitgestellt.

[0189] Somit wird gemäß dieser Ausgestaltung die Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antiproliferativen Wirkung bei einem Warmblüter wie dem Menschen bereitgestellt.

[0190] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung wird ein Verfahren zur Hervorrufung einer antiproliferativen Wirkung bei einem Warmblüter, wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0191] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird die Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung derjenigen Tumore, die gegenüber der Hemmung von erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen, wie einer Kombination von EGFR und erbB2, die an den Signalübertragungsschritten, die zur Proliferation von Tumorzellen führen, beteiligt sind, empfindlich sind, bereitgestellt.

[0192] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung wird ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung derjenigen Tumore, die gegenüber der Hemmung einer oder mehrerer der Rezeptor-Tyrosinkinasen der erbB-Familie, wie einer Kombination von EGFR und erbB2, die an den Signalübertragungsschritten, die

zur Proliferation und/oder zum Überleben von Tumorzellen führen, beteiligt sind, empfindlich sind, bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0193] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung der Erfindung wird eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung derjenigen Tumore, die gegenüber der Hemmung von erbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen, wie einer Kombination von EGFR und erbB2, die an den Signalübertragungsschritten, die zur Proliferation von Tumorzellen führen, beteiligt sind, empfindlich sind, bereitgestellt.

[0194] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird die Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Bereitstellung einer kombinierten EGFR- und erbB2-Tyrosinkinase-Hemmwirkung bereitgestellt.

[0195] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung wird ein Verfahren zur Bereitstellung einer kombinierten EGFR- und erbB2-Tyrosinkinase-Hemmwirkung bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0196] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung der Erfindung wird eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der Bereitstellung einer kombinierten EGFR- und erbB2-Tyrosinkinase-Hemmwirkung bereitgestellt.

[0197] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird die Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (beispielsweise einer unter Leukämie, multiplem Myelom, Lymphom, Gallengangs-, Knochen-, Blasen-, Hirn/ZNS-, Brust-, Kolorektal-, Endometrial-, Magen-, Kopf- und Hals-, Leber-, Lungen-, Nerven-, Speiseröhren-, Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen-, Prostata-, Nieren-, Haut-, Hoden-, Schilddrüsen-, Gebärmutter- und Vulvakrebs ausgewählten Krebserkrankung) bereitgestellt.

[0198] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung wird ein Verfahren zur Behandlung von Krebs (beispielsweise einer unter Leukämie, multiplem Myelom, Lymphom, Gallengangs-, Knochen-, Blasen-, Hirn/ZNS-, Brust-, Kolorektal-, Endometrial-, Magen-, Kopf- und Hals-, Leber-, Lungen-, Nerven-, Speiseröhren-, Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen-, Prostata-, Nieren-, Haut-, Hoden-, Schilddrüsen-, Gebärmutter- und Vulvakrebs ausgewählten Krebserkrankung) bei einem Warmblüter, wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon gemäß obiger Definition verabreicht.

[0199] Gemäß einem weiteren Merkmal dieser Ausgestaltung wird eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs (beispielsweise einer unter Leukämie, multiplem Myelom, Lymphom, Gallengangs-, Knochen-, Blasen-, Hirn/ZNS-, Brust-, Kolorektal-, Endometrial-, Magen-, Kopf- und Hals-, Leber-, Lungen-, Nerven-, Speiseröhren-, Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen-, Prostata-, Nieren-, Haut-, Hoden-, Schilddrüsen-, Gebärmutter- und Vulvakrebs ausgewählten Krebserkrankung) bereitgestellt.

[0200] Wie oben bereits bemerkt, variiert die Größe der für die therapeutische oder prophylaktische Behandlung einer bestimmten Erkrankung erforderlichen Dosis notwendigerweise u.a. in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt, dem Verabreichungsweg und der Schwere der behandelten Erkrankung.

[0201] Die oben definierte antiproliferative Behandlung kann als alleinige Therapie angewandt werden oder neben dem erfindungsgemäßen Chinazolinderivat herkömmliche Chirurgie oder Radiotherapie oder Chemotherapie umfassen. Eine derartige Chemotherapie kann eine oder mehrere der folgenden Kategorien von Antitumormitteln einschließen:

- (i) antiproliferative/antineoplastische Arzneistoffe und Kombinationen davon, wie sie in der medizinischen Onkologie zum Einsatz kommen wie Alkylierungsmittel (beispielsweise Cis-Platin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Stickstoff-Lost, Melphalan, Chlorambucil, Busulfan und Nitrosoharnstoffe); Antimetabolite (beispielsweise Antifolate wie Fluorpyrimidine wie 5-Fluoruracil und Tegafur, Raltitrexed, Methotrexat, Cytosinarabinosid und Hydroxyharnstoff; Antitumor-Antibiotika (beispielsweise Anthracycline wie Adriamycin,

Bleomycin, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin-C, Dactinomycin und Mithramycin); Antimitotika (beispielsweise Vinca-Alkaloide wie Vincristin, Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin und Taxoide wie Taxol und Taxotere) und Topoisomerase-Inhibitoren (beispielsweise Epipodophyllotoxine wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan und Camptothecin);

(ii) Cytostatika, wie Antiestrogene (beispielsweise Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxyfen), Estrogenrezeptor-Downregulatoren (beispielsweise Fulvestrant), Antiandrogene (beispielsweise Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat), LHRH-Antagonisten oder LHRH-Agonisten (beispielsweise Goserelin, Leuprorelin und Buserelin), Progestogene (beispielsweise Megestrolacetat), Aromatase-Inhibitoren (beispielsweise Anastrozol, Letrozol, Vorazol und Exemestan) und Inhibitoren von 5 α -Reduktase, wie Finasterid;

(iii) Mittel, die die Krebszelleninvasion inhibieren (beispielsweise Metalloproteinase-Inhibitoren wie Marimastat und Inhibitoren der Urokinase-Plasminogenaktivatorrezeptorfunktion);

(iv) Inhibitoren der Wachstumsfaktorfunktion; Beispiele für derartige Inhibitoren sind Wachstumsfaktorantikörper, Wachstumsfaktorrezeptorantikörper (beispielsweise der Anti-erbB2-Antikörper Trastuzumab [HerceptinTM] und der Anti-erbB1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferaseinhibitoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und Serin/Threoninkinaseinhibitoren, beispielsweise andere Inhibitoren der EGF-Familie (beispielsweise EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (Gefitinib, AZD1839), N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis-(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-amin (Erlotinib, OSI-774) und 6-Acrylamido-N-(3-chlor-4-fluorphenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)chinazolin-4-amin (CI 1033)), beispielsweise Inhibitoren der Plättchenwachstumsfaktorfamilie und beispielsweise Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktorfamilie;

(v) antiangiogene Mittel, beispielsweise diejenigen, die die Wirkungen von VEGF inhibieren (beispielsweise der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab [AvastinTM], Verbindungen wie diejenigen gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 und WO 98/13354) und Verbindungen, die nach anderen Mechanismen arbeiten (beispielsweise Linomid, Inhibitoren der Integrin- $\alpha\beta$ 3-Funktion und Angiostatin);

(vi) gefäßschädigende Mittel wie Combretastatin A4 und Verbindungen gemäß den internationalen Patentanmeldungen WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 und WO 02/08213;

(vii) Antisense-Therapien, beispielsweise diejenigen, die auf die oben aufgeführten Ziele gerichtet sind, wie ISIS 2503, ein Anti-Ras-Antisense;

(viii) Gentherapieansätze, einschließlich zum Beispiel der Ansätze zum Ersatz aberranter Gene, zum Beispiel aberrantem p53 oder aberrantem BRCA1 oder BRCA2, GDEPT-Ansätze (GDEPT = gene-directed enzyme pro-drug therapy), wie diejenigen unter Verwendung von Cytosindeaminase, Thymidinkinase oder eines bakteriellen Nitroreduktaseenzym, und Ansätze zur Erhöhung der Patiententoleranz gegenüber Chemotherapie oder Radiotherapie, wie zum Beispiel Multiarzneistoffresistenz-Gentherapie; und

(ix) Immuntherapieansätze, einschließlich beispielsweise der ex-vivo- und in-vivo-Ansätze zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie zum Beispiel Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zellenanergie, Ansätze unter Verwendung von transfizierten Immunzellen, wie zum Beispiel cytokintransfizierten dendritischen Zellen, Ansätze unter Verwendung von cytokintransfizierten Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung von antiidiotypischen Antikörpern.

[0202] Für eine derartige Kombinationsbehandlung werden die Einzelkomponenten der Behandlung gleichzeitig, hintereinander oder getrennt verabreicht. Bei derartigen Kombinationsprodukten werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem oben beschriebenen Dosisbereich und die anderen pharmazeutischen Wirkstoffe in ihrem zugelassenen Dosisbereich verwendet.

[0203] Gemäß dieser Ausgestaltung der Erfindung wird ein pharmazeutisches Produkt, das ein Chinazolin-derivat der Formel I gemäß obiger Definition und ein zusätzliches Antitumormittel gemäß obiger Definition enthält, für die Kombinationsbehandlung von Krebs bereitgestellt.

[0204] Wenngleich die Verbindungen der Formel I in erster Linie als Therapeutika zur Verwendung in Warmblütern (einschließlich des Menschen) von Wert sind, eignen sie sich auch zur Verwendung überall dort, wo die Hemmung der Wirkungen von Rezeptor-Tyrosinproteinkinasen der erbB-Familie gewünscht ist. Somit eignen sie sich zur Verwendung als pharmakologische Standards zur Verwendung bei der Entwicklung neuer biologischer Tests und bei der Suche nach neuen pharmakologischen Mitteln.

[0205] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele erläutert, in denen, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) Temperaturen in Grad Celsius (°C) angegeben sind; die Arbeiten bei Raumtemperatur bzw. Umgebungstemperatur, d.h. bei einer Temperatur im Bereich von 18–25°C, vorgenommen wurden;
- (ii) organische Lösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck (600–4000 Pascal; 4,5–30 mmHg) bei einer Badtemperatur von bis zu 60°C abgedampft wurden;
- (iii) Chromatographie Flashchromatographie an Kieselgel bedeutet; Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten durchgeführt wurde;
- (iv) der Verlauf von Reaktionen im allgemeinen mittels DC und/oder analytischer LCMS verfolgt wurde und Reaktionszeiten lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind;
- (v) die Endprodukte zufriedenstellende Protonen-NMR-Spektren und/oder Massenspektrendaten aufweisen;
- (vi) Ausbeuten nur zur Veranschaulichung angeführt sind und nicht unbedingt die durch sorgfältige Verfahrensentwicklung erzielbaren darstellen; Herstellungen wiederholt wurden, wenn mehr Substanz benötigt wurde;
- (vii) NMR-Daten, sofern angegeben, in Form von Delta-Werten für die wichtigsten diagnostischen Protonen in Teilen pro Million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard angegeben sind und bei 400 MHz mit perdeuteriertem Dimethylsulfoxid (DMSO-d₆) als Lösungsmittel bestimmt wurden, sofern nicht anders vermerkt; die folgenden Abkürzungen verwendet wurden: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multiplett, b: breit;
- (viii) chemische Symbole ihre üblichen Bedeutungen haben; SI-Einheiten und -Symbole verwendet werden;
- (ix) Lösungsmittelverhältnisse als Volumenverhältnisse (v/v) angeführt sind und
- (x) Massenspektren (MS) mit einer Elektronenenergie von 70 Elektronenvolt im Modus der Chemischen Ionisation (CI) mit einer Direktexpositionssonde gefahren wurden und die Ionisation durch Elektrospray erfolgte; die m/z-Werte angeführt sind; im allgemeinen nur Ionen, die die Molekülmasse anzeigen, angegeben sind und das angegebene Massenspektrum (MH)⁺ ist, sofern nicht anders vermerkt;
- (xi) sofern nicht anders vermerkt, Verbindungen mit einem asymmetrisch substituierten Kohlenstoff- und/oder Schwefelatom nicht racematgespalten wurden;
- (xii) wenn eine Synthese als analog zu einer in einem vorhergehenden Beispiel beschriebenen beschrieben ist, es sich bei den verwendeten Mengen um die millimolaren Verhältnisse handelt, die den in dem vorhergehenden Beispiel verwendeten entsprechen;
- (xiii) die folgenden Abkürzungen verwendet wurden:
DCM Dichlormethan;
DMF N,N-Dimethylformamid;
DMA N,N-Dimethylacetamid;
THF Tetrahydrofuran;
- (xiv) wo eine Synthese als zu einem Säureadditionssalz (z.B. HCl-Salz) führend beschrieben wird, die spezielle Stöchiometrie des Salzes nicht bestätigt wurde.
- (xv) Sofern nicht anders vermerkt, beziehen sich in den Beispielen 1 bis 2 und den Referenzbeispielen alle NMR-Daten auf die Substanz in Form der freien Base, wobei isolierte Salze vor der Charakterisierung in die Form der freien Base umgewandelt wurden.

Beispiel 1

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0206] Chlorameisensäuremethylester (23 µl, 0,3 mmol) wurde zu einer eisgekühlten Mischung von 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[piperidin-4-yl]oxy]chinazolin (120 mg, 0,3 mmol) und Diisopropylethylamin (63 µl, 0,36 mmol) in Dichlormethan (5 ml) getropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0°C gerührt. Die organische Lösung wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel unter Vakuum wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 2% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (80 mg, 58%) ergab. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,90 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 461.

[0207] Das als Edukt verwendete 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[piperidin-4-yl]oxy]chinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Schritt 1

6-Acetoxy-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin-hydrochlorid

[0208] 6-Acetoxy-4-chlor-7-methoxychinazolin (hergestellt wie in Beispiel 25-5 der WO 01/660099 beschrieben, 6,00 g, 23,8 mmol) und 3-Chlor-2-fluoranilin (3,46 g, 23,8 mmol) wurden in Isopropanol (200 ml) suspendiert. Die Mischung wurde 3 Stunden unter Rückfluß auf 80°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Acetonitril kristallisiert, was das Produkthydrochlorid in Form eines hellrosafarbenen kristallinen Feststoffs (8,16 g, 92%) ergab. ¹H-NMR: 2,37 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,34 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); Massenspektrum: 362,4, 364,4.

Schritt 2

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-hydroxy-7-methoxychinazolin

[0209] 6-Acetoxy-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin-hydrochlorid aus Schritt 1 (8,72 g, 21,9 mmol) wurde in Methanol (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von konzentriertem wäßrigem Ammoniak (15 ml) wurde die Lösung unter Rühren 2 Stunden auf 50°C erhitzt, was zur Ausfällung eines cremefarbenen Feststoffs führte. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether (3 × 200 ml) gewaschen und im Vakuum bei 60°C über Diphosphorpentoxid getrocknet, was das Produkt in Form eines gebrochen weißen Feststoffs (5,40 g, 77%) ergab. ¹H-NMR: 3,95 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,67 (br.s, 1H); Massenspektrum: 320,4, 322,4.

Schritt 3

6-[[1-(tert.-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin

[0210] 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-hydroxy-7-methoxychinazolin aus Schritt 2 (1870 mg, 5,85 mmol) wurde in DMA (50 ml) gelöst. Nach Zugabe von (4-Methansulfonyloxy)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester (hergestellt wie in Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822–829, beschrieben; 490 mg, 1,76 mmol) und Caesiumfluorid (890 mg, 5,85 mmol) wurde die Mischung unter Rühren auf 85°C erhitzt. Mit Intervallen von 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden wurden (4-Methansulfonyloxy)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und Caesiumfluorid in den obigen Mengen zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach der letzten Zugabe wurde noch 6 Stunden auf 85°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen DCM (150 ml) und H₂O (150 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit DCM (4 × 100 ml) extrahiert, wonach die Extrakte mit der DCM-Schicht vereinigt wurden. Die vereinigten DCM-Fractionen wurden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von 0 bis 2,5% (7:1 MeOH/konzentriertes wäßriges NH₄OH) in DCM als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fractionen wurden vereinigt und eingedampft, was das Produkt in Form eines hellbraunen Schaums (2,40 g, 58% unter Einberechnung von 2,3 Äquivalenten Rest-DMA) ergab. ¹H-NMR 1,40 (s, 9H), 1,60–1,65 (m, 2H), 1,95–2,00 (m, 2H), 3,20–3,25 (m, 2H), 3,65–3,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massenspektrum: 503,5, 505,5.

Schritt 4

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]chinazolin

[0211] 6-[[1-(tert.-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin aus Schritt 3 (350 mg, 0,70 mmol) wurde in Trifluoressigsäure (5 ml) gelöst, wonach die Lösung 2 Stunden stehen gelassen wurde. Nach Abdampfen der überschüssigen Trifluoressigsäure wurde der Rückstand zweimal mit DCM azeotropiert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie unter Verwendung von 0 bis 4% (7:1 MeOH/konzentriertes wäßriges NH₄OH) in DCM als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der entsprechenden Fractionen wurde das Produkt in Form eines gebrochen weißen Feststoffs (270 mg, 96%) erhalten. ¹H-NMR: 1,53–1,64 (m, 2H), 2,00–2,05 (m, 2H), 2,64–2,72 (m, 2H), 3,00–3,07 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Massenspektrum: 403,2, 405,2.

Beispiel 2

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0212] Eine Mischung von 6-[[1-(2-Chlorethoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin (510 mg, 1 mmol), Pyrrolidin (0,33 ml, 4 mmol) und Kaliumiodid (330 mg, 2 mmol) in Dimethylacetamid wurde 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen und Eindampfen der Lösungsmittel unter Hochvakuum wurde der Rückstand in Wasser und Dichlormethan verteilt und mit Dichlormethan extrahiert.

[0213] Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 2% bis 3% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) und weiter an einer HPLC-Säule (C18, 5 Mikron, Durchmesser 19 mm, Länge 100 mm) eines präparativen HPLC-MS-Systems unter Verwendung einer Mischung von Wasser (mit 5% Methanol und 1% Essigsäure) und Acetonitril (Gradient) als Elutionsmittel gereinigt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand in Dichlormethan und wässrigem Kaliumcarbonat gelöst. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen der Lösungsmittel und Triturieren des Rückstands in Pentan wurde die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (230 mg, 42%) erhalten. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,80 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 544.

[0214] Das als Edukt verwendete 6-[[1-(2-Chlorethoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

Chlorameisensäure-2-chlorethylester (0,52 ml, 5 mmol) wurde zu einer eisgekühlten Mischung von 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[piperidin-4-yl]oxy]chinazolin (2 g, 5 mmol) und Diisopropylethylamin (1,05 ml, 6 mmol) in Dichlormethan (100 ml) getropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0°C gerührt. Die organische Lösung wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel unter Vakuum wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 2% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) gereinigt, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (1,6 g, 65%) ergab. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,90 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,36 (t, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (s br, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 509, 511.

Beispiel 3

4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0215] Chlorameisensäuremethylester (40 µl, 0,48 mmol) wurde zu einer eisgekühlten Mischung von 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[piperidin-4-yl]oxy]chinazolin (200 mg, 0,48 mmol) und Diisopropylethylamin (170 µl, 0,95 mmol) in Dichlormethan (2 ml) getropft. Die Mischung wurde 90 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand in DMSO gelöst und an einer HPLC-Säule (C18, 5 Mikron, Durchmesser 19 mm, Länge 100 mm) eines präparativen HPLC-MS-Systems unter Verwendung einer Mischung von Wasser und Acetonitril mit 2 g/l Ammoniumformiat (Gradient) als Elutionsmittel gereinigt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel unter Vakuum wurde der Rückstand erneut mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 0–3% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) gereinigt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand in Acetonitril trituriert, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (35 mg, 15%) ergab. ¹H-NMR-Spektrum: (DMSO-d₆) 1,67 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,72 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,61 (s br, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 479.

[0216] Das als Edukt verwendete 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[piperidin-4-yl]oxy]chinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

3-Chlor-2,4-difluoranilin (1,7 g, 10,1 mmol) und 5 N Chlorwasserstoff in Isopropanol (2 ml) wurden zu einer Suspension von 4-[[4-Chlor-7-methoxychinazolin-6-yl]oxy]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester (4 g, 10,1 mmol, PCT Int. Anm. WO 2003082831, AstraZeneca) in Isopropanol (50 ml) gegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel unter Vakuum wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 5–10% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) gereinigt, was 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[piperidin-4-yl]oxy]chinazolin (3,63 g, 85%) in Form eines weißen Feststoffs ergab. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃ + CD₃CO₂D): 2,15 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,91 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Massenspekt-

rum: MH⁺ 421.

Beispiele 4 und 5

[0217] Eine Mischung aus 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-6-[[1-(2-chlorethoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin (350 mg, 0,66 mmol), dem entsprechenden Amin (2,6 mmol) und Kaliumiodid (220 mg, 1,33 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 2 Stunden auf 95°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die Lösungsmittel unter Hochvakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan verdünnt, wonach die Feststoffe abfiltriert wurden. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 2% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) gereinigt. Durch Abdampfen der Lösungsmittel wurde die Titelverbindung erhalten.

[0218] Das als Edukt verwendete 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-6-[[1-(2-chlorethoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin wurde in Analogie zu Beispiel 2 aus Chlorameisensäure-2-chlorethylester und 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]chinazolin hergestellt. Ausbeute: 464 mg, 74%. ¹H-NMR-Spektrum: (DMSO-d₆) 1,70 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

Beispiel 4

4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0219] Als Amin wurde Pyrrolidin (0,22 ml, 2,6 mmol) verwendet. Ausbeute: 190 mg, 51%. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,80 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,66 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 562.

Beispiel 5

4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0220] Als Amin wurde Piperidin verwendet. Ausbeute: 63 mg, 52%. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,45 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,18 (s br, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,67 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 574.

Beispiele 6 bis 9

[0221] Eine Mischung aus 6-[[1-(2-Chlorethoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin (204 mg, 0,4 mmol), Kaliumiodid (134 mg, 0,8 mmol) und dem entsprechenden Amin (1,6 mmol) in Dimethylacetamid (4 ml) wurde 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die Lösungsmittel unter Hochvakuum abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: 2 bis 3% 7N methanolisches Ammoniak in Dichlormethan) gereinigt und in Pentan trituriert, was die Titelverbindung ergab.

Beispiel 6

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0222] Als Amin wurde Piperidin verwendet. Ausbeute: 150 mg, 54% (Umsetzung im 0,5-mmol-Maßstab). ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,44 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 556.

Beispiel 7

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin

[0223] Als Amin wurde Diethylamin verwendet.

Ausbeute: 100 mg, 46% (die Umsetzung wurde im Bombenrohr mit einem großen Überschub an Diethylamin durchgeführt). ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,04 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 546.

Beispiel 8

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0224] Als Amin wurde Morpholin verwendet.

Ausbeute: 140 mg, 62%. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,91 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 560.

Beispiel 9

4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin

[0225] Als Amin wurde 4-Methylpiperidin verwendet.

Ausbeute: 110 mg, 50%. ¹H-NMR-Spektrum: (CDCl₃) 1,89 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,6–2,3 (m, 8H), 2,68 (t, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,71 (s, 1H); Massenspektrum: MH⁺ 573.

Beispiel 10

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0226] Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen der Erfindung gemäß der hier angegebenen Definition (unter Bezeichnung des Wirkstoffs als „Verbindung X“) für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung bei Menschen erläutert:

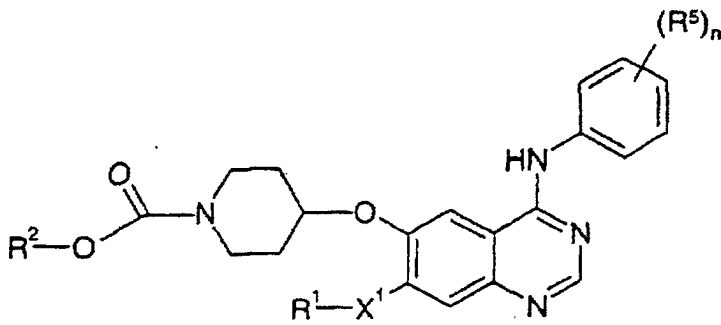
(a) Tablette I	mg/Tablette
Verbindung X	100
Lactose Ph. Eur.	182,75
Croscarmellose-Natrium	12,0
Maisstärkepaste (5% w/v Paste)	2,25
Magnesiumstearat	3,0

(b) Injektion I	(50 mg/ml)
Verbindung X	5,0% w/v
1 M Natriumhydroxidlösung	15,0% v/v
0,1 M Salzsäure (zur Einstellung eines pH-Werts von 7,6)	4,5% w/v
Polyethylenglykol 400 Wasser für Injektionszwecke ad 100%.	

[0227] Die obigen Formulierungen können nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Methoden erhalten werden. So kann die Tablette beispielsweise durch Zusammenmischen der Komponenten und Verpressen der Mischung zu einer Tablette hergestellt werden.

Patentansprüche

1. Chinazolinderivat der Formel I:



I

worin n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

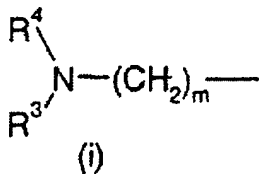
R⁵ jeweils unabhängig voneinander unter Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Carboxy, Sulfamoyl, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyloxy, C₂₋₆-Alkinyloxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, N-C₁₋₆-Alkylsulfamoyl und N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)sulfamoyl, C(O)NR⁶R⁷, worin R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C₃₋₈-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertem Aryl ausgewählt sind oder R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bilden, der zusätzliche Heteroatome enthalten kann, ausgewählt ist;

X¹ für eine direkte Bindung oder O steht;

R¹ unter Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl ausgewählt ist,

wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und unter Hydroxy und Halogen ausgewählt sind, und/oder einen unter Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylamino, Di(C₁₋₆-alkyl)amino, Carbamoyl, N-C₁₋₆-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)carbamoyl, C₂₋₆-Alkanoyl, C₂₋₆-Alkanoyloxy, C₂₋₆-Alkanoylamino, N-C₁₋₆-Alkyl-C₂₋₆-alkanoylamino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, N-C₁₋₆-Alkylsulfamoyl, N,N-Di(C₁₋₆-alkyl)sulfamoyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino und N-C₁₋₆-Alkyl-C₁₋₆-alkylsulfonylamino ausgewählten Substituenten substituiert ist;

R² für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkynyl steht, wobei alle diese Gruppen gegebenenfalls durch Fluor, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i)



worin m für 0, 1, 2 oder 3 steht;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ausgewählt sind,

oder R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche unter Sauerstoff, S, SO, SO₂ oder NR⁸, worin R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder C₁₋₆-Alkylcarbonyl steht, ausgewählte Heteroatome enthält, bilden,

substituiert sein können;

mit der Maßgabe, daß es sich bei dem Chinazolinderivat nicht um:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;

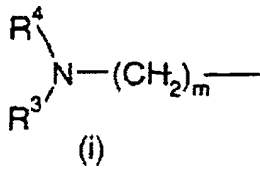
4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(isopropylloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin;

4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxychinazolin oder

6-[[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chlor-2-fluoranilino)-7-methoxychinazolin handelt;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

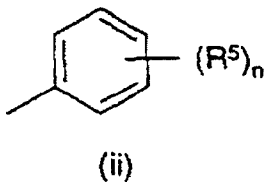
2. Chinazolinderivat nach Anspruch 1, worin R² für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkynyl steht, wobei alle diese Gruppen gegebenenfalls durch Fluor, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i)



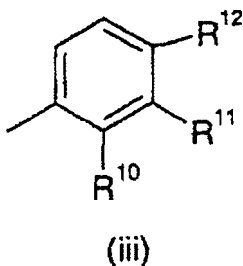
worin m für 1, 2 oder 3 steht und

R^3 und R^4 unabhängig voneinander unter Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ausgewählt sind, oder R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls zusätzliche unter Sauerstoff, S, SO, SO_2 oder NR^8 , worin R^8 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl oder C_{1-6} -Alkylcarbonyl steht, ausgewählte Heteroatome enthält, bilden, substituiert sein können.

3. Chinazolinderivat nach Anspruch 1 oder 2, worin n für 1, 2 oder 3 steht.
4. Chinazolinderivat nach Anspruch 3, worin n für 2 oder 3 steht.
5. Chinazolinderivat nach Anspruch 4, worin n für 2 steht.
6. Chinazolinderivat nach Anspruch 4, worin n für 3 steht.
7. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin jede Gruppe R^5 für eine Halogen-
gruppe steht.
8. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin jede Gruppe R^5 unter Chlor und
Fluor ausgewählt ist.
9. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche mit einer Gruppe R^5 in ortho-Stellung
(2-Stellung) an dem Benzolring, an den sie gebunden ist.
10. Chinazolinderivat nach Anspruch 9, worin es sich bei der Gruppe R^5 in ortho-Stellung (2-Stellung) um
Fluor handelt.
11. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin in Formel I die Gruppe der Unter-
formel (ii):



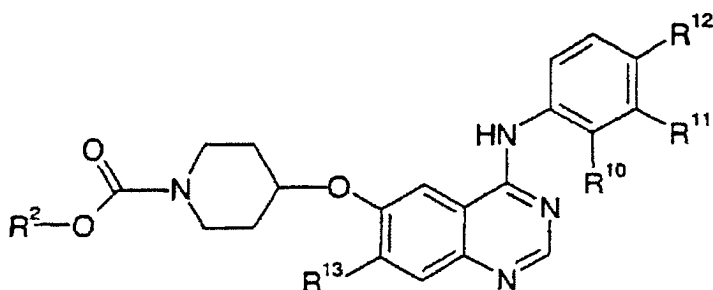
für eine Gruppe der Unterformel (iii):



worin (a) eine der Gruppen R^{10} oder R^{12} für Wasserstoff und die andere für Halogen steht und R^{11} für Halogen
steht oder (b) R^{10} für Halogen steht, R^{11} für Halogen steht und R^{12} unter Wasserstoff oder Halogen ausgewählt
ist oder (c) R^{10} für Fluor steht, R^{11} für Chlor steht und R^{12} unter Wasserstoff oder Fluor ausgewählt ist, steht.

12. Chinazolinderivat nach Anspruch 11, worin eine der Gruppen R^{10} oder R^{12} für Wasserstoff und die an-
dere für Fluor steht und R^{11} für Chlor steht.

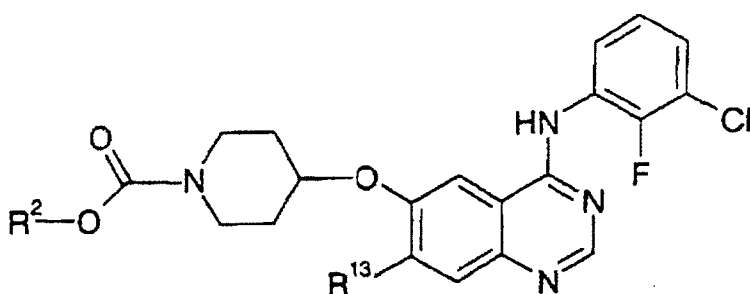
13. Chinazolinderivat nach Anspruch 11, worin R^{10} für Fluor steht, R^{11} für Chlor steht und R^{12} für Wasserstoff steht.
14. Chinazolinderivat nach Anspruch 11, worin R^{10} für Fluor steht, R^{11} für Chlor steht und R^{12} für Fluor steht.
15. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin X^1 für Sauerstoff steht.
16. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^1 unter Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl und C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkyl ausgewählt ist, wobei jede C_{1-6} -Alkylgruppe in R^1 gegebenenfalls einen oder mehrere Hydroxy- oder Halogensubstituenten trägt.
17. Chinazolinderivat nach Anspruch 16, worin R^1 unter C_{1-6} -Alkyl ausgewählt ist, welches gegebenenfalls einen oder mehrere Hydroxy- oder Halogensubstituenten trägt.
18. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^1-X^1 - unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy ausgewählt ist.
19. Chinazolinderivat nach Anspruch 18, worin R^1-X^1 - für Methoxy steht.
20. Chinazolinderivat nach Anspruch 1 der Formel IA:



IA

worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, R^{10} , R^{11} und R^{12} die in einem der Ansprüche 11 bis 14 angegebene Bedeutung besitzen und R^{10} unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy ausgewählt ist.

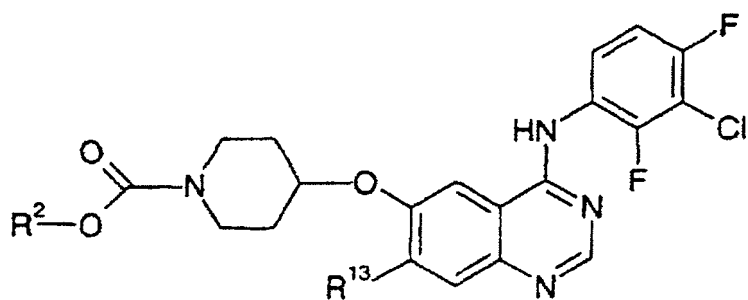
21. Chinazolinderivat nach Anspruch 1 der Formel IB:



IB

worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R^{13} unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy ausgewählt ist.

22. Chinazolinderivat nach Anspruch 1 der Formel IC:



IC

worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R^{13} unter Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy und 2-Methoxyethoxy ausgewählt ist.

23. Chinazolinderivat nach einem der Ansprüche 20 bis 22, worin R^{13} für Methoxy steht.

24. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 für eine C_{1-6} -Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Fluor, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 substituiert ist.

25. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 für eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Fluor, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl oder eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 substituiert ist.

26. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 für eine C_{1-6} -Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 substituiert ist.

27. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 für eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Unterformel (i) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 substituiert ist.

28. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 für Methyl steht.

29. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 einen Substituenten der Unterformel (i) gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2 enthält.

30. Chinazolinderivat nach Anspruch 29, worin m für 1 oder 2 steht.

31. Chinazolinderivat nach Anspruch 30, worin m für 2 steht.

32. Chinazolinderivat nach Anspruch 30, worin m für 1 steht.

33. Chinazolinderivat nach einem der Ansprüche 29 bis 32, worin R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring, einen Morpholinring, einen Piperidinring oder einen Piperazinring, der gegebenenfalls an dem verfügbaren Stickstoffatom durch C_{1-3} -Alkyl substituiert ist, bilden.

34. Chinazolinderivat nach Anspruch 33, worin R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring, einen Morpholinring, einen Piperidinring oder einen Piperazinring, der gegebenenfalls an dem verfügbaren Stickstoffatom durch Methyl substituiert ist, bilden.

35. Chinazolinderivat nach Anspruch 33 oder 34, worin R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden.

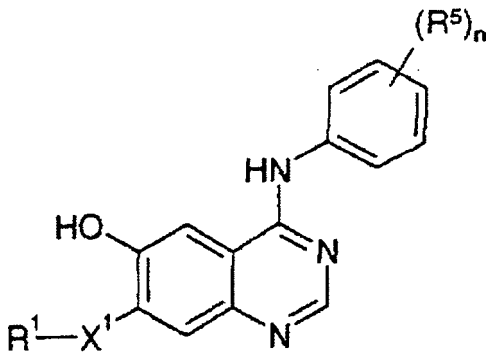
36. Chinazolinderivat nach einem der Ansprüche 29 bis 32, worin R^3 und R^4 unabhängig voneinander unter C_{1-3} -Alkyl ausgewählt sind.

37. Chinazolinderivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 unter Methyl, 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 2-(Piperidinyl)ethyl, (2-Morpholin-4-yl)ethyl und 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl ausgewählt ist.

38. Chinazolinderivat nach Anspruch 37, worin R² für 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl steht.

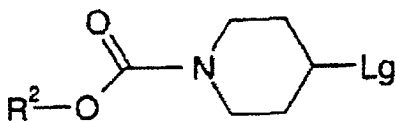
39. Chinazolinderivat nach Anspruch 1, ausgewählt aus einer oder mehreren der folgenden Verbindungen:
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-2-(N,N-dimethylamino)ethoxycarbonyl]piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chloranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2,4-difluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(piperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-6-[[1-{2-(diethylamino)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]-7-methoxychinazolin;
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(morpholin-4-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin und
 4-(3-Chlor-2-fluoranilino)-7-methoxy-6-[[1-{2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxycarbonyl}piperidin-4-yl]oxy]chinazolin;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

40. Verfahren zur Herstellung eines Chinazolinderivats nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man
 Verfahren (a) eine Verbindung der Formel II:



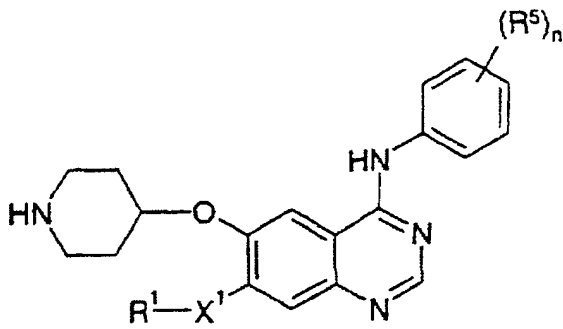
II

worin R¹, X¹, R⁵ und n eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist,
 mit einer Verbindung der Formel III:



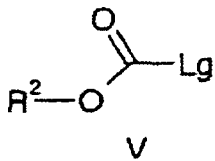
III

worin R², eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine austauschbare Gruppe steht, umsetzt;
 Verfahren (b) einen Substituenten in einem anderen Chinazolinderivat der Formel I oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon gemäß obiger Definition modifiziert oder einen Substituenten in ein anderes Chinazolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon gemäß obiger Definition einführt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist;
 Verfahren (c) eine Verbindung der Formel IV:



IV

worin R^1 , X^1 , R^5 und n die in Verbindung mit Formel I angegebene Bedeutung besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel V:



V

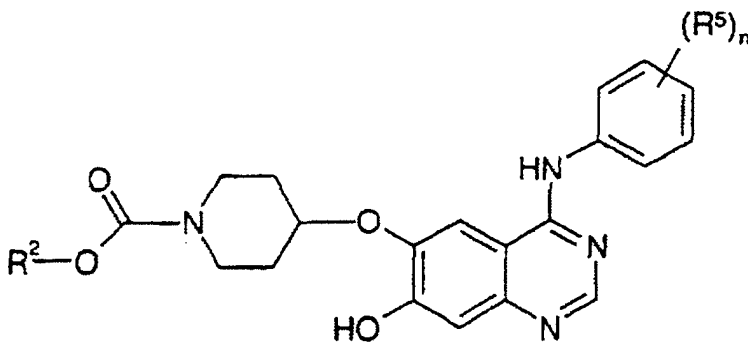
worin R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt und Lg für eine austauschbare Gruppe (beispielsweise Halogen wie Chlor oder Brom) steht, umsetzt;

Verfahren (d) aus einem Chinazolinderivat der Formel 2 oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon eine Schutzgruppe abspaltet;

Verfahren (e) eine Verbindung der Formel II gemäß obiger Definition mit einer Verbindung der Formel III gemäß obiger Definition, wobei jedoch Lg für OH steht, unter Mitsunobu-Bedingungen umsetzt;

Verfahren (f) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1 - X^1 für eine Hydroxygruppe steht, ein Chinazolinderivat der Formel I, worin R^1 - X^1 für eine C_{1-6} -Alkoxygruppe steht, spaltet;

Verfahren (g) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin X^1 für O steht, eine Verbindung der Formel VI:

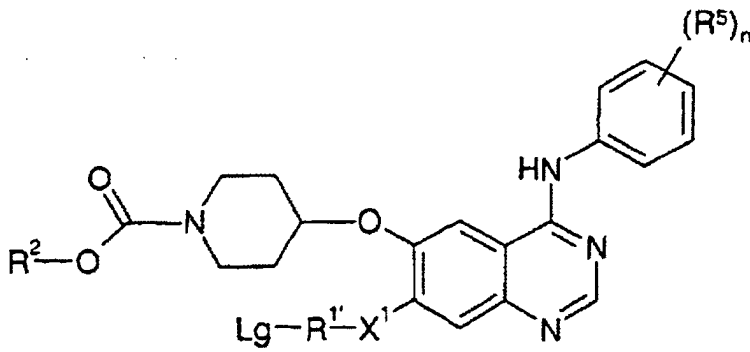


VI

worin R^2 , R^5 und n eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel R^1 -Lg, worin R^1 eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine austauschbare Gruppe steht, umsetzt;

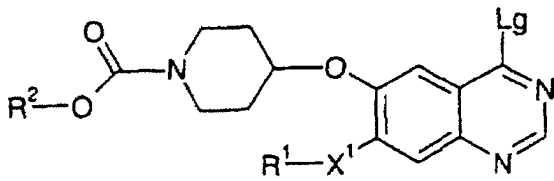
Verfahren (h) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine C_{1-6} -Alkoxygruppe oder substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe oder eine C_{1-6} -Alkylaminogruppe oder substituierte C_{1-6} -Alkylaminogruppe enthält, ein Chinazolinderivat der Formel I, worin R^1 eine Hydroxygruppe bzw. eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, alkyliert;

Verfahren (i) zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1 durch eine Gruppe T substituiert ist, wobei T unter C_{1-6} -Alkylamino, Di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{2-6} -Alkanoylamino, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl und C_{1-6} -Alkylsulfonyl ausgewählt ist, eine Verbindung der Formel VII:



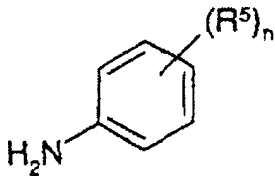
VII

worin R^2 , R^5 , X^1 , n und m eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, R^1 für eine Gruppe R^1 gemäß der hier angegebenen Definition steht, wobei jedoch alle T-Gruppen durch Lg ersetzt sind, und Lg für eine austauschbare Gruppe (beispielsweise Chlor oder Brom) steht, mit einer Verbindung der Formel TH, worin T die oben angegebene Bedeutung besitzt, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, umsetzt;
Verfahren (j) eine Verbindung der Formel VIII:



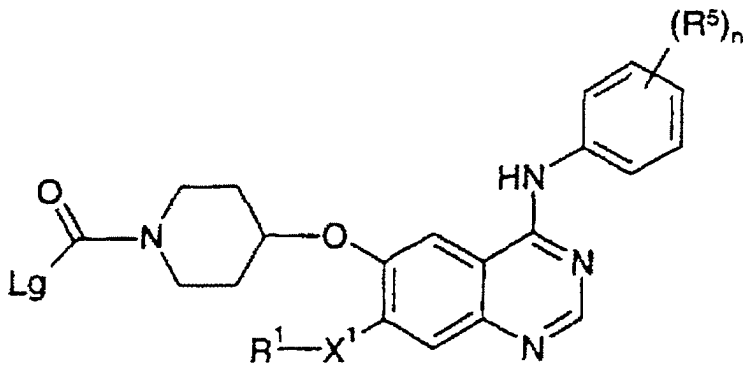
VIII

worin R^1 , R^2 , X^1 und m eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine austauschbare Gruppe gemäß obiger Definition steht,
mit einem Anilin der Formel IX:



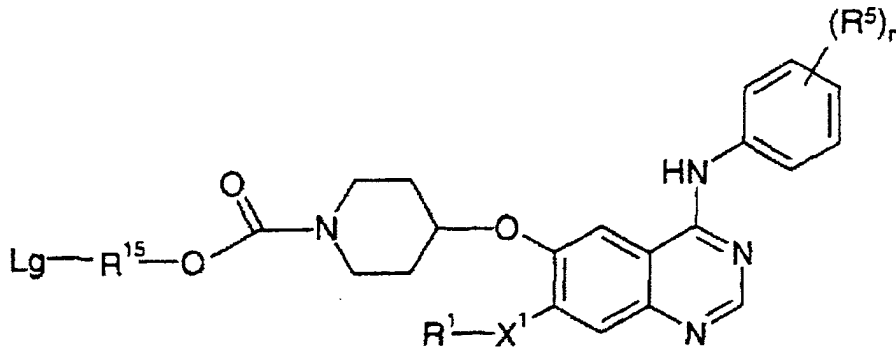
IX

worin R^5 und n eine der oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, umsetzt;
Verfahren (k) eine Verbindung der Formel X:



X

worin R^5 , X^1 , R^1 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, wobei jedoch jede funktionelle Gruppe gegebenenfalls geschützt ist, und Lg für eine Abgangsgruppe steht, mit einem Alkohol der Formel R^2-OH , worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt;
Verfahren (I) für Verbindungen, in denen R^2 eine Gruppe der Unterformel (i) enthält, eine Verbindung der Formel XI:



XI

worin R^1 , X^1 , R^5 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, R^{15} für eine C_{1-6} -Alkylengruppe steht und Lg für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel R^3R^4NH , worin R^3 und R^4 die in Verbindung mit obiger Unterformel (i) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt;
und nach jedem der Verfahren jede vorhandene Schutzgruppe abspaltet.

41. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Chinazolinderivat der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 39 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

42. Chinazolinderivat der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 39 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung als Arzneimittel.

43. Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 39 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Hervorrufung einer antiproliferativen Wirkung bei einem Warmblüter.

44. Verbindung der Formel VI, VII, X oder XI gemäß Anspruch 40 oder ein Salz davon.

45. Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 39 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

46. Verwendung eines Chinazolinderivats der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 39 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Be-

handlung eines Tumors.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen