



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 012 725 T2** 2009.04.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 613 619 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 012 725.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB2004/001614**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 727 325.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/094410**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.04.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.11.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.01.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.04.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 403/12** (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
03290951 **16.04.2003** **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:
**HERON, Nicola Murdoch, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG, GB; PASQUET, Georges Rene, Cedex 2,
F-51689 Reims, FR; MORTLOCK, Andrew Austen,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; JUNG,
Frederic Henri, Cedex 2, F-51689 Reims, FR**

(54) Bezeichnung: **QUINAZOLIN-DERIVATE FÜR DIE BEHANDLUNG VON KREBS**

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 vorliegende Erfindung betrifft Chinazolinderivate zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, insbesondere proliferativen Erkrankungen wie Krebs, und bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von proliferativen Erkrankungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten.

[0002] Krebs (und andere hyperproliferative Erkrankungen) ist durch unkontrollierte Zellproliferation gekennzeichnet. Dieser Verlust der normalen Regulierung der Zellproliferation scheint oft als Ergebnis einer genetischen Schädigung zellulärer Pathways, die das Durchlaufen des Zellzyklus steuern, aufzutreten.

[0003] Es wird angenommen, daß der Zellzyklus in Eukaryonten durch eine geordnete Proteinphosphorylierungskaskade gesteuert wird. Es sind nun einige Familien von Proteinkinasen identifiziert worden, die bei dieser Kaskade kritische Rollen spielen. Die Aktivität vieler dieser Kinasen ist in humanen Tumoren im Vergleich zu normalem Gewebe erhöht. Ursache hierfür sind entweder erhöhte Niveaus der Expression des Proteins (beispielsweise in Folge von Genamplifikation) oder Änderungen der Expression von Coaktivatoren oder inhibitorischen Proteinen.

[0004] Die als erstes identifizierten und am umfangreichsten untersuchten dieser Zellzyklusregulatoren waren die cyclinabhängigen Kinasen (oder CDKs). Die Aktivität spezieller CDKs zu speziellen Zeiten ist sowohl für die Initiierung als auch für das koordinierte Durchlaufen des Zellzyklus wesentlich. So scheint beispielsweise das CDK4-Protein den Eintritt in den Zellzyklus (den G0-G1-S-Übergang) zu steuern, indem es das Retinoblastomagenprodukt pRb phosphoryliert. Dadurch wird die Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F auf pRb stimuliert, welcher dann die Transkription von für den Eintritt in die S-Phase notwendigen Genen erhöht. Die katalytische Aktivität von CDK4 wird durch Bindung an ein Partnerprotein Cyclin D stimuliert. Einen der ersten Belege für eine direkte Verbindung zwischen Krebs und dem Zellzyklus war die Beobachtung, daß in zahlreichen humanen Tumoren das Cyclin-D1-Gen amplifiziert war und Cyclin-D-Proteinspiegel erhöht waren (und somit die Aktivität von CDK4 erhöht war) (Übersichtsartikel: Sherr, 1996, *Science* 274: 1672–1677; Pines, 1995, *Seminars in Cancer Biology* 6: 63–72). Andere Studien (Loda et al., 1997, *Nature Medicine* 3 (2): 231–234; Gemma et al., 1996, *International Journal of Cancer* 68 (5): 605–11; Elledge et al. 1996, *Trends in Cell Biology* 6: 388–392) haben gezeigt, daß negative Regulatoren der CDK-Funktion in humanen Tumoren häufig herabreguliert oder deletiert werden, was wiederum zu einer unangebrachten Aktivierung dieser Kinasen führt.

[0005] In jüngster Zeit wurden strukturell von der CDK-Familie verschiedene Proteinkinasen identifiziert, die wichtige Rollen bei der Regulierung des Zellzyklus spielen und auch bei der Onkogenese wichtig zu sein scheinen. Hierzu gehören die neu identifizierten humanen Homologen der *Drosophila-aurora-* und *S. cerevisiae-Ip11-Proteine*. Die drei humanen Homologen dieser Gene *Aurora-A*, *Aurora-B* und *Aurora-C* (die auch unter der Bezeichnung *aurora2*, *aurora1* bzw. *aurora3* bekannt sind) codieren für zellzyklusregulierte Serin/Threonin-Proteinkinasen (Überblick in Adams et al., 2001, *Trends in Cell Biology*. 11 (2): 49–54). Diese zeigen einen Expressions- und Kinaseaktivitätspeak während der G2-Phase und der Mitose. Verschiedene Beobachtungen implizieren die Beteiligung von humanen Auroraproteinen an Krebs. Dieser Beleg ist für *Aurora-A* stark. Das *Aurora-A*-Gen kartiert zum Chromosom 20q13, einem Bereich, der in humanen Tumoren einschließlich Brust- und Colontumoren häufig amplifiziert wird. Bei *Aurora-A* kann es sich um das Hauptzielgen dieses Amplikons handeln, da in mehr als 50% primärer humaner Colorektalkarzinome *Aurora-A*-DNA amplifiziert und *Aurora-A*-mRNA überexprimiert wird. In diesen Tumoren scheinen die *Aurora-A*-Proteinspiegel im Vergleich zu benachbartem normalem Gewebe stark erhöht zu sein. Außerdem führt die Transfektion von Nagerfibroblasten mit humanem *Aurora-A* zu Transformation, wobei die Fähigkeit zum Wachsen in Weichagar und zur Bildung von Tumoren in Nacktmäusen übertragen wird (Bischoff et al., 1998, *The EMBO Journal* 17 (11): 3052–3065). Andere Arbeiten (Zhou et al., 1998, *Nature Genetics*, 20 (2): 189–93) haben gezeigt, daß eine artifizielle Überexpression von *Aurora-A* zu einer Erhöhung der Centrosomenzahl und einer Erhöhung der Aneuploidie, einem bekannten Ereignis bei der Entwicklung von Krebs, führt. Weitere Arbeiten haben eine Erhöhung der Expression von *Aurora-B* (Adams et al., 2001, *Chromosoma*, 110 (2): 65–74) und *Aurora-C* (Kimura et al., 1999, *Journal of Biological Chemistry*, 274 (11): 7334–40) in Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen gezeigt.

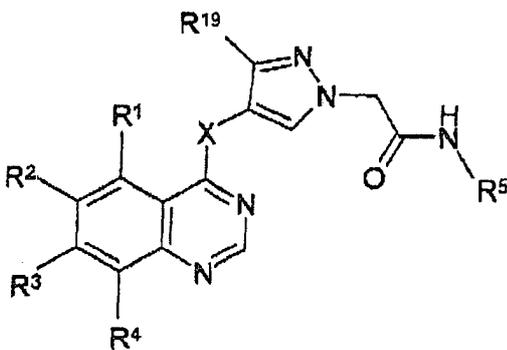
[0006] Wichtigerweise wurde auch demonstriert, daß die Aufhebung der *Aurora-A*-Expression und -Funktion durch Antisense-Oligonukleotid-Behandlung von humanen Tumorzelllinien (WO 97/22702 und WO 99/37788) zu Zellzyklus-Arrest führt und in diesen Tumorzelllinien antiproliferativ wirkt. Außerdem wurde gezeigt, daß kleinmolekulare Inhibitoren von *Aurora-A* und *Aurora-B* in Humantumorzellen eine antiproliferative Wirkung haben (Keen et al., 2001, Poster Nr. 2455, "American Association of Cancer research annual meeting"), ebenso wie die selektive Aufhebung der *Aurora-B*-Expression alleine durch siRNA-Behandlung (Ditchfield et al., 2003,

Journal of Cell Biology, 161 (2): 267–280). Daraus geht hervor, daß die Inhibierung der Funktion von Aurora-A und/oder Aurora-B eine antiproliferative Wirkung hat, die zur Verwendung bei der Behandlung von humanen Tumoren und anderen hyperproliferativen Erkrankungen geeignet sein kann. Des weiteren kann die Inhibierung von Aurora-Kinasen als therapeutischer Ansatz für diese Erkrankungen erhebliche Vorteile gegenüber des Abziels auf Signalpathways stromaufwärts des Zellzyklus (z. B. denjenigen, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptortyrosinkinasen aktiviert werden, wie EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) oder andere Rezeptoren) haben. Da sich der Zellzyklus letztendlich downstream aller dieser verschiedenen Signalisierungsereignisse befindet, wäre zu erwarten, daß auf den Zellzyklus gerichtete Therapien wie die Inhibierung von Aurora-Kinasen über alle proliferierenden Tumorzellen aktiv ist, wohingegen auf spezielle Signalmoleküle (z. B. EGFR) gerichtete Ansätze nur in der Untergruppe von Tumorzellen, die diese Rezeptoren exprimieren, aktiv sind. Es wird auch angenommen, daß es zwischen diesen Signalpathways erhebliches „Übersprechen“ gibt, was bedeutet, daß die Inhibierung einer Komponente durch eine andere kompensiert werden kann.

[0007] Es ist bereits eine Reihe von Chinazolinderivaten zur Verwendung bei der Inhibierung von Aurora-Kinasen vorgeschlagen worden. So wird beispielsweise in WO01/21594, WO01/215 und WO01/215968 die Verwendung bestimmter Phenylchinazolinverbindungen als Aurora-A-Kinase-Inhibitoren beschrieben, die zur Verwendung bei der Behandlung von proliferativen Erkrankungen geeignet sein können, und in WO01/21597 werden andere Chinazolinderivate als Inhibitoren von Aurora-A-Kinase beschrieben. Außerdem werden in WO02/00649 Chinazolinderivate mit einem 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring beschrieben, wobei es sich bei dem Ring insbesondere um substituiertes Thiazol oder substituiertes Thiophen handelt. Trotz der Verbindungen gemäß WO02/00649 besteht immer noch Bedarf weiteren Verbindungen mit Hemmeigenschaften gegenüber Aurora-Kinasen. Außerdem sind Inhibitoren gewünscht, die zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen geeignete physikalische und pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

[0008] Bei eigenen Untersuchungen wurde eine neue Reihe von Verbindungen gefunden, die die Wirkungen der Aurora-Kinasen und insbesondere von Aurora-A-Kinase und/oder Aurora-B-Kinase inhibieren und daher zur Verwendung bei der Behandlung von proliferativen Erkrankungen wie Krebs geeignet sind. Der Krebs kann als solide oder hämatologische Tumore auftreten und umfaßt insbesondere colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom. Außerdem stellen bestimmte Aspekte der Erfindung Verbindungen bereit, die günstige Löslichkeitseigenschaften aufweisen, aufgrund derer sie zur Verwendung bei der Formulierung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind.

[0009] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist gemäß einem Aspekt eine Verbindung der Formel (I)



Formel (I)

oder ein Salz oder Ester davon;

wobei:

X für O oder NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

X¹ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(C₁₋₆-Alkyl)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(C₁₋₆-Alkyl)C(O)-, -C(O)NH- oder -C(O)N(C₁₋₆-Alkyl)- steht; R¹¹ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ und -C(O)OR⁹ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

X^2 für eine direkte Bindung, -O-, -NH-, -N(C₁₋₆-Alkyl)-, -OC(O)- oder -C(O)O- steht;

R^{12} für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R^3 für Wasserstoff, Halogen oder -X³R¹³ steht;

X^3 für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(C₁₋₆-Alkyl)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(C₁₋₆-Alkyl)C(O)-, -C(O)NH- oder -C(O)N(C₁₋₆-Alkyl)- steht; R^{13} für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R^7 und R^8 unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-Alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl steht;

oder R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R^4 unter Wasserstoff, Halogen oder -X⁴R¹⁴ ausgewählt ist;

X^4 für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R^{14} unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl und C₂₋₆-Alkynyl ausgewählt ist;

R^5 für gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₁₋₄-Alkoxy, -C(O)NHR¹⁷, -NHC(O)R¹⁸, -SR¹⁷, -S(O)R¹⁷ und -S(O)OR¹⁷ ausgewählte Substituenten substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht;

R^9 , R^{10} , R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind;

oder R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

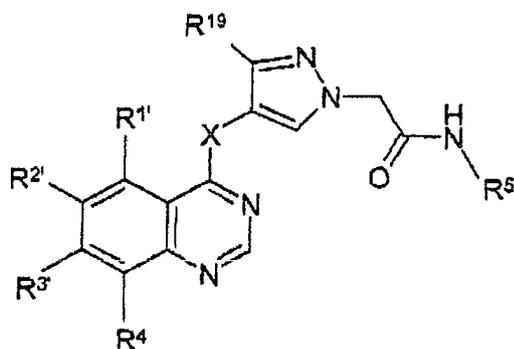
R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₂₋₄-Alkenyl und C₂₋₄-Alkynyl ausgewählt sind;

R^{19} für Wasserstoff, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -NHC(O)NR²⁰ oder NHC(O)OR²⁰ steht;

R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl und Aryl ausgewählt sind.

[0010] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0011] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (IA)



Formel (IA)

oder ein Salz oder Ester davon;

wobei:

X, X¹, X², X³, R⁴, R⁵ und R¹⁹ die in Verbindung mit Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ und -C(O)OR⁹ ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

R¹² für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkinyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff, Halogen oder -X³R¹³ steht;

R¹³ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkinyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählt sind;

oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R⁹, R¹⁰, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Bis(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind;

oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring

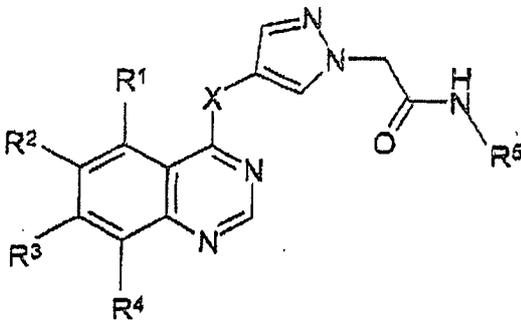
bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

mit der Maßgabe, daß eine Verbindung der Formel (IA) mindestens eine Phosphonoxygruppe enthält.

[0012] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält eine Verbindung der Formel (IA) nur eine Phosphonoxygruppe.

[0013] Gegenstand der Erfindung ist gemäß weiteren Aspekten auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder Ester davon oder eine Verbindung der Formel (IA) oder ein Salz oder ein Ester davon, wie nachstehend beschrieben.

[0014] Eine Verbindung der Formel (I) umfaßt



Formel (I)

oder ein Salz oder einen Ester davon;

wobei:

X für O oder NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

X¹ für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹¹ für Wasserstoff, Heterocyclyl oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Heterocyclyl, Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder -NR⁹R¹⁰ substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

X² für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹² für Wasserstoff, Heterocyclyl oder eine unter Aryl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Aryl, Heterocyclyl, Halogen, Hydroxy oder -NR¹⁵R¹⁶ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff, Halogen oder -X³R¹³ steht;

X³ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

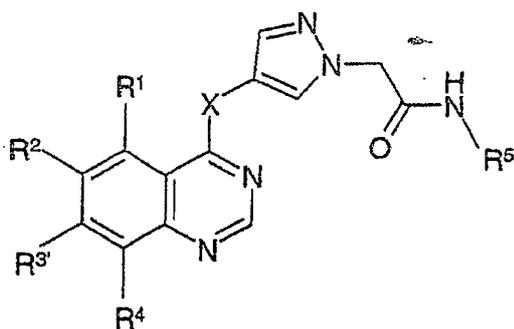
R¹³ für Wasserstoff, Heterocyclyl oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch -NR⁷R⁸, Heterocyclyl, Halogen, Hydroxy oder C₁₋₄-Alkoxy substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Di(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind;

oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl

und C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist; R⁴ unter Wasserstoff, Halogen oder -X⁴R¹⁴ ausgewählt ist; X⁴ für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht; R¹⁴ unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl und C₂₋₆-Alkynyl ausgewählt ist; R⁵ für gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di(C₁₋₄-alkyl)amino, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₁₋₄-Alkoxy, C(O)NHR¹⁷, NHC(O)R¹⁸ und S(O)_pR¹⁹, wobei p 0, 1 oder 2 bedeutet, ausgewählte Substituenten substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht; R⁹, R¹⁰, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Di(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind; R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₂₋₄-Alkenyl und C₂₋₄-Alkynyl ausgewählt sind.

[0015] Eine Verbindung der Formel (IA) umfaßt:



Formel (IA)

worin X, R¹, R², R⁴ und R⁵ die in Verbindung mit Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und R³ für Wasserstoff, Halogen oder -X³R¹³ steht; X³ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht; R¹³ für eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₃₋₆-Cycloalkenyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch -NR⁷R⁸ substituiert ist, steht; R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkoxy, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Di(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind; mit der Maßgabe, daß mindestens eine der Gruppen R⁷ und R⁸ einen Phosphonoxy substituenten enthält; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Phosphonoxy, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl und Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppen substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch ein -C(O)- ersetzt ist.

[0016] In der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff Alkyl entweder für sich alleine oder bei Verwendung als Suffix oder Präfix geradkettige und verzweigt-kettige gesättigte Strukturen, die Kohlenstoff- und Wasserstoffatome enthalten, ein. Bei Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen wie Propyl ist ausschließlich die geradkettige Version gemeint, und bei Bezugnahme auf einzelne verzweigt-kettige Alkylgruppen wie tert.-Butyl ist ausschließlich die verzweigt-kettige Version gemeint. Eine analoge Konvention gilt für andere generische Begriffe wie Alkenyl und Alkynyl.

[0017] Cycloalkyl ist eine monocyclische Alkylgruppe, und Cycloalkenyl und Cycloalkynyl sind monocyclische Alkenyl- bzw. Alkynylgruppen.

[0018] Das Präfix C_{m-n} in C_{m-n}-Alkyl und anderen Begriffen (wobei m und n für ganze Zahlen stehen) gibt den Bereich von Kohlenstoffatomen, die in der Gruppe vorhanden sind, an; beispielsweise umfaßt C₁₋₃-Alkyl C₁-Alkyl(methyl), C₂-Alkyl(ethyl) und C₃-Alkyl(propyl oder isopropyl).

[0019] Die Begriffe C_{m-n} -Alkoxy umfassen $-O-C_{m-n}$ -Alkylgruppen.

[0020] Der Begriff Halogen umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0021] Arylgruppen sind aromatische carbocyclische Ringe, die monocyclisch oder bicyclisch sein können. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei Heteroarylgruppen um monocyclische oder bicyclische aromatische Ringe mit 5 bis 10 Ringatomen, von denen 1, 2, 3 oder 4 Ringatome unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind, wobei eine Ringstickstoff oder -schwefel oxidiert sein kann.

[0022] Heterocyclyl ist ein gesättigter, ungesättigter oder teilweise gesättigter, monocyclischer oder bicyclischer Ring mit 4 bis 7 Ringatomen, von denen 1, 2 oder 3 Ringatome unter Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ausgewählt sind, der über Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden sein kann, wobei eine Ring $-CH_2$ -Gruppe gegebenenfalls durch eine $-C(O)$ -Gruppe ersetzt sein kann, ein Ringstickstoffatom oder -schwefelatom gegebenenfalls zum N-Oxid bzw. S-Oxid bzw. S-Oxiden oxidiert ist, ein Ring-NH- gegebenenfalls durch Acetyl, Formyl, Methyl oder Mesyl substituiert ist und der Ring gegebenenfalls durch 1 oder 2 unter C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy und Halogen- C_{1-4} -alkyl substituiert ist. Gemäß einem Aspekt der Erfindung steht Heterocyclyl bei Verwendung in der Definition von R^1 , R^2 oder R^3 für einen gesättigten monocyclischen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen, von denen 1 Ringatom Stickstoff ist und ein anderes Ringatom gegebenenfalls Stickstoff oder Sauerstoff sein kann, der gegebenenfalls durch C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl und Hydroxy substituiert ist.

[0023] Phosphonooxy ist in einem Aspekt eine Gruppe der Formel $-OP(O)(OH)_2$. Der Begriff Phosphonooxy schließt jedoch auch Salze ein, wie die mit Alkalimetallionen wie Natrium- oder Kaliumionen oder Erdalkalimetallionen, beispielsweise Calcium- oder Magnesiumionen, gebildet.

[0024] In der vorliegenden Beschreibung werden auch mehrere zusammengesetzte Begriffe zur Beschreibung von Gruppen mit mehr als einer Funktionalität verwendet. Derartige Begriffe sind so zu interpretieren, wie sie in der Technik verstanden werden. Beispielsweise umfaßt C_{m-n} -Cycloalkyl- C_{m-n} -alkyl durch C_{m-n} -Cycloalkyl substituiertes C_{m-n} -Alkyl und Heterocyclyl- C_{m-n} -alkyl durch Heterocyclyl substituiertes C_{m-n} -Alkyl.

[0025] Halogen- C_{m-n} -alkyl ist eine C_{m-n} -Alkylgruppe, die durch 1, 2 oder 3 Halogensubstituenten substituiert ist. Ganz analog können Halogen- C_{m-n} -cycloalkyl- und Halogen- C_{m-n} -cycloalkyl- C_{m-n} -alkylgruppen 1, 2 oder 3 Halogensubstituenten enthalten.

[0026] Hydroxy- C_{m-n} -alkyl ist eine C_{m-n} -Alkylgruppe, die durch 1, 2 oder 3 Hydroxysubstituenten substituiert ist. Ganz analog können Hydroxy- C_{m-n} -cycloalkyl- und Hydroxy- C_{m-n} -cycloalkyl- C_{m-n} -alkylgruppen 1, 2 oder 3 Hydroxysubstituenten enthalten.

[0027] C_{m-n} -Alkoxy- C_{m-n} -alkyl ist eine C_{m-n} -Alkylgruppe, die durch 1, 2 oder 3 C_{m-n} -Alkoxy-substituenten substituiert ist. Ganz analog können C_{m-n} -Alkoxy- C_{m-n} -cycloalkyl- und C_{m-n} -Alkoxy- C_{m-n} -cycloalkyl- C_{m-n} -alkylgruppen 1, 2 oder 3 C_{m-n} -Alkoxy-substituenten enthalten.

[0028] Wo fakultative Substituenten unter 1 oder 2 oder 1, 2 oder 3 Gruppen oder Substituenten ausgewählt sind, versteht es sich, daß diese Definition umfaßt, daß alle Substituenten aus einer der angegebenen Gruppen ausgewählt sind, d. h. alle Substituenten gleich sind, oder die Substituenten aus zwei oder mehr der angegebenen Gruppen ausgewählt sind, d. h. die Substituenten nicht gleich sind.

[0029] Sofern nicht speziell angegeben, kann es sich bei dem verbindenden Atom einer Gruppe um ein beliebiges Atom dieser Gruppe handeln; so umfaßt Propyl beispielsweise Prop-1-yl und Prop-2-yl.

[0030] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit Hilfe von Computersoftware (ACD/Name Version 6.6 oder ACD Name Batch Version 6.0) benannt.

[0031] Geeignete Werte für jede Gruppe R oder jeden Teil oder Substituenten für derartige Gruppen sind u. a. Beispiele, die ausgewählt sind unter:

für	Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,
C_{1-4} -Alkyl:	Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl;
für	C_{1-4} -Alkyl, Pentyl, Neopentyl, 1,3-
C_{1-6} -Alkyl:	Dimethylbutyl und Hexyl;
für	Vinyl, Allyl und But-2-enyl;

C _{2,4} -Alkenyl: für	C _{2,4} -Alkenyl, 3-Methylbut-2-enyl und 3-Methylpent-2-enyl;
C _{2,6} -Alkenyl: für	Ethynyl, Propargyl und Prop-1-ynyl;
C _{2,4} -Alkynyl: für	C _{2,4} -Alkynyl, Pent-4-ynyl und Methylpent-4-ynyl;
C _{2,6} -Alkynyl: für	Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl;
C _{3,6} -Cycloalkyl: für	Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cyclohex-1,4-dienyl;
C _{3,6} -Cycloalkenyl: für C _{3,6} -Cycloalkyl-C _{1,4} -alkyl: für	Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclopropylethyl und Cyclobutylethyl;
C _{1,4} -Alkoxy: für	Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert.-Butoxy;
C _{1,4} -Alkoxy-C _{1,4} -alkyl: für	Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl und 2-Ethoxyethyl;
C _{1,4} -Alkoxy-C _{1,6} -alkyl: für	C _{1,4} -Alkoxy-C _{1,4} -alkyl, 4-Methoxybutyl und 2-Ethoxybutyl;
C _{1,4} -Alkoxy-C _{3,6} -cycloalkyl: für	Methoxycyclobutyl, Methoxycyclopentyl und Ethoxycyclohexenyl;
C _{1,4} -Alkoxy-C _{3,6} -cycloalkyl-C _{1,4} -alkyl: für	Methoxycyclobutylmethyl und Methoxycyclopentylmethyl;
C _{1,4} -Alkoxy-C _{1,4} -alkoxy: für Hydroxy-C _{1,4} -alkyl:	Methoxymethoxy, 2-Methoxyethoxy und 2-Ethoxyethoxy;
für Hydroxy-C _{1,6} -alkyl:	Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropoxy, 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl;
für Hydroxy-C _{3,6} -alkyl cycloalkyl:	Hydroxy-C _{1,4} -alkyl, 3-Hydroxypentyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl und 6-Hydroxyhexyl;
für Hydroxy-C _{3,6} -cycloalkyl-C _{1,4} -alkyl: für Hydroxy-C _{1,4} -alkyl-C _{3,6} -cycloalkyl:	2-Hydroxycyclopropyl, 2-Hydroxycyclobutyl, 2-Hydroxycyclopentyl und 4-Hydroxycyclohexyl;
für Hydroxy-C _{1,4} -alkyl-C _{3,6} -cycloalkyl-C _{1,4} -alkyl: für Hydroxy-C _{1,4} -alkoxy-C _{1,4} -alkyl:	2-Hydroxycyclopropylmethyl und 2-Hydroxycyclobutylmethyl;
für C _{1,4} -	1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl und 2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl;
	1-(Hydroxymethyl)cyclopropylmethyl;
	2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl;
	Acetyl, Ethylcarbonyl und

Alkylcarbonyl: für C ₁₋₄ -	Isopropylcarbonyl; Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl;
Alkoxycarbonyl: für C ₁₋₄ -Alkoxy- C ₁₋₄ -	Methoxymethylcarbonyl und tert.- Butylmethylcarbonyl;
alkylcarbonyl: für Hydroxy-C ₁₋₄ - alkylcarbonyl: für Halogen-C ₁₋₄ - alkyl:	Glycoloyl(hydroxymethylcarbonyl); Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 3- Chlorpropyl, Trifluormethyl und 3,3,3- Trifluorpropyl; 2-Chlorcyclopropyl und 2- Chlorcyclobutyl; 2-Chlorcyclopropylmethyl und 2- Chlorcyclobutylmethyl;
für Halogen-C ₃₋₆ - cycloalkyl: für Halogen-C ₁₋₄ - cycloalkyl- C ₁₋₄ -alkyl: für Cyano-C ₁₋₄ - alkyl:	Cyanomethyl und 2-Cyanoethyl;
für Amino-C ₁₋₄ - alkyl: für Amino-C ₁₋₆ - alkyl: für C ₁₋₄ - Alkylamino-C ₁₋₄ - alkyl: für C ₁₋₄ - Alkylamino-C ₁₋₆ - alkyl:	Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 2- Aminopropyl und 4-Aminobutyl; Amino-C ₁₋₄ -alkyl und 6-Aminoethyl; 2-(Methylamino)ethyl und 3- (Ethylaminopropyl); C ₁₋₄ -Alkylamino-C ₁₋₄ -alkyl und 2- (Methylamino)hexyl;
für Bis(C ₁₋₄ - alkyl)amino-C ₁₋₄ - alkyl: für Bis(C ₁₋₄ - alkyl)amino-C ₁₋₆ - alkyl: für C ₁₋₄ - Alkylamino: für Bis(C ₁₋₄ - alkyl)amino: für Amino-C ₁₋₄ - alkylcarbonyl: für C ₁₋₄ - Alkylamino-C ₁₋₄ - alkylcarbonyl: für Bis(C ₁₋₄ - alkyl)amino-C ₁₋₄ - alkylcarbonyl: für C ₁₋₄ - Alkanoylamino: für Aryl: für Aryl-C ₁₋₄ -alkyl: für Aryl-C ₂₋₄ - alkenyl: für Aryl-C ₂₋₄ - alkinyl: für Heteroaryl:	2-(Dimethylamino)ethyl, 2- [Methyl(ethyl)amino]ethyl und 2- (Diethylamino)ethyl; Bis(C ₁₋₄ -alkyl)amino-C ₁₋₄ -alkyl und 2[Methyl(ethyl)amino]pentyl; Methylamino, Ethylamino, Propylamino und Isopropylamino; Dimethylamin, Methyl(ethyl)amino und Diethylamino; Glycyl(aminomethylcarbonyl); N-Methylglycyl; N,N-Dimethylglycyl; Acetylamino Phenyl und Naphthyl; Benzyl, 2-Phenylethyl; 3-Phenylallyl; 3-Phenylprop-2-ynyl; Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Chinazolin und

für Heterocyclyl:	Chinolinyll; Azetidinyll, Pyrrolidinyll, Imidazolidinyll, Piperidinyll, Piperazinyll, Azepanyll, Diazepanyll, Pyridyll, Imidazolyl, Tetrahydrofuranyll, Tetrahydropyranyll, Furanyll, Pyranyll, Tetrahydrothienyll, Thienyll, Isoxazolyl, Tetrahydro-2H- pyranyll, Morpholinyll, 2- Oxopyrrolidinyll, 3-Oxopiperazinyll und 4-Oxopiperidinyll;
für Heterocyclyl- C ₁₋₄ -alkyl:	Pyrrolidinylmethyl, 2- Pyrrolidinyylethyl, 2-Morpholinyylethyl, 3-Morpholinylpropyl, Tetrahydrofuranylmethyl, 2-(2- Oxopyrrolidinyll)ethyl und 3-(3- Oxopiperazinyll)propyl; 3-Pyrrolidinyllallyll;
für Heterocyclyl- C _{2,4} -alkenyl:	
für Heterocyclyl- C _{2,4} -alkinyll:	3-Pyrrolidinyllprop-2-inyll;
für C _{1,4} - Alkylhetero cyclyl-C _{1,4} - alkyl:	5-Methylisoxazol-3-ylmethyl;
für Phosphonooxy- C _{1,4} -alkyl:	Phosphonooxymethyl, 2- Phosphonooxyethyl und 3- Phosphonooxypropyl, 2- Phosphonooxypropyl, 2-Phosphonooxy-1- methylethyl, 2-Hydroxy-3- hydroxypropyl, 2- Phosphonooxy-3- hydroxypropyl und 2-Phosphonooxy-1,1- dimethylethyl;
für Phosphonooxy- C _{1,6} -alkyl:	Phosphonooxy-C _{1,4} -alkyl und 3- Phosphonooxy-1,1-dimethylpropyl; 3- Phosphonooxy, 3-Phosphonooxy-2,2- dimethylpropyl, 1-Phosphonooxymethyl-2- methylpropyl und 6-Phosphonooxyhexyl;
für Phosphonooxy- C _{3,6} -cycloalkyl:	2-Phosphonooxycyclopropyl, 2- Phosphonooxycyclobutyl, 2- Phosphonooxycyclopentyl und 4- Phosphonooxycyclohexyl;
für Phosphonooxy- C _{3,6} -cycloalkyl- C _{1,4} -alkyl:	2-Phosphonooxycyclopropylmethyl und 2- Phosphonooxycyclobutylmethyl;
für Phosphonooxy- C _{1,4} -alkyl-C _{3,6} - cycloalkyl:	1-(Phosphonooxymethyl)cyclopentyl und 2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl;
für Phosphonooxy- C _{1,4} -alkoxy-C _{1,4} - alkyl:	2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl;
für	Phosphonooxymethylcarbonyll;

Phosphonoxy-
C₁₋₄
alkylcarbonyl:

[0032] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung versteht es sich, daß die Erfindung, soweit bestimmte Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) gemäß der hier angegebenen Definition aufgrund von einem oder mehreren asymmetrischen Kohlenstoff- oder Schwefelatomen in optisch aktiven oder racemischen Formen existieren können, in ihrer Definition alle derartigen optisch aktiven oder racemischen Formen mit Hemmwirkung gegenüber Aurora-Kinase und insbesondere gegenüber Aurora-A- und/oder Aurora-B-Kinase einschließt. Die Synthese von optisch aktiven Formen kann nach an sich gut bekannten Standardtechniken der organischen Chemie erfolgen, beispielsweise durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsstoffen oder durch Trennung einer racemischen Form. Ganz ähnlich kann die oben erwähnte Wirkung mit Hilfe der standardmäßigen Labortechniken, auf die nachstehend Bezug genommen wird, beurteilt werden.

[0033] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung versteht es sich, daß eine Verbindung der Formel (I) oder Formel (IA) oder ein Salz davon das Phänomen der Tautomerie zeigen kann und daß die Formelzeichnungen in der vorliegenden Beschreibung lediglich eine der möglichen tautomeren Formen wiedergeben können. Es versteht sich, daß die Erfindung jegliche tautomere Form umfaßt, die Hemmwirkung gegenüber Aurora-Kinase und insbesondere Aurora-A- und/oder Aurora-B-Kinase aufweist, und nicht nur auf irgendeine in den Formelzeichnungen verwendete tautomere Form beschränkt ist.

[0034] Außerdem versteht es sich, daß bestimmte Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) und Salze davon sowohl in solvatisierten als auch in unsolvatisierten Formen, wie beispielsweise hydratisierten Formen, existieren können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen mit Hemmwirkung gegenüber Aurora-Kinasen und insbesondere Aurora-A- und/oder Aurora-B-Kinase umfassen.

[0035] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) gemäß der hier angegebenen Definition sowie die Salze davon. Salze zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen sind pharmazeutisch annehmbare Salze, jedoch können bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon auch andere Salze brauchbar sein. Beispiele für erfindungsgemäße pharmazeutisch annehmbare Salze sind Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) gemäß der hier angegebenen Definition, die eine ausreichende Basizität zur Bildung derartiger Salze aufweisen. Beispiele für derartige Säureadditionssalze sind Fumarat-, Methansulfonat-, Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Citrat- und Maleatsalze und mit Phosphor- und Schwefelsäure gebildete Salze. Salze sind außerdem im Fall von ausreichend aziden Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) Basensalze, beispielsweise ein Alkalimetallsalz, beispielsweise Natrium oder Kalium, ein Erdalkalimetallsalz, beispielsweise Calcium oder Magnesium, oder ein Salz mit einem organischen Amin, beispielsweise Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Morpholin, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, Dibenzylamin oder Aminosäuren, wie Lysin.

[0036] Die Verbindungen der Formel (I) oder Formel (IA) können auch als Ester und insbesondere in vivo hydrolysierbare Ester bereitgestellt werden. Ein in vivo hydrolysierbarer Ester einer Verbindung der Formel (I) oder Formel (II) mit einer Carboxy- oder Hydroxygruppe ist beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbarer Ester, der im menschlichen oder tierischen Körper unter Bildung der zugrundeliegenden Säure bzw. des zugrundeliegenden Alkohols gespalten wird. Derartige Ester können durch beispielsweise intravenöse Verabreichung der zu testenden Verbindung an ein Versuchstier und nachfolgende Untersuchung der Körperflüssigkeit des Versuchstiers identifiziert werden.

[0037] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Carboxy sind u. a. C₁₋₆-Alkoxy-methylester, beispielsweise Methoxymethyl, C₁₋₆-Alkanoyloxymethylester, beispielsweise Pivaloyloxymethyl, Phthalidylester, C₃₋₈-Cycloalkoxycarbonyloxy-C₁₋₆-alkylester, beispielsweise 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1,3-Dioxolen-2-onylmethylester, beispielsweise 5-Methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl, und C₁₋₆-Alkoxy-carbonyloxyethyl-ester, beispielsweise 1-Methoxycarbonyloxyethyl; und können an einer beliebigen Carboxygruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden.

[0038] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Ester für Hydroxy sind u. a. anorganische Ester wie Phosphat-ester (einschließlich cyclischer Phosphorsäureamidester) und α -Acyloxyalkylether und verwandte Verbindungen, die in Folge der in-vivo-Hydrolyse des Esters unter Bildung der zugrundeliegenden Hydroxygruppe(n) ab-

gebaut werden. Beispiele für α -Acyloxyalkylether sind Acetoxymethoxy und 2,2-Dimethylpropionyloxymethoxy. Als Auswahl für Gruppen für Hydroxyl, die in vivo hydrolysierbare Ester bilden, seien C_{1-10} -Alkanoyl, beispielsweise Formyl, Acetyl, Benzoyl, Phenylacetyl, substituiertes Benzoyl und Phenylacetyl; C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl (zur Bildung von Alkylcarbonatestern), beispielsweise Ethoxycarbonyl; Di- C_{1-4} -alkylcarbamoyl und N-(Di- C_{1-4} -alkylaminoethyl)-N- C_{1-4} -alkylcarbamoyl (zur Bildung von Carbamaten); Di- C_{1-4} -alkylaminoacetyl und Carboxyacetyl genannt. Beispiele für Ringsubstituenten an Phenylacetyl und Benzoyl sind Aminomethyl, C_{1-4} -Alkylaminomethyl und Di-(C_{1-4} -alkyl)aminomethyl sowie ausgehend von einem Ringstickstoffatom über eine Methylenbrückengruppe an die 3- oder 4-Stellung des Benzoylrings gebundenes Morpholino oder Piperazino. Andere interessante in vivo hydrolysierbare Ester sind beispielsweise $R^A C(O)OC_{1-6}$ -Alkyl-CO-, worin R^A beispielsweise für Benzyloxy- C_{1-4} -alkyl oder Phenyl steht. Geeignete Substituenten an einer Phenylgruppe in derartigen Estern sind beispielsweise 4- C_{1-4} -Piperazino- C_{1-4} -alkyl, Piperazino- C_{1-4} -alkyl und Morpholino- C_{1-4} -alkyl.

[0039] Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Form eines Prodrug verabreicht werden, das im menschlichen oder tierischen Körper zu einer Verbindung der Formel (I) abgebaut wird. Beispiele für Prodrugs sind in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel (I). Verschiedene Formen von Prodrugs sind im Stand der Technik bekannt. Für Beispiele für derartige Prodrugderivate siehe:

- a) Design of Prodrugs, Herausgeber H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), und Methods in Enzymology, Band 42, S. 309–396, Herausgeber K. Widder et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design und Development, Herausgeber Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard, Kapitel 5 "Design und Application of Prodrugs", von H. Bundgaard, S. 113–191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1–38 (1992);
- d) H. Bundgaard et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); und
- e) N. Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

[0040] Bevorzugte Werte für X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^{19} für eine Verbindung der Formel (I) sind wie folgt. Derartige Werte können gegebenenfalls mit allen Definitionen, Ansprüchen oder Ausführungsformen gemäss den hier angegebenen Definitionen verwendet werden.

[0041] In einem Aspekt der Erfindung steht X für NR^6 . In einem anderen Aspekt steht X für NH.

[0042] In einem Aspekt der Erfindung steht R^6 für Wasserstoff oder Methyl. In einem anderen Aspekt steht R^6 für Wasserstoff.

[0043] In einem Aspekt der Erfindung steht R^1 für Wasserstoff, Halogen oder $-OR^{11}$. In einem weiteren Aspekt steht R^1 für Wasserstoff oder $-OR^{11}$. In einem anderen Aspekt steht R^1 für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Glycoloylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy oder 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy. In noch einem weiteren Aspekt steht R^1 für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Glycoloylpyrrolidin-2-ylmethoxy oder 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy. In einem anderen Aspekt steht R^1 für Wasserstoff.

[0044] In einem Aspekt der Erfindung steht X^1 für eine direkte Bindung, $-O-$, $-NH-$ oder $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})-$. In einem weiteren Aspekt steht X^1 für eine direkte Bindung oder $-O-$. In einem anderen Aspekt steht X^1 für eine direkte Bindung. In noch einem anderen Aspekt steht X^1 für $-O-$.

[0045] In einem Aspekt der Erfindung steht R^{11} für Wasserstoff oder eine unter C_{1-6} -Alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, Heterocyclyl- C_{2-4} -alkenyl und Heterocyclyl- C_{2-4} -alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Amino, C_{1-4} -Alkylamino, Bis(C_{1-4} -alkyl)amino, Hydroxycarbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl, Amino- C_{1-4} -alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-4} -alkylcarbonyl und Bis(C_{1-4} -alkyl)amino- C_{1-4} -alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R^{11} für Wasserstoff oder eine unter C_{1-6} -Alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy C_{1-4} -alkylcarbonyl, Amino- C_{1-4} -alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkylamino- C_{1-4} -alkylcarbonyl und Bis(C_{1-4} -alkyl)amino- C_{1-4} -alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R^{11} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder eine unter Pyrrolidinylmethyl, Pyrrolidinylethyl, Pyrrolidinylpropyl, 2-Oxopyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Oxopyrrolidin-1-ylethyl, 2-Oxopyrrolidin-1-ylpropyl, 3-Oxopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Oxopyrrolidin-1-ylethyl, 3-Oxopyrrolidin-1-ylpropyl, Piperi-

dinylmethyl, Piperidinyethyl, Piperidinylpropyl, 2-Oxopiperidinylmethyl, 2-Oxopiperidinylethyl, 2-Oxopiperidinylpropyl, 3-Oxopiperidinylmethyl, 3-Oxopiperidinylethyl, 3-Oxopiperidinylpropyl, 4-Oxopiperidinylmethyl, 4-Oxopiperidinylethyl, 4-Oxopiperidinylpropyl, Piperazinylmethyl, Piperazinylethyl, Piperazinylpropyl, 2-Oxopiperazinylmethyl, 2-Oxopiperazinylethyl, 2-Oxopiperazinylpropyl, 3-Oxopiperazinylmethyl, 3-Oxopiperazinylethyl und 3-Oxopiperazinylpropyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, tert.-Butoxycarbonyl, Glycoloyl, Glycyl, N-Methylglycyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Pyrrolidinylmethyl, welches gegebenenfalls durch 2-Hydroxyethyl, Glycoloyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist, oder für gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl substituiertes 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-Oxopiperazin-1-yl)ethyl, 3-(2-Oxopiperazin-1-yl)propyl, 2-(3-Oxopiperazin-1-yl)ethyl oder 3-(3-Oxopiperazin-1-yl)propyl. In noch einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Pyrrolidinylmethyl, welches gegebenenfalls durch 2-Hydroxyethyl, Glycoloyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkoxy. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff.

[0046] In einem Aspekt der Erfindung steht R² für Wasserstoff, Halogen, -OR¹² oder -OC(O)R¹². In einem weiteren Aspekt steht R² für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, 2-Methoxyethoxy, Benzoyloxy, 2-Morpholin-4-ylethoxy, 3-Morpholin-4-ylpropoxy oder 1-Methylpyrrolidin-2-yloxy. In einem anderen Aspekt steht R² für Wasserstoff oder Methoxy. In einem weiteren Aspekt steht R² für Wasserstoff. In noch einem weiteren Aspekt steht R² für Methoxy.

[0047] In einem Aspekt der Erfindung steht X² für eine direkte Bindung, -O- oder -OC(O)-. In einem anderen Aspekt der Erfindung steht X² für eine direkte Bindung oder -O-.

[0048] In einem Aspekt der Erfindung steht R¹² für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹² für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₄-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt steht R¹² für Wasserstoff oder eine unter Methyl, 2-Morpholinylethyl, 3-Morpholinylpropyl, 2-Methoxyethyl und Pyrrolidinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl. In einem anderen Aspekt der Erfindung steht R¹² für Wasserstoff. In einem anderen Aspekt der Erfindung steht R¹² für Methyl.

[0049] In einem Aspekt der Erfindung steht R³ für Wasserstoff oder -X³R¹³. In einem anderen Aspekt steht R³ für Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Chlorethoxy, 2,2-Dimethoxyethoxy, 3-[2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(isobutyl)amino)propoxy], 3-[(2-(Hydroxyethyl)(propyl)amino)propoxy], 3-Piperidin-1-ylpropoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 3-(Diethylamino)propoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(methyl)amino)propoxy], 3-(Cyclopropylamino)propoxy, 3-[(2-(Dimethylamino)ethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Dimethylamino)ethyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy, 3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[Methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy, 3-[Allyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Isobutyl(methyl)amino]propoxy, 3-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[(Methyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(propyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Diethylamino)ethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Diethylamino)ethyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxy)prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy, 3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2,2-Dimethylpropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy, 3-Azetidin-1-ylpropoxy, 3-(Dimethylamino)propoxy, 2-[(2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethoxy], 2-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(4-Hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy, 2-[3-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[[1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy, 2-[4-(3-(Hydroxypropyl)piperazin-1-yl)ethoxy], 2-[Cyclohexyl(2-(hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-(Hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy, 2-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy, 2-Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino]ethoxy, 2-[Cyclobutyl(2-(hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahy-

dro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(3-(Hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino)propoxy, 3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-Morpholin-4-ylpropoxy, 3-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-[4-3-[4-(2-(Hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl)]propoxy, (3-Propylamino)propoxy, 3-[Glycoloyl(propyl)amino]propoxy, 3-(4-Glycoloylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-[[2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]propoxy, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(Hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy, 3-[[2-Hydroxypropyl]amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxy-1-methylethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy, 3-[(2,3-Dihydroxypropyl)amino]propoxy, 3-[[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]amino]propoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-[(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy, 3-(Allylamino)propoxy, 3-[[1-(Hydroxymethyl-2-methylpropyl)amino]propoxy, 3-[[5-Methylisoxazol-3-yl)methyl]amino]propoxy, 3-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy, 3-[(3-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)]propoxy, 3-Aminopropoxy, 3-[4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 2-(Cyclopropylamino)ethoxy, 2-(Cyclobutylamino)ethoxy, 2-(Cyclopentylamino)ethoxy, 2-[[2-Hydroxyethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(glycoloyl)amino]ethoxy, 2-[3-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[[2-(Hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[[2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, [1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy, [1-Glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy, Pyrrolidin-3-ylmethoxy, [1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy, [1-Glycoloylpyrrolidin-3-yl]methoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, (2-Hydroxyethyl)amino]propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(2-Hydroxymethylmorpholin-4-yl)propoxy, 3-(Glycoloylamino)propoxy oder 3-(4-Hydroxymethylpiperazin-1-yl)propoxy. In einem anderen Aspekt steht R³ für 3-Chlorpropoxy, 3-[2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy, 3-Piperidin-1-ylpropoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 3-(Diethylamino)propoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-(Cyclopropylamino)propoxy, 3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy, 3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy, 3-[[Cyclopropylmethyl]amino]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[Methyl(propargyl)amino]propoxy, 3-[Allyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Isobutyl(methyl)amino]propoxy, 3-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[Methyl(propyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(propyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy, 3-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxy)propargylamino]propoxy, 3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)neopentylamino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy, 3-Azetidin-1-ylpropoxy, 3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy und 3-(Dimethylamino)propoxy. In einem anderen Aspekt steht R³ für 3-[2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[[2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy und 3-[(3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy.

[0050] In einem Aspekt der Erfindung steht X³ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)-. In einem weiteren Aspekt steht X³ für -CH₂=CH₂-, -O- oder -NH-. In einem anderen Aspekt steht X³ für eine direkte Bindung oder -O-. In noch einem anderen Aspekt steht X³ für -O-.

[0051] In einem Aspekt der Erfindung steht R¹³ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸-, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl und C₁₋₄-Alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R¹³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Heterocyclyl, Heterocyclylmethyl, Heterocyclylethyl oder Heterocyclylpropyl, wobei Methyl, Ethyl oder Propyl gegebenenfalls durch -NR⁷R⁸-, -C(O)NR⁷R⁸ oder 1 oder 2 Halogen-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-substituenten substituiert sind und Heterocyclylmethyl, Heterocyclylethyl

oder Heterocyclylpropyl gegebenenfalls an Heterocyclyl durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl oder Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl substituiert sind. In einem weiteren Aspekt steht R¹³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Piperidiny, wobei Methyl, Ethyl oder Propyl durch Chlor, 1 oder 2 Hydroxy, 1 oder 2 Methoxy, -NR⁷R⁸ oder ein unter Pyrrolidiny und Piperidiny ausgewähltes Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder Glycolyl substituiert ist, substituiert sind. In einem weiteren Aspekt steht R¹³ für Ethyl oder Propyl, die beide durch -NR⁷R⁸, Heterocyclyl oder Halogen substituiert sind. In noch einem weiteren Aspekt steht R¹³ für Propyl, das durch Chlor, -NR⁷R⁸ oder ein unter Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperazinyl, Diazepanyl und Azetidiny ausgewähltes Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl substituiert ist, substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R¹³ für Ethyl oder Propyl, das durch Chlor oder -NR⁷R⁸ substituiert ist. Nun in noch einem anderen Aspekt steht R¹³ für Ethyl oder Propyl, das durch -NR⁷R⁸ substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹³ für Propyl, das durch -NR⁷R⁸ substituiert ist.

[0052] In einem Aspekt der Erfindung sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkiny, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan und Azabicyclo[3.1.0]hexan ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist. In einem anderen Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkylkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkiny, Cyano-C₁₋₄-alkyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls NH ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch eine unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist. In einem weiteren Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, 2-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 1-Hydroxymethylcyclopentyl, 2-Hydroxymethylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 2-Cyanoethyl, Allyl, Prop-2-iny, 2-Methoxyethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-Diethylamino)ethyl, 3-Aminopropyl, 3-(Propylamino)propyl und Glycoloyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan oder 1,4-Diazepan ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Methyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, Glycoloyl, Acetyl, Methoxymethyl und Oxo substituiert ist. In einem weiteren Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, 2-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 1-Hydroxymethylcyclopentyl, 2-Hydroxymethylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 2-Cyanoethyl, Allyl, Prop-2-iny, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 3-Aminopropyl, 3-(Propylamino)propyl und Glycoloyl ausgewählt. In noch einem anderen Aspekt bilden R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan, Azabicyclo[3.1.0]hexan, 4-Methylpiperazin, 4-Methyl-1,4-diazepan, 4-Hydroxypiperidin, 3-Hydroxypiperidin, 2-Hydroxymethylpyrrolidin, 3-Hydroxymethylpyrrolidin, 2-Hydroxymethylpiperidin, 3-Hydroxymethylpiperidin, 4-Hydroxymethylpiperidin, 2-(2-Hydroxyethyl)piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin, 4-(3-Hydroxypropyl)piperazin, 4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazin, 4-Glycoloylpiperazin, 4-Acylpiperazin, 3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin, 2-Hydroxymethylmorpholin, 3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin, 3-Methoxymethyl-4-methylpiperazin, 4-(2-Hydroxyethyl)-3-oxopiperazin oder (1 α ,5 α ,6 α)-6-(Hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan, 4-Hydroxy-2-hydroxymethylpyrrolidin, 5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin, 6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin oder 5-Hy-

droxymethyl-3-oxopiperazin. In einem weiteren Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, Allyl, Propargyl, 2-(Dimethylamino)ethyl und 2-(Diethylamino)ethyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Diazepanyl und Azetidinyll ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Ethyl, Propyl, Isobutyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethyl, 2-Methoxyethyl, Cyclobutyl und Cyclopropylmethyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Piperazinyl ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl substituiert ist.

[0053] In einem Aspekt der Erfindung steht R⁴ für Wasserstoff.

[0054] In einem Aspekt der Erfindung steht R⁵ für Aryl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Halogen substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R⁵ für Phenyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluor oder Chlor substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R⁵ für Phenyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluor substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt steht R⁵ für 2,3-Difluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl. In noch einem anderen Aspekt steht R⁵ für 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorphenyl.

[0055] In einem Aspekt der Erfindung steht R⁹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl oder Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl. In einem weiteren Aspekt steht R⁹ für Hydroxy-C₁₋₄-alkyl oder Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl.

[0056] In einem Aspekt der Erfindung steht R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder C₁₋₄-Alkanoylamino. In einem anderen Aspekt steht R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Acetylamino. In noch einem anderen Aspekt steht R¹⁹ für Wasserstoff.

[0057] In einem Aspekt der Erfindung stehen R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰ und R²¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

[0058] Bevorzugte Werte für R¹, R² und R³ für eine Verbindung der Formel (IA) sind wie folgt, und bevorzugte Werte für X, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ und X¹⁹ für eine Verbindung der Formel (IA) sind wie oben für eine Verbindung der Formel (I) definiert. Derartige Werte können gegebenenfalls mit allen Definitionen, Ansprüchen oder Ausführungsformen gemäß der hier angegebenen Definition verwendet werden.

[0059] In einem Aspekt der Erfindung steht R¹¹ für Wasserstoff, Halogen oder -OR¹¹. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff oder -OR¹¹. In einem anderen Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Phosphonooxy, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-(Phosphonooxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Glycoloylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Phosphonooxymethylcarbonylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 2-(5-Phosphonooxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(5-Phosphonooxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(6-Phosphonooxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(6-Phosphonooxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(5-Phosphonooxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy oder 3-(5-Phosphonooxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy. In noch einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Fluor, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Phosphonooxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Glycoloylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Phosphonooxymethylcarbonylpyrrolidin-2-ylmethoxy oder 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy. In einem anderen Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff.

[0060] In einem Aspekt der Erfindung steht R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonooxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, Phosphonooxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino, Hydroxycarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonooxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl,

Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, Phosphonooxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis-(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder eine unter Pyrrolidinylmethyl, Pyrrolidinyethyl, Pyrrolidinylpropyl, 2-Oxopyrrolidin-1-ylmethyl, 2-Oxopyrrolidin-1-ylethyl, 2-Oxopyrrolidin-1-ylpropyl, 3-Oxopyrrolidin-1-ylmethyl, 3-Oxopyrrolidin-1-ylethyl, 3-Oxopyrrolidin-1-ylpropyl, Piperidinylmethyl, Piperidinyethyl, Piperidinylpropyl, 2-Oxopiperidinylmethyl, 2-Oxopiperidinyethyl, 2-Oxopiperidinylpropyl, 3-Oxopiperidinylmethyl, 3-Oxopiperidinyethyl, 3-Oxopiperidinylpropyl, 4-Oxopiperidinylmethyl, 4-Oxopiperidinyethyl, 4-Oxopiperidinylpropyl, Piperazinylmethyl, Piperazinyethyl, Piperazinylpropyl, 2-Oxopiperazinylmethyl, 2-Oxopiperazinyethyl, 2-Oxopiperazinylpropyl, 3-Oxopiperazinylmethyl, 3-Oxopiperazinyethyl und 3-Oxopiperazinylpropyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonooxy, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, tert.-Butoxycarbonyl, Glycoloyl, Phosphonooxymethylcarbonyl, Glycyl, N-Methylglycyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Pyrrolidinylmethyl, welches gegebenenfalls durch 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, Glycoloyl, Phosphonooxymethyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist, oder 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-Oxopiperazin-1-yl)ethyl, 3-(2-Oxopiperazin-1-yl)propyl, 2-(3-Oxopiperazin-1-yl)ethyl oder 3-(3-Oxopiperazin-1-yl)propyl, das gegebenenfalls durch Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Phosphonooxyethyl substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder eine unter Pyrrolidinylmethyl, Pyrrolidinyethyl, Piperidinylmethyl und Piperidinyethyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonooxy, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, tert.-Butoxycarbonyl, Glycoloyl, Phosphonooxymethylcarbonyl, Glycyl, N-Methylglycyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Pyrrolidinylmethyl, welches gegebenenfalls durch 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, Glycoloyl, Phosphonooxymethylcarbonyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkoxy. In einem weiteren Aspekt steht R¹¹ für Wasserstoff.

[0061] In einem Aspekt der Erfindung steht R² für Wasserstoff, Halogen, -OR¹² oder -OC(O)R¹². In einem weiteren Aspekt steht R² für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Phosphonooxy, Methoxy, 2-Methoxyethoxy, Benzoyloxy, 2-Morpholin-4-ylethoxy, 3-Morpholin-4-ylpropoxy oder 1-Methylpyrrolidin-2-yloxy. In noch einem weiteren Aspekt steht R² für Wasserstoff oder Methoxy, Phosphonooxy oder Fluor. In einem anderen Aspekt steht R² für Wasserstoff oder Methoxy. In einem weiteren Aspekt steht R² für Wasserstoff. In noch einem weiteren Aspekt steht R² für Methoxy.

[0062] In einem Aspekt der Erfindung steht R¹² für Wasserstoff, Phosphonooxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, Phosphonooxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶-, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶-, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R¹² für Wasserstoff, Phosphonooxy oder eine unter C₁₋₄-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt steht R¹² für Wasserstoff oder eine unter Methyl, 2-Morpholinylethyl, 3-Morpholinylpropoxy, 2-Methoxyethyl und Pyrrolidinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl. In einem anderen Aspekt der Erfindung steht R¹² für Wasserstoff. In einem anderen Aspekt der Erfindung steht R¹² für Methyl.

[0063] In einem Aspekt der Erfindung steht R³ für Wasserstoff, Phosphonooxy oder -X³R¹³.

[0064] In einem Aspekt der Erfindung steht R³ für Wasserstoff, Hydroxy, Phosphonooxy, Methoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Chlorethoxy, 2,2-Dimethoxyethoxy, 3-[2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[2-(Phosphonooxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(propyl)amino]propoxy, 3-Piperidin-1-ylpropoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 3-(Diethylamino)propoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-(Cyclopropylamino)propoxy, 3-[(2-(Dimethylamino)ethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-(4-Phosphonooxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Dimethylamino)ethyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[2-(2-Phosphonooxyethyl)piperi-

din-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Phosphonooxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy, 3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Phosphonooxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[Methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy, 3-[Allyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Isobutyl(methyl)amino]propoxy, 3-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-(3-Phosphonooxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[4-(Phosphonooxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[(Methyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(propyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy, 3-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutylmethyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)prop-2-yn-1-ylamino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)prop-2-yn-1-ylamino]propoxy, 3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Allyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[2,2-Dimethylpropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2,2-(Dimethylpropyl)(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(3,3,3-trifluoropropyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(3,3,3-trifluoropropyl)amino]propoxy, 3-Azetidin-1-yl]propoxy, 3-(Dimethylamino)propoxy, 2-[(2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2-(Phosphonooxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-[2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(2-Phosphonooxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Phosphonooxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-Phosphonooxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(2-Phosphonooxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(4-Hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy, 2-[4-(4-Phosphonooxycyclohexyl)amino]ethoxy, 2-[3-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[3-(Phosphonooxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[[1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy, 2-[[1-(Phosphonooxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy, 2-[4-(3-(Hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(3-(Phosphonooxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[Cyclohexyl(2-(hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclohexyl(2-(phosphonooxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-(Hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy, 2-[(2-(Phosphonooxyethyl)(propyl)amino]ethoxy, 2-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy, 2-[(3-Phosphonooxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy, 2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy, 2-[Cyclobutyl(2-(hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclobutyl(2-(phosphonooxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 2-Phosphonooxyethyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopentyl(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[(3-(Hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(3-(Phosphonooxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Cyanoethyl)(2-phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-Morpholin-4-yl]propoxy, 3-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Phosphonooxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Phosphonooxypropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[(3-Phosphonooxypropyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-[(3-Phosphonooxypropyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-[4-(2-(Hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-(Phosphonooxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy, (3-Propylamino)propoxy, 3-[Glycoloyl(propyl)amino]propoxy, 3-[Phosphonooxymethylcarbonyl(propyl)amino]propoxy, 3-(4-Glycoloylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Phosphonooxymethylcarbonylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-[[2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]propoxy, 3-[[2-(Phosphonooxymethyl)cyclohexyl]amino]propoxy, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(Hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(Phosphonooxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy, 3-[[2-Hydroxypropyl]amino]propoxy, 3-[[2-Phosphonooxypropyl]amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxy-1-methylethyl]amino]propoxy, 3-[[2-Phosphonooxy(-1-methylethyl]amino]propoxy, 3-[[2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy, 3-[[2-Phosphonooxy-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy, 3-[[2,3-Dihydroxypropyl]amino]propoxy, 3-[[2-Phosphonooxy-3-hydroxypropyl]amino]propoxy, 3-[[2-Hydroxy-3-phosphonooxypropyl]amino]propoxy, 3-[[3-[[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]amino]propoxy, 3-[[2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl]amino]propoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-[(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy, 3-(Allylamino)propoxy, 3-[[1-(Hydroxymethyl-2-methylpropyl]amino]propoxy, 3-[[1-(Phosphonooxymethyl-2-methylpropyl]amino]propoxy, 3-[[5-Methylisoxazol-3-yl]methyl]amino]propoxy, 3-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy, 3-[3-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[3-(Phosphonooxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-Aminopropoxy, 3-[4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[4-Phosphonooxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[4-Hydroxy-2-(phosphonooxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 2-(Cyclopropylamino)ethoxy, 2-(Cyclobutylamino)ethoxy, 2-(Cyclopentylamino)ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 2-[[2-Phosphonooxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(2-phosphonooxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopropyl(2-phosphonooxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(3-phosphonooxypropyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(glycoloyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(phosphonooxymethylcarbo-

nyl)amino]ethoxy, 2-[3-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[3-(Phosphonooxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Phosphonooxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(Phosphonooxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(2-Phosphonooxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-Phosphonooxyethyl)amino]ethoxy, 2-[[2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy, 2-[[2-(Phosphonooxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, [1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy, [1-(2-Phosphonooxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy, [1-Glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy, [1-Phosphonooxymethylcarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy, Pyrrolidin-3-ylmethoxy, [1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy, [1-(2-Phosphonooxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy, [1-Glycoloylpyrrolidin-3-yl]methoxy, [1-Phosphonooxymethylcarbonylpyrrolidin-3-yl]methoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Phosphonooxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, (2-Hydroxyethyl)amino]propoxy, (2-Phosphonooxyethyl)amino]propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 2-(5-Phosphonooxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(5-Phosphonooxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(6-Phosphonooxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(6-Phosphonooxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(5-Phosphonooxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(5-Phosphonooxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(3-Phosphonooxymethyl-4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(2-Hydroxymethylmorpholin-4-yl)propoxy, 3-(2-Phosphonooxymethylmorpholin-4-yl)propoxy, 3-(Glycoloylamino)propoxy, 3-(2-Phosphonooxymethylcarbonylamino)propoxy, 3-(4-Hydroxymethylpiperazin-1-yl)propoxy oder 3-(4-Phosphonooxymethylpiperazin-1-yl)propoxy.

[0065] In einem Aspekt der Erfindung steht R^{13} für Wasserstoff oder eine unter C_{1-6} -Alkyl, Aryl, Aryl- C_{1-4} -alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter $-NR^7R^8$ -, $-C(O)NR^7R^8$, Halogen, Hydroxy, Phosphonooxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl und C_{1-4} -Alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R^{13} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, wobei Methyl, Ethyl oder Propyl gegebenenfalls durch $-NR^7R^8$ -, $-C(O)NR^7R^8$, Heterocyclyl oder 1 oder 2 Halogen-, Hydroxy-, Phosphonooxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-substituenten substituiert sind und das Heterocyclyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonooxy, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl oder Phosphonooxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R^{13} für Methyl, Ethyl oder Propyl, das durch Chlor, 1 oder 2 Hydroxy, 1 Phosphonooxy, 1 oder 2 Methoxy, $-NR^7R^8$ oder ein unter Pyrrolidinyl und Piperidinyl ausgewähltes Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonooxy, Methyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, Glycolyl oder Phosphonooxymethylcarbonyl substituiert ist. In einem weiteren Aspekt der Erfindung steht R^{13} für Ethyl oder Propyl, die beide durch $-NR^7R^8$, Heterocyclyl oder Halogen substituiert sind. In noch einem weiteren Aspekt der Erfindung steht R^{13} für Propyl, das durch Chlor, $-NR^7R^8$ oder ein unter Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Diazepanyl und Azetidinyll ausgewähltes Heteroalkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonooxy, Methyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Phosphonooxyethyl substituiert ist, substituiert ist. In einem anderen Aspekt steht R^{13} für Ethyl oder Propyl, das durch Chlor oder $-NR^7R^8$ substituiert ist. In noch einem anderen Aspekt steht R^{13} für Ethyl oder Propyl, das durch $-NR^7R^8$ substituiert ist. In einem weiteren Aspekt steht R^{13} für Propyl, das durch $-NR^7R^8$ substituiert ist.

[0066] In einem Aspekt der Erfindung sind R^7 und R^8 unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -Alkylheterocyclyl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy- C_{3-6} -cycloalkyl, Phosphonooxy- C_{3-6} -cycloalkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, Cyano- C_{1-4} -alkyl, Amino- C_{1-4} -alkyl, Bis(C_{1-4} -alkyl)amino- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl und Phosphonooxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl ausgewählt; oder R^7 und R^8 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan und Azabicyclo[3.1.0]hexan ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Phosphonooxy, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkoxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl und Phosphonooxy- C_{1-4} -alkylcarbonyl substituiert ist, und wobei ein Ring $-CH_2-$ gegebenenfalls durch $-C(O)-$ ersetzt ist. In einem anderen Aspekt sind R^7 und R^8 unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Phosphonooxy- C_{1-6} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl, Phosphonooxy- C_{1-4} -alkyl- C_{3-6} -cycloalkyl, C_{1-4} -Alkylkoxy- C_{1-4} -alkyl,

C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls NH ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch eine unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonooxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl und Phosphonooxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist. In einem weiteren Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl, 2-Phosphonooxy-1,1-dimethylethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Phosphonooxypropyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Phosphonooxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, 3-Phosphonooxy-1,1-dimethylpropyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Phosphonooxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-3-phosphonooxypropyl, 2-Phosphonooxy-3-hydroxypropyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl, 1-Phosphonooxymethyl-2-methylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 4-Phosphonooxycyclohexyl, 1-Hydroxymethylcyclopentyl, 1-Phosphonooxymethylcyclopentyl, 2-Hydroxymethylcyclohexyl, 2-Phosphonooxymethylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 2-Cyanoethyl, Allyl, Prop-2-ynyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 3-Aminopropyl, 3-(Propylamino)propyl, Glycoloyl und Phosphonooxymethylcarbonyl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan oder 1,4-Diazepan ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Methyl, Hydroxy, Phosphonooxy, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Phosphonooxypropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl, Glycoloyl, Phosphonooxymethylcarbonyl, Acetyl, Methoxymethyl und Oxo substituiert ist. In einem weiteren Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonooxyethyl, 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl, 2-Phosphonooxy-1,1-dimethylethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Phosphonooxypropyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Phosphonooxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, 3-Phosphonooxy-1,1-dimethylpropyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Phosphonooxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-3-phosphonooxypropyl, 2-Phosphonooxy-3-hydroxypropyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl, 1-Phosphonooxymethyl-2-methylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 4-Phosphonooxycyclohexyl, 1-Hydroxymethylcyclopentyl, 1-Phosphonooxymethylcyclopentyl, 2-Hydroxymethylcyclohexyl, 2-Phosphonooxymethylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 2-Cyanoethyl, Allyl, Prop-2-ynyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 3-Aminopropyl, 3-(Propylamino)propyl, Glycoloyl und Phosphonooxymethylcarbonyl ausgewählt. In noch einem anderen Aspekt bilden R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 4-Methylpiperazin, 4-Methyl-1,4-diazepan, 4-Hydroxypiperidin, 4-Phosphonooxypiperidin, 3-Hydroxypiperidin, 3-Phosphonooxypiperidin, 2-Hydroxymethylpyrrolidin, 2-Phosphonooxymethylpyrrolidin, 3-Hydroxymethylpyrrolidin, 3-Phosphonooxymethylpyrrolidin, 2-Hydroxymethylpiperidin, 2-Phosphonooxymethylpiperidin, 3-Hydroxymethylpiperidin, 3-Phosphonooxymethylpiperazin, 4-Hydroxymethylpiperidin, 4-Phosphonooxymethylpiperidin, 2-(2-Hydroxyethyl)piperidin, 2-(2-Phosphonooxyethyl)piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)piperidin, 4-(2-Phosphonooxyethyl)piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin, 4-(2-Phosphonooxyethyl)piperazin, 4-(3-Hydroxypropyl)piperazin, 4-(3-Phosphonooxypropyl)piperazin, 4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazin, 4-[2-(2-Phosphonooxyethoxy)ethyl]piperazin, 4-Glycoloylpiperazin, 4-Phosphonooxymethylcarbonylpiperazin, 4-Acylpiperazin, 3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin, 3-Phosphonooxymethyl-4-methylpiperazin, 2-Hydroxymethylmorphin, 2-Phosphonooxymethylmorphin, 3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin, 3-Methoxymethyl-4-methylpiperazin, 4-(2-Hydroxyethyl)-3-oxopiperazin, 4-(2-Phosphonooxyethyl)-3-oxopiperazin, (1 α ,5 α ,6 α)-6-(Hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan, (1 α ,5 α ,6 α)-6-(Phosphonooxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan, 4-Hydroxy-2-hydroxymethylpyrrolidin, 4-Phosphonooxy-2-hydroxymethylpyrrolidin, 4-Hydroxy-2-phosphonooxymethylpyrrolidin, 5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin, 6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin oder 5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin. In noch einem anderen Aspekt sind R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl 2-Phosphonooxyethyl, 2-Phosphonooxypropyl, 3-Phosphonooxy-1,1-dimethylpropyl, 2-Methoxyethyl, Phosphonooxymethylcarbonyl und Tetrahydro-2H-furan-4-yl ausgewählt; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 2-Phosphonooxymethylpyrrolidin, 4-(2-Phosphonooxyethyl)piperazin oder 4-(Phosphonooxymethylcarbonyl)piperazin.

[0067] In einem Aspekt der Erfindung steht R⁹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoo-

xy-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl oder Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl. in einem weiteren Aspekt steht R⁹ für Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl oder Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl.

[0068] In einem Aspekt der Erfindung stehen R¹⁰, R¹⁵ und R¹⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

[0069] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin:

X für NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

X¹ für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₄-Alkyl)- steht;

R¹¹ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Bis-(C₁₋₄-alkyl)amino, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis-(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

X² für eine direkte Bindung -O- oder -OC(O)- steht;

R¹² für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff oder -X³R¹³ steht;

X³ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹³ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl und C₁₋₄-Alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan und Azabicyclo[3.1.0]hexan ausgewählten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R⁴ für Wasserstoff steht;

R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Halogen substituiertes Aryl steht;

R¹⁵ und R¹⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen und

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder C₁₋₄-Alkanoylamino steht.

[0070] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin:

X für NH steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -OR¹¹ steht;

R¹¹ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, -OR¹² oder -OC(O)R¹² steht;

R¹² für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₄-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff oder -X³R¹³ steht;

X³ für eine direkte Bindung oder -O- steht;

R¹³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Piperidinyl steht, wobei Methyl, Ethyl oder Propyl durch Chlor, 1 oder 2 Hydroxy, 1 oder 2 Methoxy, -NR⁷R⁸ oder ein unter Pyrrolidinyl und Piperidinyl ausgewähltes Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder Glycolyl substituiert ist, substituiert sind;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls NH ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch eine unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl substituiert ist, und worin ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist; R⁴ für Wasserstoff steht;

R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluor substituiertes Phenyl steht; und

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Acetylamino steht.

[0071] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin:

X für NH steht;

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Glycoloylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy oder 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy, steht;

R² für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, 2-Methoxyethoxy, Benzoyloxy, 2-Morpholin-4-ylethoxy, 3-Morpholin-4-ylpropoxy oder 1-Methylpyrrolidin-2-yloxy steht;

R³ für Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, 3-Chlorpropoxy, 2-Chlorethoxy, 2,2-Dimethoxyethoxy, 3-[2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy, 3-Piperidin-1-ylpropoxy, 3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy, 3-(Diethylamino)propoxy, 3-Piperazin-1-ylpropoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy, 3-(Cyclopropylamino)propoxy, 3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy, 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy, 3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy, 3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[Methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy, 3-[Allyl(methyl)amino]propoxy, 3-[Isobutyl(methyl)amino]propoxy, 3-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy, 3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy, 3-[Methyl(propyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(propyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy, 3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy, 3-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclopropylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[Cyclobutylmethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxy)prop-2-yn-1-ylamino]propoxy, 3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[[2,2-Dimethylpropyl](2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy, 3-Azetidin-1-ylpropoxy, 3-(Dimethylamino)propoxy, 2-[(2-Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[(4-Hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy, 2-[3-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[[1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy, 2-[4-(3-Hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy, 2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy, 2-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy, 2-Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy, 2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-Morpholin-4-ylpropoxy, 3-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy, 3-[(3-Hydroxypropyl)(ethyl)amino]propoxy, 3-[4-(2-Hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy, 3-(Propylamino)propoxy, 3-[Glycoloyl(propyl)amino]propoxy, 3-(4-Glycoloylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-[[2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]propoxy, 3-[[1 α ,5 α ,6 α]-6-(Hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy, 3-[[2-Hydroxypropyl]amino]propoxy, 3-[[2-(Hydroxy-1-methylethyl)amino]propoxy, 3-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy, 3-[(2,3-Dihydroxypropyl)amino]propoxy, 3-[[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]amino]propoxy, 3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-[(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy, 3-(Allylamino)propoxy, 3-[[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino]propoxy, 3-[[5-Methylisoxazol-3-yl)methyl]amino]propoxy, 3-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy, 3-[3-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 3-Aminopropoxy, 3-[4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy, 2-(Cyclopropylamino)ethoxy, 2-(Cyclobutylamino)ethoxy, 2-(Cyclopentylamino)ethoxy, 2-[[2-Hydroxyethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy, 2-[Cyclopentyl(glycoloyl)amino]ethoxy, 2-[3-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[2-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy, 2-[(2-Hydroxyethyl)ami-

no]ethoxy, 2-[[2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy, 3-[(2-Hydroxyethyl)amino]propoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, [1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy, [1-Glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy, Pyrrolidin-3-ylmethoxy, [1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy, [1-Glycoloylpyrrolidin-3-yl]methoxy, 3-[(2-(Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy, (2-Hydroxyethyl)amino]propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(3-Hydroxymethyl-4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 3-(2-Hydroxymethylmorpholin-4-yl)propoxy, 3-(Glycolamino)propoxy oder 3-(4-Hydroxymethylpiperazin-1-yl)propoxy steht;

R⁴ für Wasserstoff steht;

R⁵ für 2,3-Difluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl steht; und

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Acetylamino steht.

[0072] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin:

X für NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -OR¹¹ steht;

R¹¹ für Wasserstoff, unter Piperidinyl oder Pyrrolidinyl ausgewähltes Heterocyclyl, C_{1,4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, C_{1,4}-Alkoxy, Amino, C_{1,4}-Alkylamino oder Bis-(C_{1,4}-alkyl)amino steht;

R² für Wasserstoff oder -OR¹² steht;

R¹² für Wasserstoff, C_{1,4}-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Heterocyclyl) oder Heterocyclyl steht;

R³ für -X³R¹³ steht;

X³ für -CH₂=CH₂-, -O- oder -NH- steht;

R¹³ für C_{1,6}-Alkyl, das durch -NR⁷R⁸, Heterocyclyl oder Halogen, substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C_{1,6}-Alkyl, Hydroxy-C_{1,6}-alkyl, Hydroxy-C_{1,4}-alkyl-C_{3,6}-cycloalkyl, C_{1,3}-Alkoxy-C_{1,4}-alkyl, C_{3,6}-Cycloalkyl, C_{3,6}-Cycloalkyl-C_{1,3}-alkyl, Halogen-C_{1,6}-alkyl, C_{2,6}-Alkenyl, C_{2,6}-Alkinyl, Cyano-C_{1,4}-alkyl und Bis(C_{1,3}-alkyl)amino-C_{1,6}-alkyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls NH ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch eine unter C_{1,4}-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C_{1,4}-alkyl und Hydroxy-C_{1,4}-alkoxy-C_{1,4}-alkyl ausgewählte Gruppe substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R⁴ für Wasserstoff steht; und

R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Halogen substituiertes Aryl steht.

[0073] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (I), worin:

X für NH steht;

R¹ für Wasserstoff steht;

R² für Wasserstoff oder Methoxy steht;

R³ für -X³R¹³ steht;

X³ für -O- steht;

R¹³ für Propyl, das durch Chlor oder -NR⁷R⁸ substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, Allyl, Propargyl, 2-(Dimethylamino)ethyl und 2-(Diethylamino)ethyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Diazepanyl und Azetidinyl ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl substituiert ist.

R⁴ für Wasserstoff steht; und

R⁵ für 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorphenyl steht.

[0074] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (IA), worin:

X für NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

X¹ für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C_{1,4}-Alkyl)- steht;

R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C_{1,6}-Alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C_{1,4}-alkyl, Heterocyclyl-C_{2,4}-alkenyl und Heterocyclyl-C_{2,4}-alkinyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hy-

droxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino, Hydroxycarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, Amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

X² für eine direkte Bindung, -O- oder -OC(O)- steht;

R¹² für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶-, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶-, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder -X³R¹³- steht;

X³ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹³ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸-, -C(O)NR⁷R⁸-, Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl und C₁₋₄-Alkyl-carbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl und Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan und Azabicyclo[3.1.0]hexan ausgewählten Ring, der gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl und Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist; R⁴ für Wasserstoff steht;

R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Halogen substituiertes Aryl steht;

R¹⁵ und R¹⁶ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen und

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder C₁₋₄-Alkanoylamino steht; mit der Maßgabe, daß eine Verbindung der Formel (IA) eine Phosphonoxygruppe enthält.

[0075] Eine andere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (IA), worin:

X für NH steht;

R¹¹ für Wasserstoff, Halogen oder -OR¹¹ steht;

R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, Amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

X² für Wasserstoff, Halogen, -OR¹² oder -OC(O)R¹² steht;

R¹² für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₄-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder -X³R¹³- steht;

X³ für eine direkte Bindung oder -O- steht;

R¹³ für Methyl, Ethyl oder Propyl, das durch Chlor, 1 oder 2 Hydroxy, 1 Phosphonoxy, 1 oder 2 Methoxy, -NR⁷R⁸- oder ein unter Pyrrolidinyl und Piperidinyl ausgewähltes Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonoxy, Methyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonoxyethyl, Glycoloyl oder Phosphonooxymethylcarbonyl substituiert ist, substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Bis(C₁₋₄-Alkyl)amino-C₁₋₅-alkyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls NH ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch einen oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl,

Hydroxy, Phosphonoxy, Hydroxy-C_{1,4}-alkyl, Phosphonoxy-C_{1,4}-alkyl, Hydroxy-C_{1,4}-alkoxy-C_{1,4}-alkyl und Phosphonoxy-C_{1,4}-alkoxy-C_{1,4}-alkyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O) substituiert ist;

R⁴ für Wasserstoff steht;

R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluor substituiertes Phenyl steht und

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Acetylamino steht;

mit der Maßgabe, daß eine Verbindung der Formel (IA) eine Phosphonoxygruppe enthält.

[0076] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (IA), worin:

X für NH steht;

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Phosphonoxy, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-(Phosphonoxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy), 1-Glycolylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Phosphonooxymethylcarbonylpyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 2-(5-Phosphonooxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-(5-Phosphonooxymethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(6-Phosphonooxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(6-Hydroxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 3-(6-Phosphonooxymethyl-2-oxopiperazin-1-yl)propoxy, 2-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 2-(5-Phosphonooxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(5-Hydroxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy oder 3-(5-Phosphonooxymethyl-3-oxopiperazin-1-yl)propoxy steht;

R² für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Phosphonoxy, Methoxy, 2-Methoxyethoxy, Benzoyloxy, 2-Morpholin-4-yl-ethoxy, 3-Morpholin-4-ylpropoxy oder 1-Methylpyrrolidin-2-yloxy steht;

R³ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder -X³R¹³- steht;

X³ für eine direkte Bindung oder -O- steht;

R¹³ für Methyl, Ethyl oder Propyl, das durch Chlor, 1 oder 2 Hydroxy, 1 Phosphonoxy, 1 oder 2 Methoxy, -NR⁷R⁸- oder ein unter Pyrrolidinyl und Piperidinyl ausgewähltes Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phosphonoxy, Methyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonoxyethyl, Glycoloyl oder Phosphonooxymethylcarbonyl substituiert ist, substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonoxyethyl, 2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl, 2-Phosphonoxy-1,1-dimethylethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Phosphonoxypropyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Phosphonoxy-2,2-dimethylpropyl, 3-Hydroxy-1,1-dimethylpropyl, 3-Phosphonoxy-1,1-dimethylpropyl, 2-Hydroxypropyl, 2-Phosphonoxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-3-phosphonoxypropyl, 2-Phosphonoxy-3-hydroxypropyl, 1-Hydroxymethyl-2-methylpropyl, 1-Phosphonooxymethyl-2-methylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 4-Phosphonooxycyclohexyl, 1-Hydroxymethylcyclopentyl, 1-Phosphonooxymethylcyclopentyl, 2-Hydroxymethylcyclohexyl, 2-Phosphonooxymethylcyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Tetrahydro-2H-pyran-4-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 5-Methylisoxazol-3-yl, 2-Cyanoethyl, Allyl, Prop-2-ynyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(2-Phosphonoxyethoxy)ethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Diethylamino)ethyl, 3-Aminopropyl, 3-(Propylamino)propyl, Glycoloyl und Phosphonooxymethylcarbonyl ausgewählt;

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan oder 1,4-Diazepan ausgewählten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Methyl, Hydroxy, Phosphonoxy, Hydroxymethyl, Phosphonooxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Phosphonoxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 3-Phosphonoxypropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl, 2-(2-Phosphonoxyethoxy)ethyl, Glycoloyl, Phosphonooxymethylcarbonyl, Acetyl, Methoxymethyl und Oxo substituiert ist.

R⁴ für Wasserstoff steht;

R⁵ für 2,3-Difluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2,6-Difluorphenyl steht und

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Acetylamino steht; mit der Maßgabe, daß eine Verbindung der Formel (IA) eine Phosphonoxygruppe enthält.

[0077] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (IA), worin:

X für NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R¹ für Wasserstoff oder -OR¹¹ steht;

R¹¹ für Wasserstoff, unter Piperidinyl oder Pyrrolidinyl ausgewähltes Heterocyclyl, C_{1,4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, C_{1,4}-Alkoxy, Amino, C_{1,4}-Alkylamino oder Bis(C_{1,4}-alkyl)amino, steht;

R² für Wasserstoff oder -OR¹² steht;

R¹² für Wasserstoff, C_{1,4}-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Heterocyclyl) oder Heterocyclyl;

R³ für -X³R^{13'} steht;

X³ für -CH₂=CH₂-, -O- oder -NH- steht;

R^{13'} für C₁₋₆-Alkyl, das -NR⁷R⁸ substituiert ist, steht;

R⁷ unter Wasserstoff, Heterocyclyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl und C₃₋₆-Cycloalkyl ausgewählt ist;

R⁸ für Phosphonooxy-C₁₋₄-alkyl oder Phosphonooxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl steht;

oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Piperazinyl ausgewählten heterocyclischen Ring bilden, der an Kohlenstoff oder Stickstoff durch eine unter Phosphonooxy, Phosphonooxymethyl und 2-Phosphonooxyethyl ausgewählte Gruppe substituiert ist;

R⁴ für Wasserstoff steht und

R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Halogen substituiertes Aryl steht.

[0078] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen hat die Formel (IA), worin:

X für NH steht;

R¹ für Wasserstoff steht;

R² für Wasserstoff oder Methoxy steht;

R³ für -X³R^{13'} steht;

X³ für -O- steht;

R^{13'} für Propyl, das durch -NR⁷R⁸ substituiert ist, steht;

R⁷ für Ethyl, Propyl, Cyclobutyl oder 2-Methoxyethyl steht;

R⁸ für 2-Phosphonooxyethyl oder 1,1-Dimethyl-3-phosphonooxypropyl steht; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Piperazinyl ausgewählten heterocyclischen Ring bilden, der an Kohlenstoff oder Stickstoff durch eine unter Phosphonooxy, Phosphonooxymethyl und 2-Phosphonooxyethyl ausgewählte Gruppe substituiert ist;

R⁴ für Wasserstoff steht und

R⁵ für 2,3-Difluorphenyl oder 3-Fluorphenyl steht.

[0079] Eine besondere Verbindung der Formel (I) ist eine von:

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2,2-dimethoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid;

4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester;

2-(3-(Acetylamino)-4-[[7-(3-chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-(chinazolin-4-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-(3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-(3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-(3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

2-[4-[[7-(3-(Diethylamino)propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-[(7-{3-(Cyclopropylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Allyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(2,2-Dimethylpropyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-(4-[(7-(3-Azetidin-1-yl)propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxy-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(dimethylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[(6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl)propoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[(6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[(6-methoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-[(7-{3-(Cyclopropylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimethylpropyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(2-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(2-[[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[(Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxy-2,2-diethylpropyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[(Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(2-Cyanoethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-morpholin-4-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(propylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[glykolyloyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(4-glykolyloylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-[[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]propoxy}chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-3-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-[(2R)-2-hydroxypropyl]amino]propoxy}chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propoxy}chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-[[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]amino]propoxy}chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-({7-[3-(4-Acetyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acet-

amid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-[4-[(7-{3-(Allylamino)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{7-{3-[[5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{7-{3-hydroxypropoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

2-(4-{7-{3-Aminopropoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-[4-[(7-{2-(Cyclopropylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-[4-[(7-{2-(Cyclobutylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-[4-[(7-{2-(Cyclopentylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(glykoloyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{7-{2-[[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{7-{3-pyrrolidin-1-yl}propoxy}chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

azol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(glykoloylamino)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(morpholin-4-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-1-glykoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(pyrrolidin-3-yl)methoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1-glykoloylpyrrolidin-3-yl)methoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2-fluorphenyl)acetamid;
2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-phenylacetamid;
2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-phenylacetamid;
N-(2,6-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-fluor-7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-fluor-7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{3-[Cyclopentyl-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3

-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[5-isopropoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(4-glykolylpiperazin-1-yl)propoxyl-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5,7-dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-methoxy-5-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[[{(2R)-1-glykolylpiperidin-2-yl]methoxy}-7-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[[{(2R)-1-(N,N-dimethylglycyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}-7-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[[{(2R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}-7-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-methoxy-6-(3-morpholin-4-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-1[7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-(4-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 Benzoessäure-4-((1-(2-((2,3-difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-((6-hydroxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 2-{3-(Acetylamino)-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester und
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäure;
 oder ein Salz oder Ester davon oder insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0080] Eine weitere besondere Verbindung der Formel (I) ist eine von:

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-(4-{{7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl}amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-[4-{{7-[3-(Diethylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-{{7-[3-(Cyclopropylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid];
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-{{7-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-Fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Allyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-{{7-[3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N

-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Cyclobutylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Allyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(2,2-Dimethylpropyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)-(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Azetid-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-({6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-hydroxy-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(dimethylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-({7-[3-(Cyclopropylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-({7-[3-[(Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[ethyl(methyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

ino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[3-hydroxypiperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)-amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[4-methyl-1,4-diazepan-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimethylpropyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1

H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2-[[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[[7-(2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((6-methoxy-7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[[7-(2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]-ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(2-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[[7-(3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[[7-(3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(6-fluor-7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(6-fluor-7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[[7-(3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-methoxy-6-(3-morpholin-4-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-((7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-(4-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[6-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 Benzoessäure-4-((1-(2-((2,3-difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-((6-hydroxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[[7-(3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[[7-(3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 oder ein Salz oder Ester davon oder insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0081] EineanderebesondereVerbindung der Formel (I) ist eine von:

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2,2-dimethoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester;
 2-(3-(Acetylamino)-4-[[7-(3-chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-(chinazolin-4-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[[7-(3-[[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[[7-(3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-morpholin-4-yl)propoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(3-hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[ethyl(3-hydroxypropyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[4-(2-hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(propylamino)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[glycoloyl(propyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[(2R)-2-hydroxypropyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-[4-((7-[3-(4-Acetyl)piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-((7-[3-(Allylamino)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[[5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino]propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((3S)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-hydroxypropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Aminopropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-((7-[2-[[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-((7-[2-(Cyclopropylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-((7-[2-(Cyclobutylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-((7-[2-(Cyclopentylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-((7-[2-[[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-((7-[2-[[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-((7-[2-[[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-((7-[2-[[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-((7-[2-[[Cyclopentyl(glycoloyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-[[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-[[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[2-((2-hydroxyethyl)amino]ethoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2-[[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((2-hydroxyethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-methoxychinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-((3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

o]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(glycoloylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(morpholin-4-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2S)-1-glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(pyrrolidin-3-ylmethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(1-glycoloylpyrrolidin-3-yl)methoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-phenylacetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-phenylacetamid;
 N-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(5-isopropoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(glycoloyl)piperazin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

mino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5,7-dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-methoxy-5-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[(2R)-1-glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[(2R)-1-(N,N-dimethylglycyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy)-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy)-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{3-(Acetylamino)-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäure;
 oder ein Salz oder Ester davon oder insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0082] In einem anderen Aspekt ist eine besondere Verbindung der Formel (IA) eine von:

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-12-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat;

3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]-3-methylbutyldihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethyl}dihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]propyldihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]propyldihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]propyldihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]-2-oxoethyl}dihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl}dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-fluorchinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 4-((1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-yl}dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethyl}dihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxopiperazin-1-yl}ethyl}dihydrogenphosphat und
 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 oder ein Salz oder Ester davon oder insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0083] Eine weitere besondere Verbindung der Formel (IA) ist eine von:

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethyl}dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethyl}dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}dihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)pr

opyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-fluorchinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 4-((1-(2-((2,3-Difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-yl-dihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 oder ein Salz oder Ester davon oder insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0084] Eine andere besondere Verbindung der Formel (IA) ist eine von:

{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]propylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]propylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]propylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]-2-oxoethylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-5-isopropoxy chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;

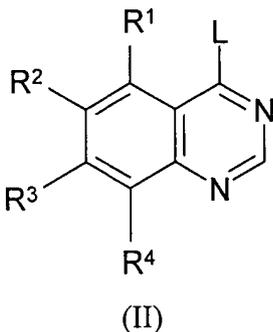
2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]ethyldihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methyldihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxopiperazin-1-yl}ethyldihydrogenphosphat;
 oder Salz oder Ester davon oder insbesondere ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0085] In einem anderen Aspekt ist eine erfindungsgemäße Verbindung N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid oder N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid oder ein Salz oder Ester davon, wobei die Verbindungen in Analogie zu den hier beschriebenen Methoden hergestellt werden können.

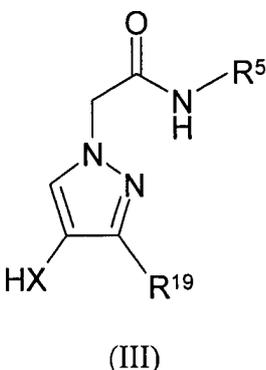
[0086] In einem weiteren Aspekt ist eine erfindungsgemäße Verbindung 2-[[2-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethyldihydrogenphosphat oder 2-[[2-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethyldihydrogenphosphat oder ein Salz oder Ester davon, wobei die Verbindungen in Analogie zu den hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden können.

[0087] Bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind diejenigen, die in Maus-, Ratten- oder Humanserum stabil sind, vorzugsweise diejenigen, die in Humanserum stabil sind.

[0088] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder Esters davon, bei dem man eine Verbindung der Formel (II)



worin L für eine geeignete Abgangsgruppe, wie Chlor, Brom, SMe usw. steht, in Gegenwart von Salzsäure in Dioxan unter Inertatmosphäre mit einer Verbindung der Formel (III)



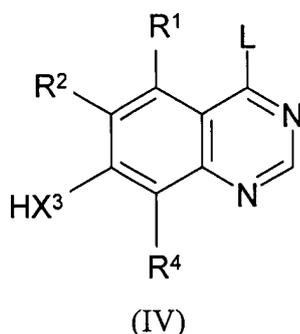
umsetzt und danach gegebenenfalls:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt und/oder
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/oder
- iii) ein Salz oder einen Ester davon bildet.

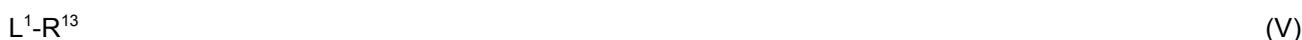
[0089] Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylacetamid oder Isopropanol, bei erhöhter Temperatur von 80°C bis 120°C über einen Zeitraum von 30 Minuten bis 2

Stunden.

[0090] Das Verfahren kann ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (II) umfassen, wenn R^3 für $-X^3R^{13}$ steht, bei dem man eine Verbindung der Formel (IV)

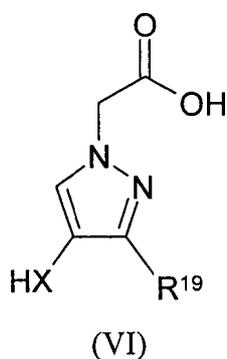


mit einer Verbindung der Formel (V)



worin L^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie Chlor oder geeigneterweise durch ein Reagens wie PPh_3 aktiviertes $-OH$ steht, umgesetzt. Verbindungen der Formel (IV) und der Formel (V) sind entweder im Stand der Technik bekannt oder aus anderen im Stand der Technik bekannten Verbindungen nach herkömmlichen Methoden, die sich aus der Literatur ergeben würden, zugänglich. Es gibt ein analoges Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (II), wenn R^1 für $-X^1R^{11}$ steht und/oder R^2 für $-X^2R^{12}$ steht und/oder R^4 für $-X^4R^{14}$ steht.

[0091] Das Verfahren kann ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III) umfassen, bei dem man eine Verbindung der Formel (VI)



mit einer Verbindung der Formel (VII)



umsetzt. Die Umsetzung erfolgt geeigneterweise in einem organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dichlormethan (DCM) bei Temperaturen von $0^\circ C$ bis $25^\circ C$ in Gegenwart einer Base wie Pyridin unter Inertatmosphäre über einen Zeitraum vom 1 bis 3 Stunden.

[0092] Ferner wird ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder eines Salzes oder Esters davon bereitgestellt, bei dem man eine geeignete Verbindung der Formel (I) phosphoryliert, indem man eine Verbindung der Formel (I) und Tetrazol in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, unter Inertatmosphäre mit Di-tert.-butyldiethylphosphoramidit umsetzt und danach (nach 1 bis 5 Stunden) Wasserstoffperoxid und Natriummetabisulphit zugibt. Die Entschützung der Phosphatgruppe ergibt dann eine Verbindung der Formel (IA). Die Entschützung erfolgt geeigneterweise mit Salzsäure in Dioxan oder Dichlormethan (DCM) bei Umgebungstemperatur über einen Zeitraum von 6 bis 30 Stunden.

[0093] Geeignete Reaktionsbedingungen sind hier illustriert.

[0094] Es versteht sich, daß bestimmte der verschiedenen Ringsubstituenten in den erfindungsgemäßen Verbindungen 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 eine aromatische Substitutionsreaktion, die Reduktion von Substituenten, die Alkylierung von Substituenten und die Oxidation von Substituenten. Die Reagentien und Reaktionsbedingungen für derartige Verfahrensweisen sind an sich in der Chemie gut bekannt. Besondere Beispiele für aromatische Substitutionsreaktionen sind 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 von Halogengruppen. Besondere Beispiele für Modifikationen sind die Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit einem Nickel-Katalysator oder Behandlung mit Eisen in Gegenwart von Salzsäure unter Erhitzen; und die Oxidation von Alkylthio zu Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl.

[0095] Es versteht sich auch, daß es bei einigen der hier erwähnten Umsetzungen erforderlich/wünschenswert sein kann, empfindliche Gruppen in den Verbindungen zu schützen. Die Fälle, in denen eine Schätzung erforderlich bzw. wünschenswert ist, und hierfür geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Es können herkömmliche Schutzgruppen in üblicher Weise verwendet werden (zur Erläuterung siehe T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley und Sons, 1991). Enthalten die Reaktanten also Gruppen wie Amino, Carboxy oder Hydroxy, so kann es wünschenswert sein, die Gruppe bei einigen der hier erwähnten Umsetzungen zu schützen.

[0096] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Amino- oder Alkylaminogruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Alkoxy-carbonylgruppe, beispielsweise eine Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe, eine Arylmethoxycarbonylgruppe, beispielsweise Benzyloxycarbonyl, oder eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. So kann man beispielsweise eine Acylgruppe wie eine Alkanoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe 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 tert-Butoxycarbonylgruppe beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure und eine Arylmethoxycarbonylgruppe wie eine Benzyloxycarbonylgruppe beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle oder durch Behandlung mit einer Lewis-Säure, beispielsweise Bortris(trifluoracetat), abspalten. Eine geeignete alternative Schutzgruppe für eine primäre Aminogruppe ist beispielsweise eine Phthaloylgruppe, die durch Behandlung mit einem Alkylamin, beispielsweise Dimethylaminopropylamin, oder Hydrazin abgespalten werden kann.

[0097] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxygruppe ist beispielsweise eine Acylgruppe, beispielsweise eine Alkanoylgruppe wie Acetyl, eine Aroylgruppe, beispielsweise Benzoyl, oder eine Arylmethylgruppe, beispielsweise Benzyl. Die Entschützungsbedingungen für die obigen Schutzgruppen hängen natürlich von der gewählten Schutzgruppe ab. 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, abspalten. Alternativ dazu kann man eine Arylmethylgruppe wie eine Benzylgruppe beispielsweise durch Hydrierung an einem Katalysator wie Palladium auf Kohle abspalten.

[0098] Eine geeignete Schutzgruppe für eine Carboxygruppe ist beispielsweise eine Veresterungsgruppe, beispielsweise eine Methyl- oder eine Ethylgruppe, die beispielsweise durch Hydrolyse mit einer Base wie Natriumhydroxid abgespalten werden kann, oder beispielsweise eine tert-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.

[0099] Die Schutzgruppen können in einer zweckmäßigen Stufe der Synthese unter Verwendung herkömmlicher, an sich gut bekannter Techniken hergestellt werden.

[0100] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem weiteren Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon gemäß der hier angegebenen Definition zusammen mit einem pharmazeu-

tisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0101] Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon gemäß der hier angegebenen Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0102] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in einer für die orale Verwendung (beispielsweise als Tabletten, Lutschtabletten, 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 und Suspensionen), zur inhalativen Verabreichung (beispielsweise als feinteiliges Pulver oder flüssiges Aerosol), zur Verabreichung durch Insufflation (beispielsweise als feinteiliges Pulver) oder zur parenteralen Verabreichung (beispielsweise als sterile wäßrige oder ölige Lösung zur intravenösen, subkutanen, intramuskulären oder intramuskulären Dosierung oder als Suppositorium für die rektale Dosierung) geeigneten Form vorliegen.

[0103] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind nach herkömmlichen Verfahrensweisen unter Verwendung herkömmlicher pharmazeutischer Hilfsstoffe, die an sich gut bekannt sind, erhältlich. So können für die orale Verwendung vorgesehene Zusammensetzungen beispielsweise einen oder mehrere Farbstoffe, Süßstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsstoffe enthalten.

[0104] Beispiele für geeignete pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe für eine Tablettenformulierung sind inerte Verdünnungsmittel wie Lactose, Natriumcarbonat, Calciumphosphat oder Calciumcarbonat, Granulier- und Sprengmittel wie Maisstärke oder Algensäure; Bindemittel, wie Stärke; Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk; Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäureethylester oder -propylester und Antioxidantien, wie Ascorbinsäure. Tablettenformulierungen können gegebenenfalls zur Modifizierung ihres Zerfalls und der anschließenden Resorption des Wirkstoffs im Magen-Darm-Trakt oder zur Verbesserung ihrer Stabilität und/oder ihres Aussehens beschichtet werden, wobei jeweils an sich gut bekannte und übliche Beschichtungsmittel und Verfahrensweisen angewandt werden.

[0105] Zusammensetzungen zur oralen Verwendung können in Form von Hartgelatine kapseln vorliegen, in denen der Wirkstoff im Gemisch mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vorliegt, oder als Weichgelatine kapseln, in denen der Wirkstoff im Gemisch mit Wasser oder einem Öl wie Erdnußöl, Flüssigparaffin, Sojabohnenöl, Kokosnußöl oder vorzugsweise Olivenöl, oder einem anderen annehmbaren Trägerstoff vorliegt.

[0106] Wäßrige Suspensionen enthalten den Wirkstoff im allgemeinen in feingepulverter Form zusammen mit einem oder mehreren Suspendiermitteln, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragant und Gummi arabicum; Dispergier- oder Netzmitteln wie Lecithin oder Produkten der Kondensation eines Alkylendioxyds mit Fettsäuren (beispielsweise Polyoxyethylenstearat) oder Produkten der Kondensation von Ethylenoxyd mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, beispielsweise Heptadecaethylenoxycetanol, oder Produkten der Kondensation von Ethylenoxyd mit von Fettsäuren und einem Hexit abgeleiteten Partialestern, wie Polyoxyethylensorbitmonooleat, oder Produkten der Kondensation von Ethylenoxyd mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, beispielsweise Heptadecaethylenoxycetanol, oder Produkten der Kondensation von Ethylenoxyd mit von Fettsäuren und einem Hexit abgeleiteten Partialestern, wie Polyoxyethylensorbitmonooleat, oder Produkten der Kondensation von Ethylenoxyd mit von Fettsäuren und Hexitanhydriden abgeleiteten Partialestern, beispielsweise Polyethylensorbitanmonooleat. Die wäßrigen Suspensionen können außerdem einen oder mehrere Konservierungsstoffe (wie 2-Hydroxybenzoesäureethylester oder -propylester), Antioxidantien (wie Ascorbinsäure), Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Süßstoffe (wie Saccharose, Saccharin oder Aspartam) enthalten.

[0107] Zur Formulierung von öligen Suspensionen kann man den Wirkstoff in einem Pflanzenöl (wie Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnußöl) oder in einem Mineralöl (wie Flüssigparaffin) suspendieren. Die öligen Suspensionen können auch ein Verdickungsmittel wie Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol enthalten. Zur Bereitstellung einer schmackhaften oralen Zubereitung kann man Süßstoffe, wie die oben angeführten, und Geschmacksstoffe zusetzen. Diese Zusammensetzungen können durch Zugabe eines Antioxidans, wie Ascorbinsäure konserviert werden.

[0108] Dispergierbare oder lyophilisierte Pulver und Granulate, die zur Herstellung einer wäßrigen Suspension oder Lösung durch Zugabe von Wasser geeignet sind, enthalten den Wirkstoff im allgemeinen zusammen

mit einem Dispergier- oder Netzmittel, Suspendiermittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln. Als Dispergier- oder Netzmittel und Suspendiermittel eignen sich beispielsweise die oben bereits aufgeführten. Es können auch noch zusätzliche Hilfsstoffe enthalten sein, wie Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Farbstoffe.

[0109] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Bei der Ölphase kann es sich um ein Pflanzenöl, wie Olivenöl oder Erdnußöl, oder ein Mineralöl, wie beispielsweise Flüssigparaffin, oder ein Gemisch von beliebigen dieser Substanzen handeln. Als Emulgatoren eignen sich beispielsweise natürlich vorkommende Gummen, wie Gummi arabicum oder Traganth, natürlich vorkommende Phosphatide wie Sojabohnen, Lecithin, von Fettsäuren und Hexitanhydriden abgeleitete Ester oder Partialester (beispielsweise Sorbitanmonooleat) und Produkte der Kondensation dieser Partialester mit Ethylenoxid sowie Polyoxyethylensorbitanmonooleat. Die Emulsionen können außerdem Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Konservierungsmittel enthalten.

[0110] Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen wie Glycerin, Propylenglykol, Sorbitol, Aspartam oder Saccharose formuliert werden und außerdem ein Demulcens, ein Konservierungsmittel, einen Geschmacksstoff und/oder einen Farbstoff enthalten.

[0111] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch in Form von sterilen injizierbaren wäßrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen oder speziellen Systemen vorliegen, die nach bekannten Verfahrensweisen unter Verwendung eines oder mehrerer der oben aufgeführten entsprechenden Dispergier- oder Netzmittel und Suspendiermittel formuliert werden können. Bei einer sterilen injizierbaren Zubereitung kann es sich auch um eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen parenteral annehmbaren Verdünnungs- oder Lösungsmittel handeln, beispielsweise eine Lösung in Polyethylenglykol.

[0112] Zur Herstellung von Suppositorienformulierungen kann man den Wirkstoff mit einem geeigneten nicht-reizenden Hilfsstoff, der bei gewöhnlichen Temperaturen fest ist, aber bei der Rektaltemperatur flüssig ist und daher im Rektum unter Freisetzung des Arzneistoffs schmilzt, vermischen. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Kakaobutter und Polyethylenglykole.

[0113] Topische Formulierungen, wie Cremes, Salben, Gele und wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen, sind im allgemeinen dadurch erhältlich, daß man einen Wirkstoff nach an sich gut bekannten und üblichen Verfahrensweisen mit einem herkömmlichen, topisch annehmbaren Trägerstoff oder Verdünnungsmittel formuliert.

[0114] Zusammensetzungen zur Verabreichung durch Insuflation können in Form eines feinteiligen Pulvers mit Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von beispielsweise 30 µm oder viel weniger, vorzugsweise 5 µm oder weniger und weiter bevorzugt zwischen 5 µm und 1 µm, vorliegen, wobei das Pulver selbst den Wirkstoff entweder für sich alleine oder mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern wie Lactose verdünnt enthält. Das Pulver zur Insuflation wird dann zur Verwendung mit einer Turboinhalationsvorrichtung, wie sie beispielsweise zur Insuflation des bekannten Mittels Natriumcromoglycat verwendet wird, zweckmäßigerweise in eine Kapsel mit beispielsweise 1 bis 50 mg Wirkstoff gefüllt.

[0115] Zusammensetzungen zur Verabreichung durch Inhalation können in Form eines herkömmlichen Druckaerosols zur Abgabe des Wirkstoffs entweder als Aerosol mit feinteiligem Feststoff oder flüssige Tröpfchen vorliegen. Es können herkömmliche Aerosoltreibmittel wie leichtflüchtige Fluorkohlenwasserstoffe oder Kohlenwasserstoffe verwendet werden, und die Aerosolvorrichtung wird zweckmäßigerweise so arrangiert, daß eine dosierte Wirkstoffmenge abgegeben wird.

[0116] Bezüglich weiterer Informationen zur Formulierung wird der Leser auf Kapitel 25.2 in Band 5 von Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, verwiesen.

[0117] Gegenstand der Erfindung ist daher gemäß einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei der Therapie. Außerdem wird eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei der Therapie bereitgestellt.

[0118] Ferner wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung als Arzneimittel bereitgestellt, und es wird auch eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon

zur Verwendung als Arzneimittel bereitgestellt.

[0119] Außerdem wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters wie des Menschen durch Therapie bereitgestellt. Es wird auch eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters wie des Menschen durch Therapie bereitgestellt.

[0120] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem anderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist. Es wird auch eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist, bereitgestellt. Insbesondere ist vorgesehen, daß die Inhibierung von Aurora-A-Kinase und/oder Aurora-B-Kinase vorteilhaft ist.

[0121] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem anderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom. Es wird auch eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom bereitgestellt.

[0122] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem anderen Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist. Bereitgestellt wird auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, wobei die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist. Insbesondere ist vorgesehen, daß die Inhibierung von Aurora-A-Kinase und/oder Aurora-B-Kinase vorteilhaft ist.

[0123] Gegenstand der Erfindung ist gemäß einem anderen Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder pharmazeutisch annehmbaren Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom. Es wird auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom bereitgestellt.

[0124] Gegenstand der Erfindung ist gemäß noch einem anderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist, leidet, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht. Ferner wird eine Verbindung der Formel (IA) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein pharmazeutisch annehmbarer Ester davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist, leidet, bereitgestellt, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht. Insbesondere ist vorgesehen, daß die Inhibierung von Aurora-A-Kinase und/oder Aurora-B-Kinase vorteilhaft ist.

[0125] Ferner wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer hyperproliferativen Erkrankung wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom leidet, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung

bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht. Bereitgestellt wird auch eine Verbindung der Formel (IA) zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer hyperproliferativen Erkrankung wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom leidet, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht.

[0126] Bereitgestellt wird auch ein Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist, leidet, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht. Bereitgestellt wird ferner ein Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer Erkrankung, bei der die Inhibierung einer oder mehrerer Aurora-Kinasen vorteilhaft ist, leidet, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht. Insbesondere ist vorgesehen, daß die Inhibierung von Aurora-A-Kinase und/oder Aurora-B-Kinase vorteilhaft sein kann.

[0127] Bereitgestellt wird außerdem ein Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer hyperproliferativen Erkrankung wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom leidet, bei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht. Ein anderer Aspekt stellt ein Verfahren zur Behandlung eines Menschen, der an einer hyperproliferativen Erkrankungen wie Krebs und insbesondere Colorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom leidet, bereit, bei dem man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon verabreicht.

[0128] Für die oben erwähnten therapeutischen Verwendungen variiert die verabreichte Dosis mit der eingesetzten Verbindung, dem Verabreichungsmodus, der gewünschten Behandlung, der indizierten Störung und dem Alter und Geschlecht des Tiers bzw. Patienten. Die Größe der Dosis wird daher gemäß gut bekannten medizinischen Prinzipien berechnet.

[0129] Bei der Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder Formel (IA) für therapeutische oder prophylaktische Zwecke wird die Verbindung im allgemeinen so verabreicht, daß die gegebenenfalls in Teildosen verabreichte Tagesdosis im Bereich von beispielsweise 0,05 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht liegt. Bei Verwendung einer parenteralen Route werden im allgemeinen niedrigere Dosen verabreicht. So wird beispielsweise für die intravenöse Verabreichung im allgemeinen eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,05 mg/kg bis 25 mg/kg Körpergewicht verwendet. Ganz analog wird zur Verabreichung durch Inhalation eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,05 mg/kg bis 25 mg/kg Körpergewicht verwendet.

[0130] Die oben definierte Behandlung kann als alleinige Therapie angewandt werden oder neben der erfindungsgemäßen Verbindung 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, Cytosin arabinosid 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 Taxoter); und Topoisomerase-Inhibitoren (beispielsweise Epipodophyllotoxine wie Etoposid und Teniposid, Amsacrin, Topotecan und Camptothecin);

(ii) Cytostatika wie Antiöstrogene (beispielsweise Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen, Droloxifen und Iodoxifen), 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 -Re-

duktase, 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 [Herceptin™] und der Anti-erbB1-Antikörper Cetuximab [C225]), Farnesyltransferaseinhibitoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und Serin/Threoninkinaseinhibitoren, beispielsweise Inhibitoren der EGF-Familie (EGF = Epidermal Growth Factor, beispielsweise EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren wie N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-7-methoxy-E-(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 beispielsweise Inhibitoren der Hepatozytenwachstumsfaktorfamilie;

(v) Antiangiogene Mittel, beispielsweise diejenigen, die die Wirkungen von VEGF (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) inhibieren (beispielsweise der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab [Avastin™], 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) Gentherapie-Ansätze, 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) Immuntherapie-Ansätze, einschließlich beispielsweise der ex-vivo- und in-vivo-Ansätze zur Erhöhung der Immunogenität von Patiententumorzellen, wie Transfektion mit Cytokinen, wie Interleukin 2, Interleukin 4 oder Granulocyten-Makrophagenkoloniestimulierendem Faktor, Ansätze zur Verringerung der T-Zellenenergie, Ansätze unter Verwendung von transfizierten Immunzellen, wie cytokintransfizierten dendritischen Zellen, Ansätze unter Verwendung von cytokintransfizierten Tumorzelllinien und Ansätze unter Verwendung von antiidiotypischen Antikörpern.

[0131] Außerdem kann eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem oder mehreren Zellzyklusinhibitoren verwendet werden, insbesondere mit Zellzyklusinhibitoren, die bub1, bubR1 oder CDK inhibieren. 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 Dosierungsbereich und die anderen pharmazeutischen Wirkstoffe in ihrem zugelassenen Dosierungsbereich verwendet.

[0132] Neben ihrer Verwendung in der therapeutischen Medizin eignet sich eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder Ester davon oder eine Verbindung der Formel (IA) oder ein Salz oder Ester davon auch zur Verwendung als pharmakologische Werkzeuge bei der Entwicklung und Standardisierung von in-vitro- und in-vivo-Testsystemen zur Untersuchung der Wirkungen von Inhibitoren der Zellzyklusaktivität in Labortieren, wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen, als Teil der Suche nach neuen Therapeutika.

[0133] Bei den obigen anderen Merkmalen hinsichtlich pharmazeutischer Zusammensetzungen, Verfahren, Methoden, Verwendungen und Arzneimittelherstellung gelten auch die hier beschriebenen alternativen und bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0134] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die Serin/Threonin-Kinaseaktivität der Aurora-Kinasen, insbesondere von Aurora-A und/oder Aurora-B, und inhibieren somit den Zellzyklus und die Zellproliferation. Diese Eigenschaften können beispielsweise anhand einer oder mehrerer der nachstehend aufgeführten Verfahrensweisen beurteilt werden.

(a) In-vitro-Aurora-A-Kinase-Inhibitionstest

[0135] In diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Serin/Threonin-Kinaseaktivität bestimmt. Für Aurora-A codierende DNA kann durch Gentotalsynthese oder durch Klonen erhalten

werden. Diese DNA kann dann in einem geeigneten Expressionssystem exprimiert werden, was Polypeptid mit Serin/Threonin-Kinaseaktivität ergibt. Im Fall von Aurora-A wurde die codierende Sequenz durch Polymerasekettenreaktion (PCR) aus cDNA isoliert und in die BamH1- und Not1-Restriktionsendonukleasestellen des Baculovirus-Expressionsvektors pFastBac HTc (GibcoBRL/Life technologies) einkloniert. Der 5'-PCR-Primer enthielt eine Erkennungssequenz für die Restriktionsendonuklease BamH1 in 5'-Stellung zur Aurora-A-Codierungssequenz. Dies ermöglichte die Insertion des Aurora-A-Gens im Leserahmen mit den 6 Histidinresten, dem Spacerbereich und der rTEV-Proteasespaltungsstelle, für die der pFastBac-HTc-Vektor codiert. Der 3'-PCR-Primer ersetzte das Aurora-A-Stopcodon durch eine zusätzliche Codierungssequenz gefolgt von einem Stopcodon und einer Erkennungssequenz für die Restriktionsendonuklease Not1. Diese zusätzliche Codierungssequenz (5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3') codierte für die Polypeptidsequenz YPYDVPDYAS. Diese Sequenz, die sich von Influenza-Hämagglutininprotein ableitet, wird häufig als Taggepitopsequenz verwendet, die mit spezifischen monoklonalen Antikörpern identifiziert werden kann. Der rekombinante pFastBac-Vektor codierte daher für ein Aurora-A-Protein mit N-terminalem 6-his-Tag und C-terminalem Influenza-Hämagglutinin-Epitoptag. Einzelheiten der Methoden zum Zusammensetzen von rekombinanten DNA-Molekülen sind Standardtexten zu entnehmen, beispielsweise Sambrook et al. 1989, *Molecular Cloning – A Laboratory Manual*, 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory Press, und Ausubel et al. 1999, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley und Sons Inc.

[0136] Die Produktion von rekombinantem Virus kann nach der Herstellervorschrift von GibcoBRL durchgeführt werden. Kurz gesagt wurde der das Aurora-A-Gen tragende pFastBac-1-Vektor in *E. coli* DH10Bac-Zellen mit dem Baculovirusgenom (Bacmid-DNA) transformiert, und durch ein Transpositionereignis in den Zellen wurde eine Region des pFastBac-Vektors mit Gentamycinresistenzgen und dem Aurora-A-Gen einschließlich des Baculoviruspolyhedrinpromotors direkt in die Bacmid-DNA transponiert. Durch Selektion auf Gentamycin, Kanamycin, Tetracyclin und X-gal sollten resultierende weiße Kolonien rekombinante Bacmid-DNA, die für Aurora-A codiert, enthalten. Aus einer kleinen Kultur von einigen weißen BH10Bac-Kolonien wurde Bacmid-DNA extrahiert und unter Verwendung von CellFECTIN-Reagens (GibcoBRL) nach den Anweisungen des Herstellers in *Spodoptera frugiperda* Sf21 Zellen transfiziert, die in TC100-Medium (GibcoBRL) mit 10% Serum herangezogen wurden. Viruspartikel wurden durch Sammeln des Zellkulturmediums 72 h nach der Transfektion geerntet. 0,5 ml Medium wurden zur Infektion von 100 ml SF21s-Suspensionskultur mit 1×10^7 Zellen/ml verwendet. Das Zellkulturmedium wurde 48 h nach Infektion geerntet, und der Virustiter wurde nach einer standardmäßigen Plaque-Assay-Methode bestimmt. Virusstammlösungen wurden zur Infektion von Sf9- und „High 5“-Zellen bei einer Infektionsmultiplizität (MOI) von 3 zur Gewährleistung der Expression von rekombinantem Aurora-A-Protein verwendet.

[0137] Für die großmaßstäbliche Expression von Aurora-A-Kinaseaktivität wurden Sf21-Insektenzellen bei 28°C in TC100-Medium mit 10% fötalem Kälberserum (Viralex) und 0,2% F68 Pluronic (Sigma) auf einem Wheaton-Rollgerüst bei 3 U/min herangezogen. Bei Erreichen einer Zelldichte von $1,2 \times 10^6$ Zellen ml⁻¹ wurden sie mit plaquereinem Aurora-A-rekombinantem Virus mit einer Infektionsmultiplizität von 1 multipliziert und 48 Stunden später geerntet. Alle nachfolgenden Reinigungsschritte wurden bei 4°C durchgeführt. Gefrorene Insektenzellenpellets mit insgesamt $2,0 \times 10^8$ Zellen wurden aufgetaut und mit Lysepuffer (25 mM HEPES (N-[2-Hydroxyethyl]piperazin-N'-[2-ethansulfonsäure]), pH 7,4 bei 4°C, 100 mM KCl, 25 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PMSF (Phenylmethylsulfonylfluorid), 2 mM 2-Mercaptoethanol, 2 mM Imidazol, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Pepstatin, 1 µg/ml Leupeptin) verdünnt, wobei 1,0 ml für 3×10^7 Zellen verwendet wurde. Die Lyse wurde auf einem Dounce-Homogenisator durchgeführt, wonach das Lysat 35 Minuten bei 41000 G zentrifugiert wurde. Der abgesaugte Überstand wurde auf eine Chromatographiesäule mit einem Durchmesser von 5 mm gepumpt, die 500 µl Ni NTA-Agarose (NTA = Nitrilotriessigsäure; Qiagen, Produkt-Nr. 30250), die in Lysepuffer äquilibriert worden war, enthielt. Nach Waschen der Säule mit 12 ml Lysepuffer gefolgt von 7 ml Waschpuffer (25 mM HEPES pH 7,4 bei 4°C, 100 mM KCl, 20 mM Imidazol, 2 mM 2-Mercaptoethanol) wurde ein Basislinienniveau der UV-Extinktion für das Elutionsmittel erreicht. Gebundenes Aurora-A-Protein wurde mit Elutionspuffer (25 mM HEPES, pH 7,4 bei 4°C, 100 mM KCl, 400 mM Imidazol, 2 mM 2-Mercaptoethanol) von der Säule eluiert. Es wurde eine Elutionsfraktion (2,5 ml) aufgefangen, die dem Peak der UV-Extinktion entsprach. Die aktive Aurora-A-Kinase enthaltende Elutionsfraktion wurde gegen Dialysepuffer (25 mM HEPES pH 7,4 bei 4°C, 45% Glycerin (v/v), 100 mM KCl, 0,25% Nonidet P40 (v/v), 1 mM Dithiothreitol) erschöpfend dialysiert.

[0138] Jede neue Charge von Aurora-A-Enzym wurde im Assay durch Verdünnen mit Enzymverdünnungsmittel (25 mM Tris-HCl pH 7,5, 12,5 mM KCl, 0,6 mM DTT) titriert. Für eine typische Charge wird Stammenzym 1:166 mit Enzymverdünnungsmittel verdünnt, und für jede Assayvertiefung werden 20 µl verdünntes Enzym verwendet. Testverbindungen (10 mM in Dimethylsulfoxid (DMSO)) wurden mit Wasser verdünnt und 10 µl verdünnte Verbindung wurden in Vertiefungen in den Assayplatten überführt. „Total“- und „Blind“-Kontrollvertiefungen enthielten 2,5% DMSO anstelle von Verbindung. In alle Vertiefungen außer den „Blind“-Vertiefungen wur-

den 20 Mikroliter frisch verdünntes Enzym gegeben. In die "Blind"-Vertiefungen wurden 20 Mikroliter Enzymverdünnungsmittel gegeben. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 Mikroliter Reaktionsmix (25 mM Tris-HCl, 78,4 mM KCl, 2,5 mM NaF, 0,6 mM Dithiothreitol, 6,25 mM MnCl₂, 6,25 mM ATP, 7,5 µM Peptidsubstrat [Biotin-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]) mit 0,2 µCi [³³P]ATP (Amersham Pharmacia, spezifische Aktivität ≥ 2500 Ci/mmol) zu allen Testvertiefungen gestartet. Die Platten wurden 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 µl 20% v/v Orthophosphorsäure zu allen Vertiefungen gestoppt. Das Peptidsubstrat wurde unter Verwendung eines Zellerntegeräts für Platten mit 96 Vertiefungen (TomTek) auf einer positiv geladenen Nitrozellulose-P30-Filtermatte (Whatman) eingefangen und dann mit einem Beta-Plate-Counter auf Einbau von ³³P analysiert. „Blind“-Kontrollwerte (kein Enzym) und „Total“-Kontrollwerte (keine Verbindung) wurden zur Bestimmung des Verdünnungsbereichs der Testverbindung, die eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität ergab, verwendet. Bei diesem Test ergaben die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen bei Konzentrationen von 1 nM bis 1000 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität, und insbesondere ergab die Verbindung 27 in Tabelle 2 bei einer Konzentration von 34 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität, die Verbindung 60 in Tabelle 3 bei einer Konzentration von 10 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität und die Verbindung 187 in Tabelle 5 bei einer Konzentration von 0,5 µM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität.

(b) In vitro-Aurora-B-Kinase-Inhibitionstest

[0139] In diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung der Serin/Threonin-Kinaseaktivität bestimmt. Für Aurora-B codierende DNA kann durch Gentotalsynthese oder durch Klonen erhalten werden. Diese DNA kann dann in einem geeigneten Expressionssystem exprimiert werden, was Polypeptid mit Serin/Threonin-Kinaseaktivität ergibt. Im Fall von Aurora-B wurde die codierende Sequenz durch Polymerasekettenreaktion (PCR) aus cDNA isoliert und in Analogie zu der oben für Aurora-A beschriebenen Verfahrensweise (d. h. zur direkten Expressierung eines Aurora-B-Proteins mit 6-Histidin-Tag) in das pFastBac-System inkloniert.

[0140] Für die großmaßstäbliche Expression von Aurora-B-Kinaseaktivität wurden Sf21-Insektenzellen bei 28°C in TC100-Medium mit 10% fötalem Kälberserum (Viralex) und 0,2% F68 Pluronic (Sigma) auf einem Wheaton-Rollgerüst bei 3 U/min herangezogen. Bei Erreichen einer Zelldichte von $1,2 \times 10^6$ Zellen ml⁻¹ wurden sie mit plaquereinem Aurora-B-rekombinantem Virus mit einer Infektionsmultiplizität von 1 infiziert und 48 Stunden später geerntet. Alle nachfolgenden Reinigungsschritte wurden bei 4°C durchgeführt. Gefrorene Insektenzellenpellets mit insgesamt $2,0 \times 10^8$ Zellen wurden aufgetaut und mit Lysepuffer (50 mM HEPES (N-[2-Hydroxyethyl]piperazin-N'-[2-ethansulfonsäure]), pH 7,5 bei 4°C, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PMSF (Phenylmethylsulfonylfluorid), 1 mM Dithiothreitol, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Pepstatin, 1 µg/ml Leupeptin) verdünnt, wobei 1,0 ml pro 2×10^7 Zellen verwendet wurde. Die Lyse wurde auf einem Beschallungshomogenisator durchgeführt, wonach das Lysat 35 Minuten bei 41.000 G zentrifugiert wurde. Der abgesaugte Überstand wurde auf eine Chromatographiesäule mit einem Durchmesser von 5 mm gepumpt, die 1,0 ml CM Sepharose Fast Flow (Amersham Pharmacia Biotech), das in Lysepuffer äquilibriert worden war, enthielt. Nach Waschen der Säule mit 12 ml Lysepuffer gefolgt von 7 ml Waschpuffer (50 mM HEPES pH 7,4 bei 4°C, 1 mM Dithiothreitol) wurde ein Basislinienniveau der UV-Extinktion für das Elutionsmittel erreicht. Gebundenes Aurora-B-Protein wurde unter Verwendung eines Elutionspuffergradienten (50 mM HEPES, pH 7,4 bei 4°C, 0,6 M NaCl, 1 mM Dithiothreitol, von 0% Elutionspuffer bis 100% Elutionspuffer über einen Zeitraum von 15 Minuten bei einer Durchflußrate von 0,5 ml/min) von der Säule eluiert. Es wurden Elutionsfraktionen (1,0 ml) aufgefangen, die dem Peak der UV-Extinktion entsprachen. Die Elutionsfraktionen wurden gegen Dialysepuffer (25 mM HEPES pH 7,4 bei 4°C, 45% Glycerin (v/v), 100 mM KCl, 0,05% (v/v) IGEPAL CA630 (Sigma Aldrich), 1 mM Dithiothreitol) erschöpfend dialysiert. Die dialysierten Fraktionen wurden auf Aurora-B-Kinaseaktivität untersucht.

[0141] Jede neue Charge von Aurora-B-Enzym wurde im Assay durch Verdünnen mit Enzymverdünnungsmittel (25 mM Tris-HCl pH 7,5, 12,5 mM KCl, 0,6 mM DTT) titriert. Für eine typische Charge wird Stammenzym 1:40 mit Enzymverdünnungsmittel verdünnt, und für jede Assayvertiefung werden 20 µl verdünntes Enzym verwendet. Testverbindungen (10 mM in Dimethylsulfoxid (DMSO)) wurden mit Wasser verdünnt, und 10 µl verdünnte Verbindung wurden in Vertiefungen in den Assayplatten überführt. „Total“- und „Blind“-Kontrollvertiefungen enthielten 2,5% DMSO anstelle von Verbindung. In alle Vertiefungen außer den „Blind“-Vertiefungen wurden 20 Mikroliter frisch verdünntes Enzym gegeben. In die „Blind“-Vertiefungen wurden 20 Mikroliter Enzymverdünnungsmittel gegeben. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 Mikroliter Reaktionsmix (25 mM Tris-HCl, 78,4 mM KCl, 2,5 mM NaF, 0,6 mM Dithiothreitol, 6,25 mM MnCl₂, 37,5 mM ATP, 25 µM Peptidsubstrat [Biotin-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]) mit 0,2 µCi [³³P]ATP (Amersham Pharmacia, spezifische Aktivität ≥ 2500 Ci/mmol) zu allen Testvertiefungen gestartet. Die Platten wurden 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 µl 20% v/v Orthophosphorsäure zu allen

Vertiefungen gestoppt. Das Peptidsubstrat wurde unter Verwendung eines Zellerntegeräts für Platten mit 96 Vertiefungen (TomTek) auf einer positiv geladenen Nitrozellulose-P30-Filtermatte (Whatman) eingefangen und dann mit einem Beta-Plate-Counter auf Einbau von ^{33}P analysiert. „Blind“-Kontrollwerte (kein Enzym) und „Total“-Kontrollwerte (keine Verbindung) wurden zur Bestimmung des Verdünnungsbereichs der Testverbindung, der eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität ergab, verwendet. Bei diesem Test ergaben die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen bei einer Konzentration von 1 nM bis 1000 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität, insbesondere ergab die Verbindung 27 in Tabelle 2 bei einer Konzentration von 5 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität, die Verbindung 60 in Tabelle 3 bei einer Konzentration von 8 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität und die Verbindung 187 in Tabelle 5 bei einer Konzentration von 9 μM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität.

(c) In vitro-Zellproliferationsassay

[0142] Dieser und andere Assays können zur Bestimmung der Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung des Wachstums von adhärennten Säugetierzelllinien, beispielsweise der humanen Tumorzelllinie SW620 (ATCC CCL-227), verwendet werden. In diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Inhibierung des Einbaus des Thymidinanalogons 5'-Brom-2'-desoxyuridin (BrdU) in zelluläre DNA bestimmt. SW620-Zellen oder andere adhärennte Zellen wurden typischerweise in gewebekulturbehandelten Platten mit 96 Vertiefungen (Costar) in einer Konzentration von 1×10^5 Zellen pro Vertiefung in L-15-Medium (GIBCO) plus 5% fötalem Kälberserum, 1% L-Glutamin (100 μl /Vertiefung) ausgesät und über Nacht adhärenieren gelassen. Am nächsten Tag wurden die Zellen mit Verbindung (verdünnt von 10 mM Stammlösung in DMSO mit L-15 (mit 5% FCS, 1% L-Glutamin) versetzt. Auf jeder Platte wurden auch unbehandelte Kontrollvertiefungen und Vertiefungen, die eine bekanntlich 100% Inhibierung des BrdU-Einbaus ergebende Verbindung enthielten, vorgesehen. Nach 48 Stunden in Gegenwart/Abwesenheit von Testverbindung wurde die Fähigkeit der Zellen zum Einbau von BrdU über einen Markierungszeitraum von 2 Stunden mit einem Cell Proliferation BrdU ELISA Kit von Boehringer (Roche) (Kat. Nr. 1 647 229) nach den Anweisungen des Herstellers bestimmt. Kurz gesagt wurden in jede Vertiefung 15 μl BrdU-Markierungsreagens (1:100 in Medium verdünnt – L-15, 5% FCS, 1% L-Glutamin) gegeben, wonach die Platte 2 Stunden in einen befeuchteten (+5% CO_2), auf 37°C temperierten Inkubator gestellt wurde. Nach 2 Stunden wurde das Markierungsreagens durch Dekantieren und Klopfen der Platte auf einem Papiertuch entfernt. Nach Zugabe von FixDenat-Lösung (50 μl pro Vertiefung) wurden die Platten unter Schütteln 45 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die FixDenat-Lösung wurde durch Dekantieren und Klopfen der umgedrehten Platte auf einem Papiertuch entfernt. Dann wurde die Platte einmal mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen und mit 100 μl /Vertiefung anti-BrdU-POD-Antikörperlösung (1:100 in Antikörperverdünnungspuffer verdünnt) versetzt. Dann wurde die Platte unter Schütteln 90 min bei Raumtemperatur inkubiert. Ungebundener anti-BrdU-POD-Antikörper wurde durch Dekantieren und viermaliges Waschen der Platte mit PBS entfernt, wonach trocken getupft wurde. Nach Zugabe von TMB-Substratlösung (100 μl /Vertiefung) wurde unter Schütteln ungefähr 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, bis eine Farbänderung zu erkennen war. Dann wurde die optische Dichte der Vertiefungen bei einer Wellenlänge von 690 nm unter Verwendung eines Titertek-Multiscan-Plattenlesegeräts bestimmt. Die Werte der mit Verbindung behandelten, unbehandelten und 100% Inhibierung aufweisenden Kontrollen wurden zur Bestimmung des Verdünnungsbereichs einer Testverbindung, der eine 50%ige Inhibierung des BrdU-Einbaus ergab, verwendet. Bei diesem Test sind die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen bei einer Konzentration von 1 nM bis 100 μM wirksam, und insbesondere ergab die Verbindung 27 in Tabelle 2 bei einer Konzentration von 10 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität, die Verbindung 60 in Tabelle 3 bei einer Konzentration von 1 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität und die Verbindung 187 in Tabelle 5 bei einer Konzentration von 1 μM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität.

(d) In vitro-Zellzyklusanalyseassay

[0143] In diesem Assay wird die Fähigkeit einer Testverbindung zur Arretierung von Zellen in spezifischen Phasen des Zellzyklus bestimmt. Bei diesem Assay könnten viele verschiedene Säugetierzelllinien verwendet werden, und hier werden als Beispiele SW620-Zellen eingeschlossen. SW620-Zellen wurden in einer Konzentration von 7×10^5 Zellen pro T25-Flasche (Costar) in 5 ml L-15 (5% FCS, 1% L-Glutamin) ausgesät. Die Flaschen wurden dann über Nacht in einem befeuchteten, auf 37°C temperierten Inkubator mit 5% CO_2 inkubiert. Am nächsten Tag wurden 5 μl L-15 (5% FCS, 1% L-Glutamin) mit der entsprechenden Konzentration an in DMSO gelöster Testverbindung in die Flasche gegeben. Es wurde auch eine Kontrollbehandlung ohne Verbindung vorgesehen (0,5% DMSO). Dann wurden die Zellen über einen festgelegten Zeitraum (24 Stunden) mit Verbindung inkubiert. Danach wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, wonach die Zellen mit 5 ml vorgewärmtem (37°C) sterilem PBSA gewaschen und dann durch kurzes Inkubieren mit Trypsin von der Flasche abgelöst und danach in 5 ml 1% Rinderserumalbumin (BSA, Sigma-Aldrich Co.) in sterilem PBSA resuspen-

dirt wurden. Dann wurden die Proben 10 min bei 2200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgesaugt, wobei 200 µl der PBS/BSA-Lösung verblieben. Das Pellet wurde durch 10maliges Pipettieren in diesen 200 µl Lösung resuspendiert, was eine einzige Zellsuspension ergab. Nach langsamer Zugabe von 1 ml eiskaltem 80%igem Ethanol zu jeder Zellsuspension wurden die Proben über Nacht oder bis zur Verwendung zur Anfärbung bei -20°C aufbewahrt. Die Zellen wurden durch Zentrifugation pelletiert, wonach das Ethanol abgesaugt wurde und die Pellets in 200 µl PBS mit 100 µg/ml RNase (Sigma Aldrich) und 10 µg/ml Propidiumiodid (Sigma Aldrich) resuspendiert wurden. Die Zellsuspensionen wurden 30 min bei 37°C inkubiert und mit weiteren 200 µl PBS versetzt, wonach die Proben im Dunkeln über Nacht bei 4°C aufbewahrt wurden.

[0144] Dann wurde jede Probe unter Verwendung einer 21-Gauge-Nadel 10mal in einer Spritze aufgezogen. Dann wurden die Proben in LPS-Röhrchen überführt, und es wurde der DNA-Gehalt pro Zelle mittels fluoreszenzaktivierter Zellsortierung (FACS) unter Verwendung eines FACScan-Durchflußcytometers (Becton Dickinson) analysiert. Typischerweise wurden 30000 Ereignisse gezählt und unter Verwendung von CellQuest v1.1 Software (Verity Software) aufgezeichnet. Die Zellzyklusverteilung der Population wurde unter Verwendung von Modfit-Software (Verity Software) berechnet und als Prozentanteil von Zellen mit 2N-(G0/G1-), 2N-4N-(S-Phasen-) und 4N-(G2/M-)-DNA-Gehalt ausgedrückt.

[0145] Bei diesem Test sind die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen bei 1 nM bis 10 µM wirksam, und insbesondere gab die Verbindung 27 in Tabelle 2 bei einer Konzentration von 7 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität, die Verbindung 60 in Tabelle 3 bei einer Konzentration von 3 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität und die Verbindung 187 in Tabelle 5 bei einer Konzentration von 21 nM eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität.

[0146] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele erläutert, wobei gegebenenfalls dem Fachmann bekannte Standardtechniken und an die in diesen Beispielen beschriebenen Techniken angelehnte Techniken zur Anwendung gelangen können und, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) Eindampfungen am Rotationsverdampfer im Vakuum durchgeführt wurden und die Aufarbeitung nach Abfiltrieren von restlichen Feststoffen wie Trockenmitteln erfolgte;
- (ii) bei Umgebungstemperatur, in der Regel im Bereich von $18-25^{\circ}\text{C}$, und an der Luft gearbeitet wurde, sofern nicht anders vermerkt oder sofern der Fachmann nicht ansonsten unter Inertgasatmosphäre, wie Argonatmosphäre, arbeiten würde;
- (iii) Säulenchromatographie (nach der Flash-Methode) und Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie (MPLC) an Merck Kieselgel (Art. 9385) durchgeführt wurde;
- (iv) Ausbeuten lediglich zur Erläuterung angegeben sind und nicht unbedingt das erzielbare Maximum darstellen;
- (v) die Strukturen der Endprodukte der Formel (I) im allgemeinen durch kernmagnetische Resonanz (NMR; im allgemeinen Protonen-NMR) und Massenspektrometrie bestätigt wurden; chemische Verschiebungen bei der Protonen-NMR in deuteriertem Dimethylsulfoxid ($\text{DMSO } d_6$) (sofern nicht anders vermerkt) auf der Delta-Skala (ppm Tieffeldverschiebung gegenüber Tetramethylsilan) unter Verwendung eines der folgenden vier Instrumente gemessen wurden:
 - Spektrometer der Bauart Gemini 2000 von Varian bei einer Feldstärke von 300 MHz
 - Spektrometer der Bauart DPX300 von Bruker bei einer Feldstärke von 300 MHz
 - Spektrometer der Bauart EX 400 von JEOL bei einer Feldstärke von 400 MHz
 - Spektrometer der Bauart Avance 500 von Bruker bei einer Feldstärke von 500 MHz.

[0147] Die Signalmultiplizitäten sind folgendermaßen angegeben: s: Singulett; d: Doublett; dd: Doublett von Doubletts; t: Triplett; q: Quartett; qu: Quintett; m: Multiplätt; brs: breites Singulett.

- (vi) Robotersynthese unter Verwendung eines Roboters der Bauart Zymate XP mit Lösungszugaben über eine Zymate Master Laboratory Station und Rühren über eine Stem RS5000 Reacto-Station bei 25°C durchgeführt wurde;
- (vii) die Aufarbeitung und Reinigung von Reaktionsmischungen aus der Robotersynthese folgendermaßen durchgeführt wurde: Eindampfungen wurden im Vakuum auf einem Gerät der Bauart Genevac HT 4 durchgeführt; Säulenchromatographie wurde entweder unter Verwendung eines Anachem-Sympur-MPLC-Systems an Kieselgel unter Verwendung von mit Merck-Siliziumdioxid ($60\ \mu\text{m}$, 25 g) gefüllten Säule mit einem Durchmesser von 27 mm durchgeführt; die Strukturen der Endprodukte wurden mittels LCMS auf einem 2890/ZMD-Mikromass-System von Waters unter Verwendung der folgenden Parameter bestätigt und sind als Retentionszeit (RT) in Minuten angegeben:

Säule: Waters Symmetry C18 3,5 µm
4,6 × 50 mm
 Lösungsmittel A: H₂O
 Lösungsmittel B: CH₃CN
 Lösungsmittel C: Methanol + 5% HCOOH
 Durchflußrate: 2,5 ml/min
 Laufzeit: 5 Minuten mit einem 4,5-Minuten-
Gradienten von 0–100% C
 Wellenlänge: 254 nm, Bandbreite 10 nm
 Massendetektor: ZMD Micromass
 Injektionsvolumen: 0,005 ml

(viii) Die analytische LCMS für nicht durch Robotersynthese hergestellte Verbindung auf einem Waters-Alliance-HT-System unter Verwendung der folgenden Parameter durchgeführt wurde und als Retentionszeit (RT) in Minuten angegeben werden:

Säule: 2,0 mm × 5 cm Phenomenex Max-RP 80A
 Lösungsmittel A: Wasser
 Lösungsmittel B: Acetonitril
 Lösungsmittel C: Methanol/1% Ameisensäure oder
Wasser/1% Ameisensäure
 Durchflußrate: 1,1 ml/min
 Laufzeit: 5 Minuten mit einem 4,5-Minuten-
Gradienten von 0–95% B + konstante
5% Lösungsmittel C
 Wellenlänge: 254 nm, Bandbreite 10 nm
 Injektionsvolumen: 0,005 ml
 Massendetektor: Micromass ZMD

(ix) Präparative Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) entweder auf einem präparativen LCMS-Instrument von Waters unter Messung der Retentionszeit (RT) in Minuten:

Säule: β-basisches Hypercil (21 × 100 mm)
5 µm
 Lösungsmittel A: Wasser/0,1% Ammoniumcarbonat
 Lösungsmittel B: Acetonitril
 Durchflußrate: 25 ml/min
 Laufzeit: 10 Minuten mit einem 7,5-Minuten-
Gradienten von 0–100% B
 Wellenlänge: 254 nm, Bandbreite 10 nm
 Injektionsvolumen: 1–1,5 ml
 Massendetektor: Micromass ZMD

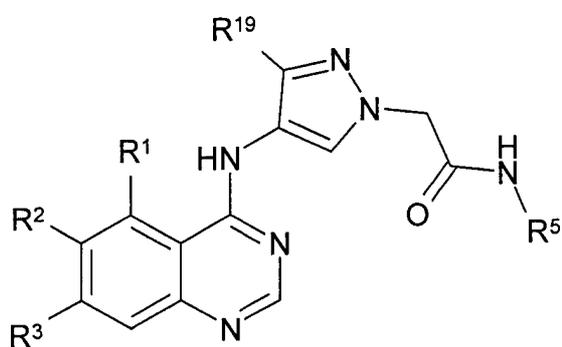
– einem präparativen HPLC-Instrument von Gilson unter Messung der Retentionszeit (RT) in Minuten:

Säule: 21 mm × 15 cm Phenomenex Luna2 C 18
Lösungsmittel A: Wasser + 0,2% Trifluoressigsäure
Lösungsmittel B: Acetonitril + 0,2%
Trifluoressigsäure
Durchflußrate: 21 ml/min
Laufzeit: 20 Minuten mit verschiedenen 10-
Minuten-Gradienten von 5–100% B
Wellenlänge: 254 nm, Bandbreite 10 nm
Injektionsvolumen: 0,1–4,0 ml

durchgeführt wurde;

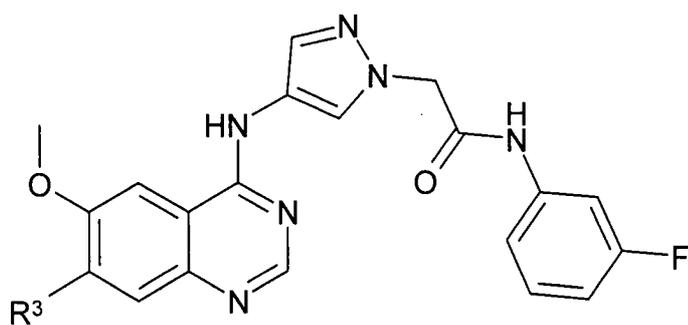
(x) Zwischenprodukte nicht generell vollständig durchcharakterisiert wurden und die Reinheit durch Analyse mittels Dünnschichtchromatographie (DC), HPLC, Infrarot (IR), MS oder NMR abgeschätzt wurde.

Tabelle 1



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ¹⁹
1	H	OMe	3-Chlorpropoxy	3-Fluorphenyl	H
2	H	H	3-Chlorpropoxy	2,3-Difluorphenyl	H
3	H	OMe	3-Chlorpropoxy	2,3-Difluorphenyl	H
4	H	H	3-Chlorpropoxy	3-Fluorphenyl	H
5	H	H	2-Chlorethoxy	2,3-Difluorphenyl	H
6	H	OMe	2-Chlorethoxy	2,3-Difluorphenyl	H
7	H	H	2,2-Dimethoxyethoxy	2,3-Difluorphenyl	H
8	H	OMe	3-Chlorpropoxy	3-Fluorphenyl	Carboxamid
9	H	H	3-Chlorpropoxy	3-Fluorphenyl	Carbonsäureethylester
10	H	H	3-Chlorpropoxy	3-Fluorphenyl	Acetylamino
11	H	H	H	2,3-Difluorphenyl	H
12	Isopropoxy	H	3-Chlorpropoxy	2,3-Difluorphenyl	H
13	OMe	H	3-Chlorpropoxy	2,3-Difluorphenyl	H
14	H	F	3-Chlorpropoxy	2,3-Difluorphenyl	H
15	H	F	3-Chlorpropoxy	3-Fluorphenyl	H

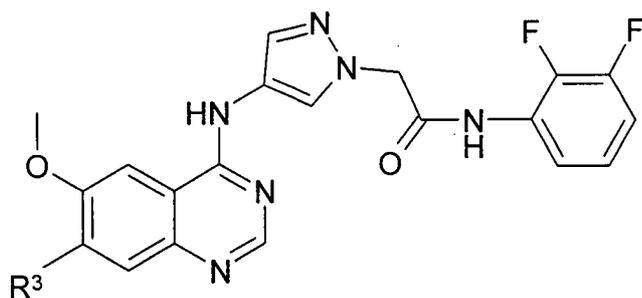
Tabelle 2



Verbindung	R ³
16	3-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
17	3-[(2-Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy
18	3-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy
19	3-Piperidin-1-ylpropoxy
20	3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy
21	3-(Diethylamino)propoxy
22	3-Piperazin-1-ylpropoxy

23	3-[(2-Hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy
24	3-(Cyclopropylamino)propoxy
25	3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy
26	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy
27	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
28	3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy
29	3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
30	3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy
31	3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
32	3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy
33	3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
34	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy
35	3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy
36	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
37	3-[Methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy
38	3-[Allyl(methyl)amino]propoxy
39	3-[Isobutyl(methyl)amino]propoxy
40	3-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy
41	3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy
42	3-[Methyl(propyl)amino]propoxy
43	3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy
44	3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy
45	3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy
46	3-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy
47	3-[(2-Hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy
48	3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
49	3-[(2-Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy
50	3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
51	3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
52	3-[(Cyclobutylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
53	3-[(2-Hydroxyethyl)(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy
54	3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
55	3-[(2,2-Dimethylpropyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
56	3-[(2-Hydroxyethyl)(3,3,3-trifluoropropyl)amino]propoxy
57	3-Azetidin-1-ylpropoxy
58	Methoxy
59	Hydroxy

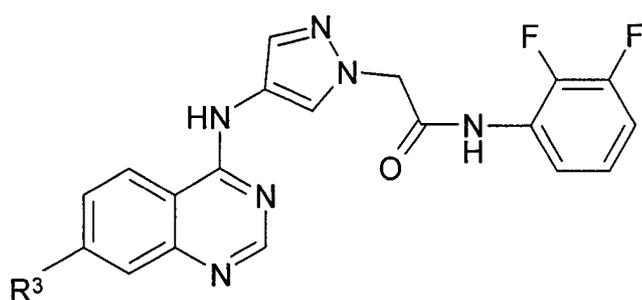
Tabelle 3



Verbindung	R ³
60	3-[(2-Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy
61	3-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
62	3-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy
63	3-(Dimethylamino)propoxy
64	3-Piperidin-1-ylpropoxy
65	3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy
66	3-Piperazin-1-ylpropoxy
67	3-[(2-Hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy
68	3-(Cyclopropylamino)propoxy
69	3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy
70	3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propoxy
71	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
72	3-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy
73	3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
74	3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy
75	3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
76	3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy
77	3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
78	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy
79	3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy
80	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
81	3-[Methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy
82	3-[Isobutyl(methyl)amino]propoxy
83	3-(3-Hydroxypiperidin-1-yl)propoxy
84	3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy
85	3-[Methyl(propyl)amino]propoxy
86	3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy
87	3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy
88	3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy
89	3-(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy
90	3-[(2-Hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy
91	3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
92	3-[(2-Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy

93	3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
94	3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
95	3-[(Cyclobutylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
96	3-[(2-Hydroxyethyl)(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy
97	3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
98	3-[(2,2-Dimethylpropyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
99	3-[(2-Hydroxyethyl)(3,3,3-trifluoropropyl)amino]propoxy
100	2-[(2R)-(2-Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy
101	2-{4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl}ethoxy
102	2-[2-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy
103	2-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy
104	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy
105	2-[(trans-4-Hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy
106	2-[3-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy
107	2-[[1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy
108	2-[4-(3-Hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy
109	2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy
110	2-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy
111	2-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy
112	2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy
113	2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy
114	2-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy
115	2-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy
116	2-[(2R)-2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy
117	2-[(2S)-2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy

Tabelle 4

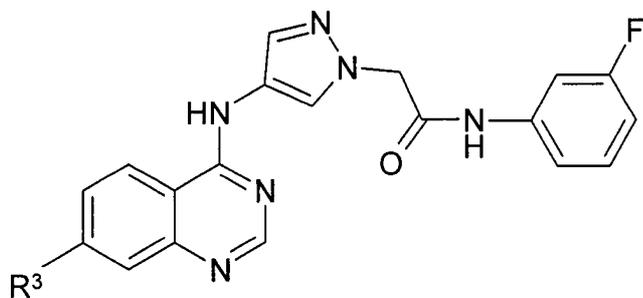


Verbindung	R ³
118	3-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy
119	3-[(2-Hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy
120	3-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
121	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
122	3-[(2-Hydroxyethyl)(cyclopentyl)amino]propoxy
123	3-[(2-Hydroxyethyl)(ethyl)amino]propoxy

124	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy
125	3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy
126	3-[(3-Hydroxy-1,1 dimethylpropyl)amino]propoxy
127	3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
128	3-Morpholin-4-ylpropoxy
129	3-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy
130	3-[(3-Hydroxypropyl)amino]propoxy
131	3-[(3-Hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy
132	3-(Ethyl(3-hydroxypropyl)amino]propoxy
133	3-[4-(2-Hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy
134	3-(Propylamino)propoxy
135	3-Piperazin-1-ylpropoxy
136	3-[Glycoloyl(propyl)amino]propoxy
137	3-(4-Glycoloylpiperazin-1-yl)propoxy
138	3-{{trans-2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl}amino}propoxy
139	3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(Hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy
140	3-{{(2R)-2-Hydroxypropyl}amino}propoxy
141	3-{{(1S)-2-Hydroxy-1-methylethyl}amino}propoxy
142	3-[(2-Hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy
143	3-[(2,3-Dihydroxypropyl)amino]propoxy
144	3-{{2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl}amino}propoxy
145	3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy
146	3-[(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy
147	3-(Allylamino)propoxy
148	3-{{1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl}amino}propoxy
149	3-{{(5-Methylisoxazol-3-yl)methyl}amino}propoxy
150	3-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy
151	3-[(3S)-3-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
152	3-Hydroxypropoxy
153	3-Aminopropoxy
154	3-[(2S,4R)-4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
155	2-[(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy
156	2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy
157	2-(Cyclopropylamino)ethoxy
158	2-(Cyclobutylamino)ethoxy
159	2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy
160	2-(Cyclopentylamino)ethoxy
161	2-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy
162	2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy
163	2-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy
164	2-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy
165	2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy
166	2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy
167	2-[Cyclopentyl(glycoloyl)amino]ethoxy
168	2-[(3S)-3-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy

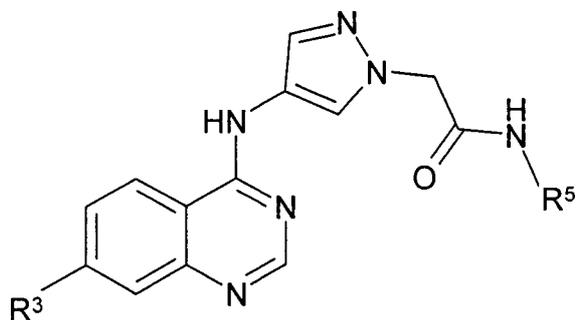
169	2-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy
170	2-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy
171	2-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy
172	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy
173	2-[(2-Hydroxyethyl)amino]ethoxy
174	2-[[trans-2-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy
175	3-[(2-Hydroxyethyl)amino]propoxy
176	3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy
177	Methoxy
178	3-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]propoxy
179	3-[(2R)-2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
180	3-[(2S)-2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
181	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy
182	3-[(3S)-3-(Hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy
183	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy
184	3-[(3S)-3-(Hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy
185	3-(Glycolylamino)propoxy

Tabelle 5



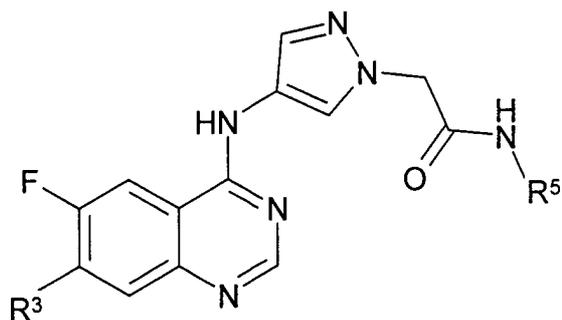
Verbindung	R ³
186	3-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy
187	3-[(2-Hydroxyethyl)(ethyl)amino]propoxy
188	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
189	3-[4-(Hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy
190	3-[(3-Hydroxy-1,1 dimethylpropyl)amino]propoxy
191	3-[2-(2-Hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy
192	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy
193	3-[(2-Hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy
194	3-Morpholin-4-ylpropoxy
195	(2S)Pyrrolidin-2-ylmethoxy
196	[(2S)-1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy
197	[(2S)-1-Glycolylpyrrolidin-2-yl]methoxy
198	(Pyrrolidin-3-yl)methoxy
199	[1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy
200	(1-Glycolylpyrrolidin-3-yl)methoxy
201	3-[(2-Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy
202	Hydroxy

Tabelle 6



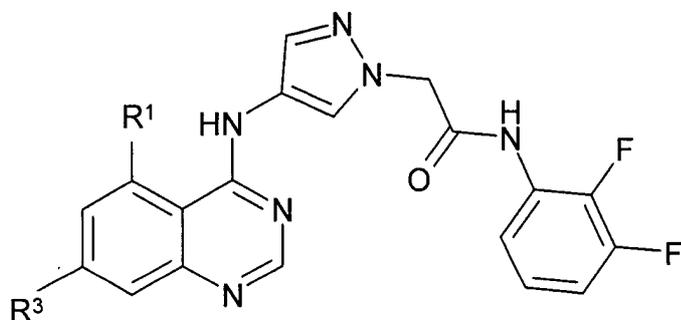
Verbindung	R ³	R ⁵
203	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	2-Fluorphenyl
204	3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy	2-Fluorphenyl
205	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	Phenyl
206	3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy	Phenyl
207	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	2,6-Difluorphenyl

Tabelle 7



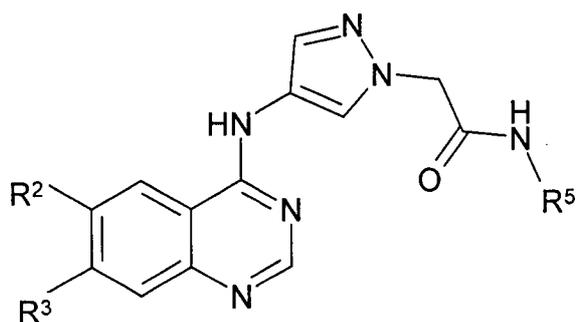
Verbindung	R ³	R ⁵
208	3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy	3-Fluorphenyl
209	3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy	2,3-Difluorphenyl
210	3-[(2-Hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy	2,3-Difluorphenyl
211	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	2,3-Difluorphenyl
212	3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy	2,3-Difluorphenyl

Tabelle 8



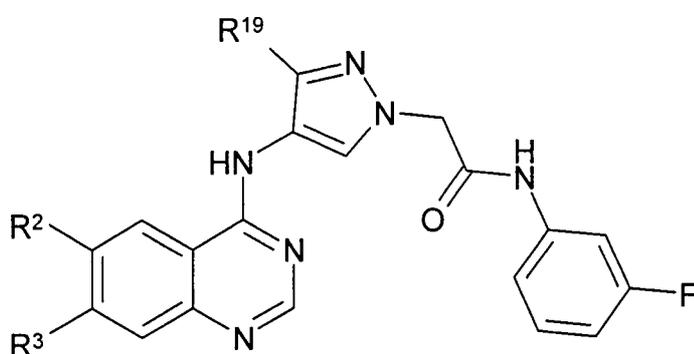
Verbindung	R ¹	R ³
213	Isopropoxy	3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy
214	Isopropoxy	3-[(2R)-2-(2-hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
215	Isopropoxy	3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy
216	Isopropoxy	3-Piperazin-1-ylpropoxy
217	Isopropoxy	3-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]
218	Isopropoxy	(2-Hydroxyethyl)amino]propoxy
219	Isopropoxy	3-(4-Glycoloylpiperazin-1-yl)propoxy
220	OMe	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy
221	OMe	OMe
222	OH	OMe
223	(2R)-Pyrrolidin-2-ylmethoxy	OMe
224	[(2R)-1-Glycoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy	OMe
225	[(2R)-1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}	OMe
226	[(2R)-1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy	OMe
227	OMe	H
228	F	H

Tabelle 9



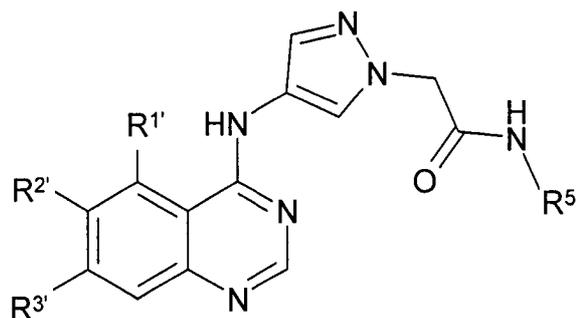
Verbindung	R ²	R ³	R ⁵
229	3-Morpholin-4-ylpropoxy	OMe	3-Fluorphenyl
230	(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)oxy	OMe	3-Fluorphenyl
231	2-Morpholin-4-ylethoxy	OMe	3-Fluorphenyl
232	2-Methoxyethoxy	2-Methoxyethoxy	2,3-Difluorphenyl
233	OH	OMe	3-Fluorphenyl
234	Benzoat	(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy	2,3-Difluorphenyl
235	OH	(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy	2,3-Difluorphenyl

Tabelle 10

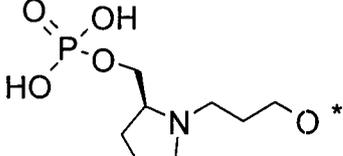
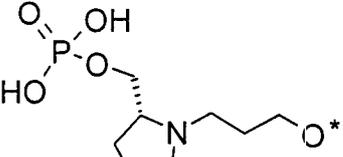
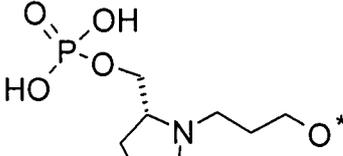
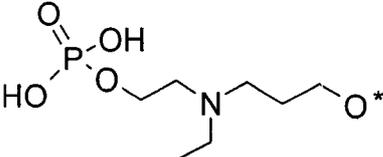
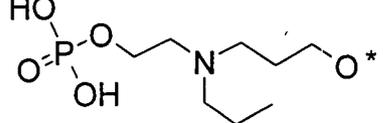
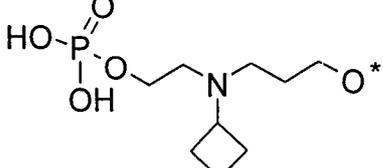
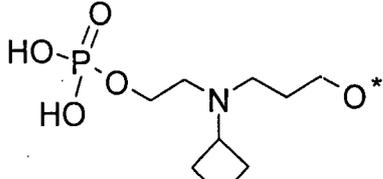
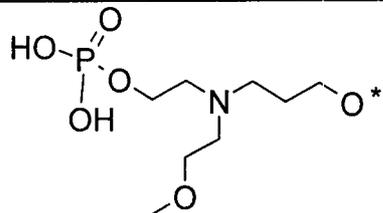
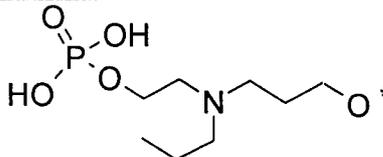


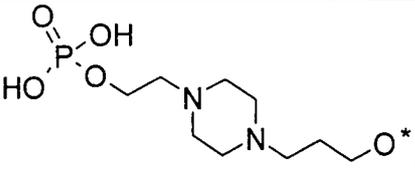
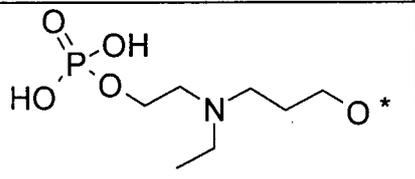
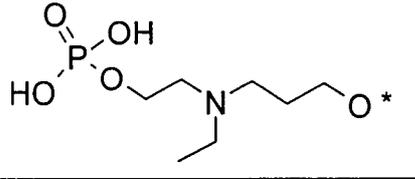
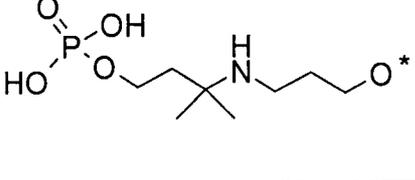
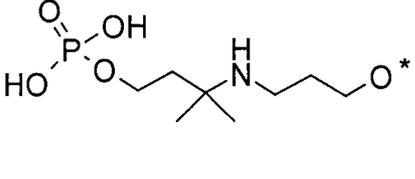
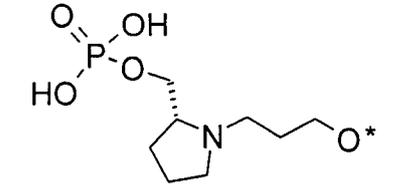
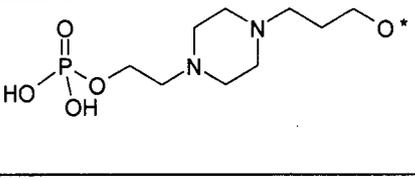
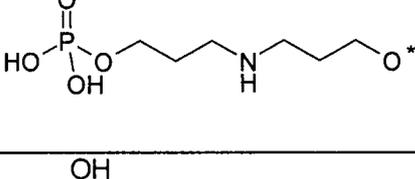
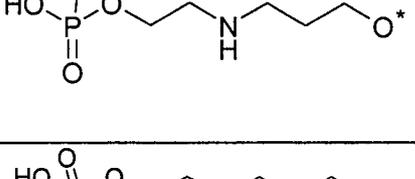
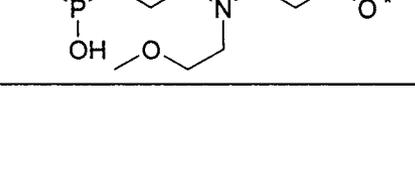
Verbindung	R ²	R ³	R ¹⁹
236	OMe	3-[(2-Hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy	Carboxamid
237	OMe	3-[(2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	Carboxamid
238	H	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	Acetylamino
239	H	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	Carbonsäureethyl-ester
240	H	3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy	Carbonsäure

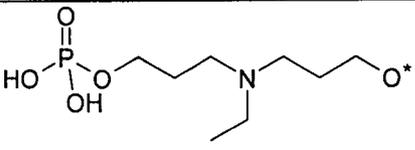
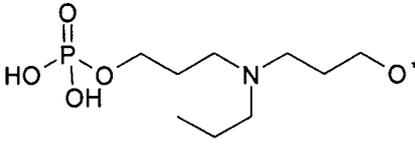
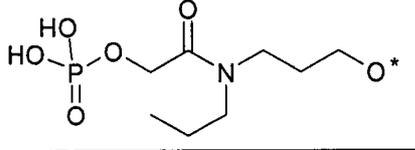
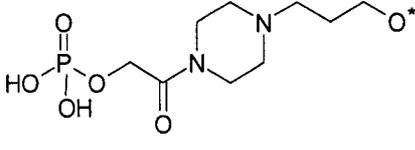
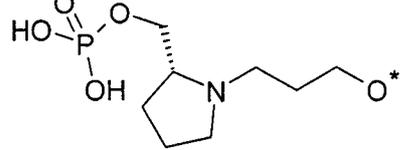
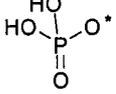
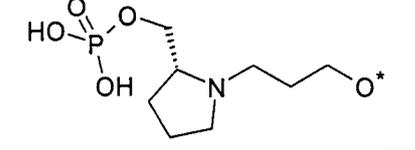
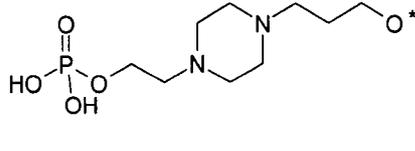
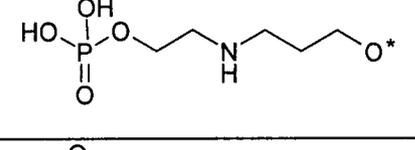
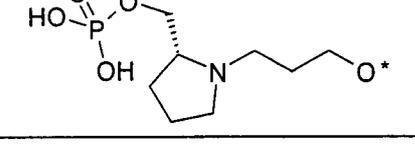
Tabelle 11

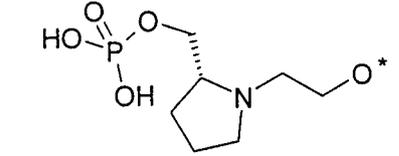
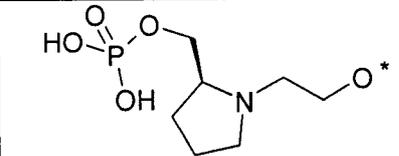
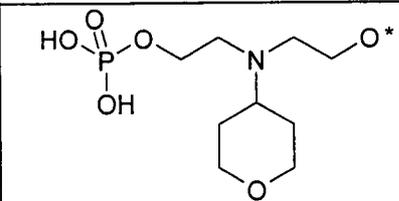
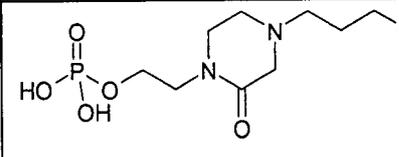
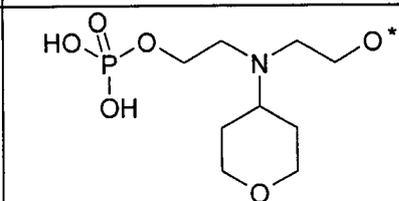


Verbindung	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'} (* ist der Verknüpfungspunkt)	R ⁵
241	H	OMe		2,3-Difluorphenyl
242	H	OMe		2,3-Difluorphenyl
243	H	OMe		3-Fluorphenyl
244	H	OMe		3-Fluorphenyl
245	H	OMe		3-Fluorphenyl
246	H	OMe		2,3-Difluorphenyl

247	H	H		2,3-Difluorophenyl
248	H	H		2,3-Difluorophenyl
249	H	OMe		2,3-Difluorophenyl
250	H	OMe		2,3-Difluorophenyl
251	H	H		2,3-Difluorophenyl
252	H	OMe		2,3-Difluorophenyl
253	H	OMe		3-Fluorophenyl
254	H	OMe		3-Fluorophenyl
255	H	H		3-Fluorophenyl

256	H	H		2,3-Difluorophenyl
257	H	H		3-Fluorophenyl
258	H	H		2,3-Difluorophenyl
259	H	H		3-Fluorophenyl
260	H	H		2,3-Difluorophenyl
261	H	H		3-Fluorophenyl
262	H	H		3-Fluorophenyl
263	H	H		2,3-Difluorophenyl
264	H	H		2,3-Difluorophenyl
265	H	H		3-Fluorophenyl

266	H	H		2,3-Difluorophenyl
267	H	H		2,3-Difluorophenyl
268	H	H		2,3-Difluorophenyl
269	H	H		2,3-Difluorophenyl
270	H	F		2,3-Difluorophenyl
271	H		(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy	2,3-Difluorophenyl
272	isopropoxy	H		2,3-Difluorophenyl
273	isopropoxy	H		2,3-Difluorophenyl
274	isopropoxy	H		2,3-Difluorophenyl
275	OMe	H		2,3-Difluorophenyl

276	H	OMe		2,3-Difluorophenyl
277	H	OMe		2,3-Difluorophenyl
278	H	OMe		2,3-Difluorophenyl
279	H	H		2,3-Difluorophenyl
280	H	H		2,3-Difluorophenyl

Beispiel 1 – Herstellung von Verbindung 1 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0148] Eine Suspension von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (234 mg, 1 mmol) und 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin (287 mg, 1 mmol) in 10 Dimethylacetamid (5 ml) wurde mit einer Lösung von 4.0 N Salzsäure in Dioxan (250 µl) versetzt, wonach die Reaktionsmischung unter Argon 0,5 Stunden auf 90°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Dichlormethan (16 15 ml) verdünnt, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, was Verbindung 1 in Tabelle 1 (495 mg, 95% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 2,32 (m, 2H).

MS (+ve ESI): 485,1, 487,2 (M+H)⁺

[0149] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine Mischung von (4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl) Essigsäure (684 mg, 4,00 mmol), 3-Fluoranilin (500 mg, 45 mmol) und Pyridin (1,26 g, 16 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Argon bei 0°C mit einer Lösung von Phosphoroxidchlorid (668 mg, 4,40 mmol) in Tetrahydrofuran (4 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 1 Stunde gerührt und dann mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) versetzt. Dann wurde die Mischung mit Wasser weiter verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde gewonnen, getrocknet und zu einem Öl aufkonzentriert, das mit Diethylether:Petrolether (1:1) trituriert wurde, was N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (695 mg, 65% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,93 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,17 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 265,2 (M+H)⁺.

b) Eine Lösung von N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (634 mg, 2,40 mmol) und Platinoxid (126 mg) in Ethanol:Essigsäureethylester (1:4, 50 ml) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (80 psi) 3

Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie gereinigt. Durch Elution mit Dichlormethan:Methanol (9:1 bis 8:2) gefolgt von Dichlormethan:methanolischem Ammoniak (3 N) (9:1) wurde ein Öl erhalten, das mit Diethylether trituriert wurde, was 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (350 mg, 62% Ausbeute) ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7,57 (d, 1H), 7,35 (q, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,82 (br s, 2H)

MS (+ve ESI): 235,3 (M+H)⁺.

[0150] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin wurde folgendermaßen erhalten:

a) Palladium auf Kohle (3,3 g einer 10%igen Mischung) wurde zu einer Lösung von 7-(Benzyloxy)-6-methoxychinazolin-4-(3H)-on (20 g, 71 mmol) (hergestellt gemäß J. Med. Chem. 1999, 42, 5369–5389) gegeben in dem Dimethylformamid (530 ml) suspendiert. Dann wurde über einen Zeitraum von 1,25 Stunden portionsweise Ammoniumformiat (45 g, 710 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde noch 0,5 Stunden gerührt, wonach der Katalysator abfiltriert wurde. Durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde 7-Hydroxy-6-methoxychinazolin-4-(3H)-on (8,65 g, 64% Ausbeute) erhalten:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7,91 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

b) Eine Mischung von 7-Hydroxy-6-methoxychinazolin-4-(3H)-on (8,0 g, 41,6 mmol), Pyridin (7,5 ml) und Essigsäureanhydrid (63 ml) wurde 4,5 Stunden auf 100°C erhitzt und 18 Stunden auf Umgebungstemperatur abkühlen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung in Eis/Wasser (400 ml) gegossen, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde. Gemäß Analyse war die Hydrolyse der Acetatgruppe in der 4-Position des Chinazolins unvollständig. Daher wurde die Mischung über einen Zeitraum von 15 Minuten bei 90°C mit Wasser (150 ml) und Pyridin (0,5 ml) behandelt. Nach Abkühlen des Ansatzes wurde der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, was 7-(Acetoxy)-6-methoxychinazolin-4-(3H)-on (7,4 g, 76% Ausbeute) ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

c) Eine Lösung von 7-(Acetoxy)-6-methoxychinazolin-4-(3H)-on (2,0 g, 8,5 mmol) in Thionylchlorid (32 ml) wurde mit Dimethylformamid (0,5 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Thionylchlorid im Vakuum abgezogen und zweimal mit Toluol azeotropiert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (15 ml) verdünnt und mit einer Lösung von 10% Ammoniak in Methanol (80 ml) versetzt, wonach die Mischung 10 Minuten auf 80°C erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel fast bis zur vollständigen Trockne abgedampft, Wasser zugegeben und der pH-Wert mit verdünnter Salzsäure auf 7 eingestellt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und 18 Stunden bei 35°C im Vakuum getrocknet, was 4-Chlor-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (1,65 g, 92% Ausbeute) ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8,81 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

d) Eine Suspension von 4-Chlor-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (1,65 g, 7,8 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde unter Argon mit Triphenylphosphin (2,6 g, 10,1 mmol) und 3-Chlorpropanol (0,69 ml, 8,2 mmol) versetzt. Der Kolben wurde in ein auf 20°C temperiertes Wasserbad gestellt und über einen Zeitraum von einigen Minuten portionsweise mit Di-tert.-butylazodicarboxylat (2,30 g, 10,1 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung aufkonzentriert und die Lösung direkt auf eine Siliziumdioxid-Chromatographiesäule gegeben. Durch Elution mit Essigsäureethylester/Petrolether (3:7), wurde 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin (2,0 g, 91% Ausbeute) erhalten:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8,90 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,31 (m, 2H).

Beispiel 2 – Herstellung von Verbindung 2 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0151] Eine Mischung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (554 mg, 1,40 mmol), Triphenylphosphin (917 mg, 3,5 mmol) und 3-Chlor-1-propanol (172 mg, 1,82 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und Tetrahydrofuran (25 ml) wurde unter Argon bei Umgebungstemperatur langsam mit Di-tert.-butylazodicarboxylat (805 mg, 3,50 mmol) in Dichlormethan (5 ml) versetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und im Vakuum aufkonzentriert. Das verbleibende Öl wurde in Dichlormethan gelöst und mit 4,0 N Salzsäure in Dioxan (2 ml) versetzt. Nach Zugabe von Diethylether (10 ml) wurde der erhaltene Niederschlag abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wurde in Dichlormethan gelöst und mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 15 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Phasen getrocknet und aufkonzentriert wurden, was Verbindung 2 in Tabelle 1 (400 mg, 60% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,30 (t, 2H).
MS (+ve ESI): 473 (M+H)⁺.

[0152] Das als Ausgangsstoff verwendete N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid wurde folgendermaßen erhalten:

a) 2-Amino-4-fluorbenzoesäure (7,75 g, 50 mmol) wurde in Formamid (50 ml) 8 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) zur Reaktionsmischung wurde der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet (50°C, 0,1 mm Hg), was 7-Fluorchinazolin-4-(3H)-on (7,3 g, 89% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,21 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H).

b) Benzylalkohol (200 ml, 1,94 mol) wurde unter Argon mit Natrium (10,3 g, 0,45 mol) versetzt, wonach die Mischung 4 Stunden auf 120°C erhitzt wurde. Nach Zugabe von 7-Fluorchinazolin-4-(3H)-on (15 g, 90 mmol) wurde der Ansatz 18 Stunden auf 120°C erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt und in Wasser (800 ml) gegossen, wonach der pH-Wert mit Salzsäure (2 N, 150 ml) auf 4 eingestellt wurde. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser, Pentan und Diethylether gewaschen, was 7-(Benzyloxy)chinazolin-4-(3H)-on (22,3 g, 98% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

c) Eine Suspension von 7-(Benzyloxy)chinazolin-4-(3H)-on (5,04 g, 20 mmol) in Thionylchlorid (50 ml) wurde mit Dimethylformamid (0,5 ml) versetzt, wonach die Mischung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt wurde. Nach Abziehen des Thionylchlorids im Vakuum wurde das verbleibende Öl in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Diese Lösung wurde langsam zu wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) gegeben, wonach die organische Phase gewonnen wurde. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet und aufkonzentriert wurden, was 7-(Benzyloxy)-4-chlorchinazolin (4,68 g, 86,5% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 9,15 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 5,32 (s, 2H).

d) Eine Lösung von 7-(Benzyloxy)-4-chlorchinazolin (541 mg, 2 mmol) in Dimethylacetamid (10 ml) wurde unter Argon mit 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (504 mg, 2 mmol) versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von 4,0 N Salzsäure in Dioxan (500 µl, 2 mmol) wurde die Mischung 1,5 Stunden auf 90°C erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt und mit Dichlormethan verdünnt, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, was 2-(4-[[7-(Benzyloxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (850 mg, 81% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 487,1 (M+H)⁺.

e) 2-(4-[[7-(Benzyloxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (836 mg, 1,60 mmol) wurde in Trifluoressigsäure (8 ml) gelöst und 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufkonzentrieren der Lösung wurde das verbleibende Öl in Methanol gelöst und mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Nach Zugabe von Wasser wurde der Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet, was N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (633 mg, 100% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,22 (s, 2H).

MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

[0153] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) In Analogie zu der in Beispiel 1a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2,3-Difluoranilin (1,55 g, 120 mmol), wurde N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (1,13 g, 40% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,43 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,23 (s, 2H).

b) In Analogie zu der in Beispiel 1b beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (5,22 g, 185 mmol), wurde 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (4,2 g, 90% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,68 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H).

MS (+ve ESI): 253 (M+H)⁺.

Beispiel 3 – Herstellung von Verbindung 3 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0154] Eine Lösung von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (293 mg, 1 mmol) und 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin (287 mg, 1 mmol) in Dimethylacetamid (8 ml) wurde mit 4 N Salzsäure in Dioxan (250 µl, 1 mmol) versetzt, wonach die Mischung unter Argon 1 Stunde auf 90°C erhitzt wurde. Dann wurde der Ansatz abgekühlt und mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, was Verbindung 3 in Tabelle 1 (480 mg, 90% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (t, 2H), 2,32 (t, 2H).

MS (+ve ESI): 503 (M+H)⁺.

Beispiel 4 – Herstellung von Verbindung 4 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0155] In Analogie zu der in Beispiel 3 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (312 mg, 1,34 mmol) und 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)chinazolin (344 mg, 1,34 mmol), wurde Verbindung 4 in Tabelle 1 (624 mg, 95% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,84 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,28 (t, 2H).

MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺.

[0156] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)chinazolin wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine Lösung von 2-Amino-4-fluorbenzoesäure (15 g, 96,7 mmol) in 2-Methoxyethanol (97 ml) wurde mit Formamidinacetat (20,13 g, 193,4 mmol) versetzt, wonach die Mischung 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde der Ansatz abgekühlt und aufkonzentriert, wonach der Rückstand 1 Stunde in wäßrigem Ammoniumhydroxid (0,01 M, 250 ml) gerührt wurde. Die Suspension wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet, was 7-Fluorchinazolin-4-ol in Form eines gebrochenweißen Feststoffs (10,35 g, 65% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,32 (br s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (m, 1H).

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): -105 (m)

MS (-ve ESI): 163 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 165 (M+H)⁺.

b) Eine Lösung von 1,3-Propandiol (27,8 g, 365 mmol) in Dimethylformamid (70 ml) wurde bei 0°C mit Natriumhydrid (14,6 g, 365 mmol) versetzt. Nach portionsweiser Zugabe von 7-Fluorchinazolin-4-ol (10 g, 60,9 mmol) wurde die Reaktionsmischung auf 60°C und dann 3 Stunden auf 110°C erhitzt. Dann wurde der Ansatz auf 0°C abgekühlt, mit Wasser (280 ml) gequench und auf pH 5,9 eingestellt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert, mit Wasser und dann mit Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet, was 7-(3-Hydroxypropoxy)chinazolin-4-ol in Form eines weißen Pulvers (12,41 g, 92% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,90 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 1,92 (m, 2H).

MS (+ve ESI): 221 (M+H)⁺.

c) Eine Mischung von 7-(3-Hydroxypropoxy)chinazolin-4-ol (10,5 g, 47,7 mmol) und Thionylchlorid (100 ml, 137 mmol) wurde mit Dimethylformamid (1 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 1 Stunde auf 85°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit Toluol verdünnt und bis zur Trockne eingedampft. Dies wurde wiederholt, bis das gesamte Thionylchlorid entfernt war. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Dichlormethan extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet (Magnesiumsulphat) und aufkonzentriert wurden, wobei ein gelber Feststoff verblieb. Durch Triturieren mit Diethylether wurde eine schlechter lösliche Verunreinigung entfernt, wonach das Etherfiltrat aufkonzentriert wurde, was 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)chinazolin in Form eines gebrochenweißen Feststoffs (8,5 g, 70% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13,25 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,23 (m, 2H)

MS (+ve ESI): 257, 259 (M+H)⁺.

Beispiel 5 – Herstellung von Verbindung 5 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0157] Eine Mischung von 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)chinazolin (1,65 g, 6,8 mmol), 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (1,7 g, 6,8 mmol) und Chlorwasserstoff (1,57 ml einer 4M Lösung in 1,4-Dioxan, 6,3 mmol) in Dimethylacetamid (30 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit Diethylether verdünnt, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde, was Verbindung 5 in Tabelle 1 in Form des Dihydrochloridsalzes (4,3 g, 100% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,74 (br s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,00 (t, 2H).

MS (+ve ESI): 459 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 457 (M-H)⁻.

[0158] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)chinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

a) eine Mischung von Natriumhydrid (60%ig in Öl, 7,67 g, 189,6 mmol) und Dimethylacetamid (160 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre in einem Eisbad gekühlt und dann langsam mit Ethylenglycol (18,2 g, 284 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten auf 60°C erwärmt und dann langsam mit 7-Fluorchinazolin-4-ol (7,75 g, 47,3 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden auf 110°C erhitzt und dann auf ungefähr die Hälfte ihres Volumens aufkonzentriert. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen, wonach der pH-Wert der Lösung mit verdünnter Salzsäure auf 5 eingestellt wurde. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und dann 16 Stunden bei 65°C im Vakuumofen getrocknet. Der Rückstand wurde mit Diethylether trituriert, was 7-(2-Hydroxyethoxy)chinazolin-4-ol (4,4 g) in Form eines gebrochenen weißen Feststoffs ergab, der ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Schritten verwendet wurde:

MS (+ve ESI): 207 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 205 (M-H)⁻.

b) Eine Mischung von 7-(2-Hydroxyethoxy)chinazolin-4-ol (4,4 g, 21 mmol), Thionylchlorid (40 ml) und Dimethylformamid (0,4 ml) wurde 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde zweimal zusammen mit Toluol eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und wässriger Ammoniaklösung verteilt, wonach die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und darin unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 8% Methanol (mit 10% 7N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)chinazolin (4 g, 65% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 8,95 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,93 (t, 2H).

MS (+ve ESI): 243, 244, 246 (M+H)⁺.

Beispiel 6 – Herstellung von Verbindung 6 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0159] Eine Mischung von 4-Chlor-6-methoxychinazolin-7-ol (5,0 g, 24 mmol), Kaliumcarbonat (9,94 g, 72 mmol) und 1-Brom-2-chlorethan (7,98 ml, 96 mmol) in Dimethylacetamid (50 ml) wurde 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann filtriert. Das Filtrat wurde direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 20 bis 80% Essigsäureethylester in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether trituriert, was ein Gemisch von 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)-6-methoxychinazolin und 4-Chlor-7-(2-bromethoxy)-6-methoxychinazolin im Verhältnis 3:1 (4,77 g, 73% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, Daten für 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)-6-methoxychinazolin): 8,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,02 (s, 3H). MS (+ve ESI, Daten für 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)-6-methoxychinazolin): 273, 275, 277 (M+H)⁺

b) Ein Gemisch von 4-Chlor-7-(2-chlorethoxy)-6-methoxychinazolin und 4-Chlor-7-(2-bromethoxy)-6-methoxychinazolin im Verhältnis 3:1 (1,3 g, 4,5 mmol), 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (1,4 g, 5,5 mmol) und Chlorwasserstoff (1,06 ml einer 4M Lösung in 1,4-Dioxan) in Dimethylacetamid (20 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Diethylether verdünnt und filtriert, wobei Verbindung 6 in Tabelle 1 in Form eines Gemischs von 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid und 2-(4-[[7-(2-Bromethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid im Verhältnis 2:1 in Form des Hydrochloridsalzes (2,5 g) ergab:

MS (+ve ESI Daten für 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid): 489, 491 (M+H)⁺.

Beispiel 7 – Herstellung von Verbindung 7 in Tabelle 1 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2,2-dimethoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0160] Eine auf 106°C erhitzte Lösung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid-trifluoracetat (4,37 g, 10,5 mmol), Cäsiumcarbonat (13,21 g, 40,5 mmol) und Kaliumiodid (1,86 g, 11,2 mmol) in Dimethylacetamid (35 ml) wurde mit Bromacetaldehyddimethylacetal (1,3 ml, 11,0 mmol) versetzt, wonach die Mischung 3,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit verdünnter Salzsäurelösung (2M, 27,5 ml) bis pH 7 versetzt. Die Lösung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde. Der abfiltrierte Feststoff wurde mit Wasser (2 × 30 ml) und dann mit Diethylether (2 × 50 ml) gewaschen, was Verbindung 7 in Tabelle 1 (1,76 g, 34% Ausbeute) ergab, die ohne weitere Reinigung in nachfolgenden Schritten verwendet wurde:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,27 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,37 (s, 6H);
MS (+ve ESI): 485 (M+H)⁺.

[0161] Das als Ausgangsstoff verwendete N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid-trifluoracetat wurde folgendermaßen hergestellt:

a) eine Lösung von 2-(4-[[7-(Benzyloxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,977 g, 1,87 mmol) in Trifluoressigsäure (20 ml) wurde 4,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand mit Diethylether trituriert, was N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid in Form des Trifluoracetatsalzes (0,944 g, 99% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,43 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,21 (s, 2H);
MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

Beispiel 8 – Herstellung von Verbindung 8 in Tabelle 1 – 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0162] Eine Lösung von 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin (327 mg, 1 mmol) und 4-Amino-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid (280 mg, 1 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) und eine Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (4M, 0,25 ml) wurde 1 Stunde auf 85°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand mit Dichlormethan und Diethylether trituriert und dann bei 50°C im Vakuum getrocknet, was Verbindung 8 in Tabelle 1 (580 mg, 100% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,72 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 2,32 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 528,06 (M+H)⁺.

[0163] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Amino-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) 4-Nitro-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (741 mg, 4 mmol) wurde mit einer konzentrierten Lösung von wäßrigem Ammoniak (28%ig, 20 ml) in einem geschlossenen Gefäß 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde Rückstand mit Diethylether trituriert, was 4-Nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid (0,54 g, 86% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H);
MS (+ve ESI): 157,13 (M+H)⁺,

b) Eine Mischung von 2-Chlor-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,65 g, 3,46 mmol), 4-Nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid (0,54 g, 3,46 mmol) und Kaliumcarbonat (0,57 g, 4,13 mmol) in Dimethylformamid (10 ml) wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, gewaschen, getrocknet und dann aufkonzentriert, was 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid (730 mg, 69% Ausbeute) ergab.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,68 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,15 (s, 2H);
MS (+ve ESI): 308,08 (M+H)⁺.

c) Eine Mischung von 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxamid (580 mg, 1,89 mmol) und Raney-Nickel (0,25 g) in Ethanol (40 ml) wurde bei 50°C langsam mit Hydrazinhydrat (0,4 ml, 8,26 mmol) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde gerührt wurde. Dann wurde die Mischung zur Auflösung des ausgefallenen Feststoffs mit Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wurde filtriert, wonach das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit einer Mischung von Dichlormethan und Diethylether trituriert wurde, was 4-Amino-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid (430 mg, 81% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,49 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,68 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 278,19 (M+H)⁺.

Beispiel 9 – Herstellung von Verbindung 9 in Tabelle 1 – 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0164] Eine Mischung von 4-Amino-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,123 g, 0,4 mmol) und 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)chinazolin (0,102 g, 0,4 mmol) in Dimethylacetamid (2 ml) wurde 0,5 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und dann mit Diethylether verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und dann mit einer Mischung von Diethylether und Dichlormethan im Verhältnis 1:1 gewaschen, was Verbindung 9 in Tabelle 1 (0,219 g, 92% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆ TFA): 9,0 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,2 (t, 3H).

MS (+ve ESI): 527,22 (M+H)⁺

[0165] Der als Ausgangsstoff verwendete 4-Amino-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Mischung von 4-Nitro-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,685 g, 3,7 mmol) und 2-Chlor-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,694 g, 3,7 mmol) und Kaliumcarbonat (0,613 g, 4,44 mmol) in Dimethylformamid (10 ml) wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 8–10% Essigsäureethylester in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Fluorphenylamino]-2-oxoethyl]-4-nitro-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,920 g, 74% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆ TFA): 9,02 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (q, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,38 (q, 2H), 1,31 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 337,17 (M+H)⁺.

b) Eine Mischung von 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-nitro-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,168 g, 0,5 mmol) wurde in einer Mischung von Methanol (6 ml) und Dichlormethan (3 ml) an 10% Palladium auf Kohle (0,034 g) 3 Stunden hydriert. Die Mischung wurde über Celite filtriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde, wobei 4-Amino-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,135 g, 88% Ausbeute) verblieb:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

MS (+ve ESI): 307,27 (M+H)⁺

Beispiel 10 – Herstellung von Verbindung 10 in Tabelle 1 – 2-(3-(Acetylamino)-4-[[7-(3-chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0166] 2-[3-(Acetylamino)-4-amino-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,160 g, 0,55 mmol) und 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)chinazolin (0,141 g, 0,55 mmol) wurden in Dimethylacetamid (2 ml) gelöst. Nach Zugabe von Dioxan-Salzsäure (4 M, 0,055 ml) wurde die Mischung 20 Minuten auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abkühlen gelassen und dann mit Diethylether verdünnt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und dann bei 50°C im Vakuum getrocknet, wobei Verbindung 10 in Tabelle 1 (0,280 g, 89% Ausbeute) verblieb:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,66 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (+ve ESI): 512,25, 514,25 (M+H)⁺.

[0167] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-[3-(Acetylamino)-4-amino-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) eine Lösung von N-1H-Pyrazol-3-ylacetamid (Liebigs annalen der Chemie., 1967, 707, 147; 0,500 g, 4,0

mmol) wurde in einer Mischung von Salpetersäure (d = 1,52, 0,2 ml, 4,8 mmol) und Schwefelsäure (d = 1,83, 2 ml) 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. Dann wurde die Mischung auf Eis gegossen, wonach der erhaltene Niederschlag filtriert und mit Wasser, dann mit einer Mischung von Diethylether und Methanol im Verhältnis 2:1 und dann mit Diethylether gewaschen wurde. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet, was N-(4-Nitro-1H-pyrazol-3-yl)acetamid (0,44 g, 65% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆ TFA): 8,33 (s, 1H), 2,18 (s, 3H);

MS (-ve ESI): 169,2 (M-H)⁻.

b) Eine Mischung von N-(4-Nitro-1H-pyrazol-3-yl)acetamid (0,380 g, 2,25 mmol), 2-Chlor-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,420 g, 2,25 mmol) und Kaliumcarbonat (0,370 g, 2,7 mmol) in Dimethylformamid (10 ml) wurde 1 Stunde auf 50°C erhitzt. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer Mischung von 2% Methanol in Dichlormethan und dann mit Diethylether trituriert, was 2-[3-(Acetylamino)-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,400 g, 55% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆ TFA): 8,85 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,06 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 322,21 (M+H)⁺.

c) Eine Lösung von 2-[3-(Acetylamino)-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,145 g, 0,45 mmol) in einer Mischung von Dimethylacetamid (3 ml) und Methanol (3 ml) wurde in Gegenwart von 10% Palladium auf Kohle (0,030 g) langsam mit Hydrazinhydrat (43,6 µl, 0,9 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 20 Minuten auf 75°C gerührt und dann abkühlen gelassen. Danach wurde die Mischung über Celite filtriert und der Rückstand mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, wonach der Rückstand mit einer Mischung von Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis 1:2 trituriert wurde, was 2-[3-(Acetylamino)-4-amino-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,125 g, 95% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆ TFA): 7,99 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,09 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 292,27 (M+H)⁺.

Beispiel 11 – Herstellung von Verbindung 11 in Tabelle 1 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-(chinazolin-4-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0168] Eine Mischung von Chinazolin-4(3H)-on (0,146 g, 1,0 mmol) und 1 Tropfen Dimethylformamide in Thionylchlorid (3 ml) wurde 1 Stunde auf 70°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dimethylacetamid (5 ml) suspendiert. Nach Zugabe von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,252 g, 1,0 mmol) wurde die Mischung dann 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Acetonitril (20 ml) versetzt, wonach der erhaltene Feststoff abfiltriert wurde, wobei Verbindung 11 in Tabelle 1 (0,220 g, 58% Ausbeute) verblieb:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,82 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 381 (M+H)⁺.

Beispiel 12 – Herstellung von Verbindung 12 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0169] Eine Lösung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (2,7 g, 6,0 mmol) und Kaliumcarbonat (0,90 g, 6,0 mmol) in Dimethylacetamid (60 ml) wurde mit 1-Brom-3-chlorpropan (0,6 ml, 6 mmol) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde auf 70°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 12 in Tabelle 1 (1,5 g, 46% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,68 (br s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,96 (Septett, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,42 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 532 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 529 (M-H)⁻.

[0170] Das als Ausgangsstoff verwendete N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Lösung von Pivalinsäure-[7-(benzyloxy)-5-hydroxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester (siehe WO01/094341, 6,5 g, 17,0 mmol) und Triphenylphosphin (6,2 g, 23,8 mmol) in Dichlormethan (300 ml) wurde mit Isopropanol (1,5 ml, 18,7 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und dann

über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Di-tert-butylazodicarboxylat (4,7 g, 20,4 mmol) in Dichlormethan (25 ml) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und dann 2 Stunden gerührt. Durch Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde roher Pivalinsäure-[7-(benzyloxy)-5-isopropoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester erhalten, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

b) Pivalinsäure-[7-(benzyloxy)-5-isopropoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester wurde in 7N Lösung von Ammoniak in Methanol (250 ml) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 7-(Benzyloxy)-5-isopropoxychinazolin-4(3H)-on (4,6 g, 87% Ausbeute über 2 Schritte) in Form eines weißen Feststoffs ergab: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 11,63 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,74 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,63 (Septett, 1H), 1,26 (d, 6H); MS (+ve ESI): 311 (M+H)⁺; MS (-ve ESI): 309 (M-H)⁻.

c) Eine Lösung von 7-(Benzyloxy)-5-isopropoxychinazolin-4(3H)-on (4,6 g, 15,0 mmol) in Dimethylformamid (40 ml) wurde mit Ammoniumformeat (9,5 g, 150 mmol) und 10% Palladium auf Kohle (500 mg) versetzt, wonach die Mischung 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Die Mischung wurde über Celite filtriert und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser (100 ml) 30 Minuten gerührt und dann filtriert und mit Wasser (25 ml) gewaschen und dann getrocknet, wobei 7-Hydroxy-5-isopropoxychinazolin-4(3H)-on (3,3 g, 100% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs verblieb: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 11,47 (br s, 1H), 10,29 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,56 (Septett, 1H), 1,26 (d, 6H); MS (+ve ESI): 221 (M+H)⁺; MS (-ve ESI): 219 (M-H)⁻.

d) Eine Suspension von 7-Hydroxy-5-isopropoxychinazolin-4(3H)-on (3,3 g, 15 mmol) in Essigsäureanhydrid (10 ml, 75 mmol) wurde mit Pyridin (0,18 ml, 1,5 mmol) versetzt, wonach die Mischung 45 Minuten bei 75°C gerührt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand in Wasser (50 ml) 1 Stunde bei 75°C gerührt und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und filtriert, was Essigsäure-5-isopropoxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-ylester (2,6 g, 65% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 11,85 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,62 (Septett, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (d, 6H); MS (+ve ESI): 263 (M+H)⁺; MS (-ve ESI): 261 (M-H)⁻.

e) Eine Lösung von Essigsäure-5-isopropoxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-ylester (2,6 g, 10 mmol) und Diisopropylethylamin (14 ml, 80 mmol) in 1,2-Dichlorethan (75 ml) wurde mit Phosphorylchlorid (3,7 ml, 40 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 1 Stunde auf 80°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dimethylacetamid (30 ml) suspendiert. Nach Zugabe von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (2,5 g, 10 mmol) wurde die Mischung dann 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 7N Lösung von Ammoniak in Methanol (100 ml) 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck verblieb ein gelber Feststoff, der in Wasser (50 ml) 1 Stunde gerührt und dann filtriert wurde, wonach der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxy-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (2,7 g, 60% Ausbeute) ergab: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 10,27 (br s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,84 (Septett, 1H), 1,42 (d, 6H); MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺; MS (-ve ESI): 453 (M-H)⁻.

Beispiel 13 – Herstellung von Verbindung 13 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0171] Eine Lösung von 7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4(3H)-on (0,180 g, 0,67 mmol) und Diisopropylethylamin (0,75 ml, 4,3 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde mit Phosphorylchlorid (0,21 ml, 2,3 mmol) versetzt, wonach die Mischung 3 Stunden auf 80°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dimethylacetamid (10 ml) suspendiert. Nach Zugabe von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,169 g, 0,67 mmol) wurde die Mischung 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Methanol

trituriert, was Verbindung 13 in Tabelle 1 (0,250 g, 74% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 2,20 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 503 (M+H)⁺.

[0172] Das als Ausgangsstoff verwendete 7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4(3M)-on wurde folgendermaßen hergestellt:

a) eine Lösung von Pivalinsäure-[7-(benzyloxy)-5-hydroxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester (siehe WO01/094341, 4,0 g, 10,4 mmol) in Dimethylformamid (200 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (5,4 g, 41,6 mmol) versetzt, wonach die Mischung 5 Minuten bei 0°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Dimethylsulfat (2,0 ml, 20,8 mmol) wurde die Reaktionsmischung noch 5 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 Stunde gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dichlormethan (100 ml) gelöst und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen. Die organischen Substanzen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, was Pivalinsäure-7-(benzyloxy)-5-methoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester ergab, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

b) Pivalinsäure-7-(benzyloxy)-5-methoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester wurde in Trifluoressigsäure (50 ml) 3 Stunden auf 70°C erhitzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und mittels Umkehrphasenchromatographie mit 0,2%iger wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt, was Pivalinsäure-7-hydroxy-5-methoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester (1,68 g, 53% Ausbeute über zwei Schritte) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,82 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,15 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 307 (M+H)⁺.

c) Eine Lösung von Pivalinsäure-7-hydroxy-5-methoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester (1,68 g, 4,4 mmol) und Kaliumcarbonat (1,2 g, 8,8 mmol) in Dimethylacetamid (40 ml) wurde mit 1-Brom-3-chlorpropan (0,44 ml, 4,4 mmol) versetzt, wonach die Mischung 3 Stunden auf 70°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasenchromatographie mit 0,2%iger wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wässrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was Pivalinsäure-7-(3-chlorpropoxy)-5-methoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester (0,380 g, 36% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,35 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,15 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 383 (M+H)⁺.

d) Pivalinsäure-7-(3-chlorpropoxy)-5-methoxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methylester (0,380 g, 1,0 mmol) wurde in 7N Lösung von Ammoniak in Methanol (50 ml) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasenchromatographie mit 0,2% wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wässrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was 7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4(3H)-on (0,180 g, 67% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,35 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,15 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 383 (M+H)⁺.

Beispiel 14 – Herstellung von Verbindung 14 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0173] Eine Mischung von 2-{4-[(6-Fluor-7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-trifluoacetat (1,89 g, 3,58 mmol), 1-Brom-3-chlorpropan (0,68 g, 4,32 mmol) und Cäsiumcarbonat (2,5 g, 7,67 mmol) in Dimethylformamid (20 ml) wurde 90 Minuten auf 70°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann in Wasser gegossen, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde, was Verbindung 14 in Tabelle 1 (1,59 g, 90% Ausbeute) ergab:

MS (+ve ESI): 491 (M+H)⁺.

[0174] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-{4-[(6-Fluor-7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyra-

zol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-trifluoracetat wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine gerührte Lösung von Natriumhydrid (1,6 g einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 40,0 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) wurde bei 0°C tropfenweise mit Benzylalkohol (4,27 g, 39,5 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann mit 6,7-Difluorchinazolin-4(1H)-on (3,60 g, 19,8 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 2 Stunden auf 60°C erhitzt wurde. Dann wurde der Ansatz auf Umgebungstemperatur abgekühlt und in Wasser (200 ml) gegossen, wonach der erhaltene Feststoff abgesaugt wurde. Durch Trocknen des Feststoffs im Vakuum wurde 7-(Benzyloxy)-6-fluorchinazolin-4(1H)-on (4,45 g, 83% Ausbeute) in Form eines blaßbraunen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,24 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 5,35 (s, 2H).

b) 7-(Benzyloxy)-6-fluorchinazolin-4(1H)-on (2,00 g, 7,41 mmol) wurde in Phosphoroxidchlorid (20 ml) aufgenommen, wonach der Ansatz 90 Minuten am Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde der Ansatz abgekühlt, mit Toluol (2 × 50 ml) azeotropiert und in Dichlormethan (5 ml) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließendes Trocknen des Feststoffs im Vakuum wurde 7-(Benzyloxy)-4-chlor-6-fluorchinazolin (1,50 g, 71% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (CDCl₃): 8,93 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35-7,46 (m, 3H), 5,32 (s, 2H).

c) Eine Mischung von 7-(Benzyloxy)-4-chlor-6-fluorchinazolin (1,20 g, 4,16 mmol) und 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (1,05 g, 4,16 mmol) in Isopropanol (20 ml) wurde 10 Minuten auf 80°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit Diethylether verdünnt und dann filtriert, was 2-(4-[[7-(Benzyloxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (1,96 g, 87% Ausbeute) in Form eines gelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,80 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,22 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 505 (M+H)⁺.

d) Eine Lösung von 2-(4-[[7-(Benzyloxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (1,90 g, 3,51 mmol) in Trifluoressigsäure (20 ml) wurde 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was 2-{4-[(6-Fluor-7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid in Form des Trifluoressigsäuresalzes (1,89 g, 100% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

MS (+ve ESI): 415 (M+H)⁺.

Beispiel 15 – Herstellung von Verbindung 15 in Tabelle 1 – 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0175] Eine Mischung von 2-{4-[(6-Fluor-7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamidtrifluoracetat (0,496 g, 0,97 mmol), 1-Brom-3-chlorpropan (0,184 g, 1,17 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,634 g, 1,94 mmol) in Dimethylformamid (5 ml) wurde 30 Minuten auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann in Wasser gegossen, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde, was Verbindung 15 in Tabelle 1 (0,402 g, 88% Ausbeute) in Form eines blaßbraunen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,51 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,29 (Quintett, 2H).

[0176] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-{4-[(6-Fluor-7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid-trifluoracetat wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Mischung von 7-(Benzyloxy)-4-chlor-6-fluorchinazolin (0,288 g, 1,0 mmol) und 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,234 g, 1,0 mmol) in Isopropanol (5 ml) wurde 10 Minuten auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit Diethylether verdünnt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, was 2-(4-[[7-(Benzyloxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,499 g, 95% Ausbeute) in Form eines gelben Feststoffs ergab:

MS (+ve ESI): 487 (M+H)⁺.

b) Eine Lösung von 2-(4-[[7-(Benzyloxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,499 g, 1,18 mmol) in Trifluoressigsäure (5 ml) wurde 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was 2-{4-[(6-Fluor-7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid in Form des Trifluoracetat-salzes (0,496 g, 97% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

MS (+ve ESI): 397 (M+H)⁺.

Beispiel 16 – Herstellung von Verbindung 16 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0177] Eine Lösung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (104 mg, 0,2 mmol) und Kaliumiodid (66 mg, 0,4 mmol) in Dimethylacetamid (0,5 ml) wurde mit (2S)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (80 mg, 0,8 mmol) versetzt, wonach die Mischung unter Argon 3 Stunden auf 90°C erhitzt wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels präparativer LCMS (Säule: Waters symmetry 5 µm, 19 × 100 mm) gereinigt, was Verbindung 16 in Tabelle 2 (100 mg, 91% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,81 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 550,3 (M+H)⁺.

Beispiel 17 – Herstellung von Verbindung 17 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0178] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Isobutylamino)ethanol (94 mg, 0,8 mmol), wurde Verbindung 17 in Tabelle 2 (75 mg, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,10 (t, 1H), 1,01 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

Beispiel 18 – Herstellung von Verbindung 18 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0179] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Propylamino)ethanol (82 mg, 0,8 mmol), wurde Verbindung 18 in Tabelle 2 (85 mg, 77% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Beispiel 19 – Herstellung von Verbindung 19 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0180] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin (55 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 19 in Tabelle 2 (78 mg, 73% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 534,2 (M+H)⁺.

Beispiel 20 – Herstellung von Verbindung 20 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0181] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Pyrrolidin (46 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 20 in Tabelle 2 (71 mg, 69% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,54 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,69 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 520,2 (M+H)⁺.

Beispiel 21 – Herstellung von Verbindung 21 in Tabelle 2 – 2-[4-({7-[3-(Diethylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0182] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Diethylamin (48 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 21 in Tabelle 2 (62 mg, 59% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, 6H);

MS (+ve ESI): 522,1 (M+H)⁺.

Beispiel 22 – Herstellung von Verbindung 22 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-{{6-methoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0183] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperazin (56 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 22 in Tabelle 2 (54 mg, 51% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,94 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 535,1 (M+H)⁺.

Beispiel 23 – Herstellung von Verbindung 23 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0184] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Methylamino)ethanol (49 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 23 in Tabelle 2 (67 mg, 64% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,92 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 524,1 (M+H)⁺.

Beispiel 24 – Herstellung von Verbindung 24 in Tabelle 2 – 2-[4-({7-[3-(Cyclopropylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0185] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Cyclopropylamin (37 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 24 in Tabelle 2 (51 mg, 51% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,23 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 506,1 (M+H)⁺.

Beispiel 25 – Herstellung von Verbindung 25 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0186] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,N,N'-Trimethylethan-1,2-diamin (66 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 25 in Tabelle 2 (49 mg, 45% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,91 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 551,1 (M+H)⁺.

Beispiel 26 – Herstellung von Verbindung 26 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0187] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 1-Methylpiperazin (65 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 26 in Tabelle 2 (80 mg, 73% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,11-2,60 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 549,1 (M+H)⁺.

Beispiel 27 – Herstellung von Verbindung 27 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0188] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Pyrrolidin-2-yl-methanol (66 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 27 in Tabelle 2 (74 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,56 (m, 1H); MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Beispiel 28 – Herstellung von Verbindung 28 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0189] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 4-Piperidinol (66 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 28 in Tabelle 2 (110 mg, 100% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,04 (t, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,61 (m, 1H); MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Beispiel 29 – Herstellung von Verbindung 29 in Tabelle 2 – 2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0190] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2,2'-Iminodiethanol (68 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 29 in Tabelle 2 (53 mg, 48% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,90 (m, 2H); MS (+ve ESI): 554,2 (M+H)⁺.

Beispiel 30 – Herstellung von Verbindung 30 in Tabelle 2 – 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0191] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Ethyl(methyl)amin (38 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 30 in Tabelle 2 (67 mg, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,36 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); MS (+ve ESI): 508,1 (M+H)⁺.

Beispiel 31 – Herstellung von Verbindung 31 in Tabelle 2 – 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0192] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Ethylamino)ethanol (58 mg, 0,65 mmol) wurde Verbindung 31 in Tabelle 2 (63 mg, 58% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); MS (+ve ESI): 538,1 (M+H)⁺.

Beispiel 32 – Herstellung von Verbindung 32 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0193] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N'-Ethyl-N,N-dimethylethan-1,2-diamin (76 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 32 in Tabelle 2 (33 mg, 29% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 565,1 (M+H)⁺.

Beispiel 33 – Herstellung von Verbindung 33 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0194] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperidin-2-ylethanol (84 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 33 in Tabelle 2 (67 mg, 58% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,28 (m, 2H); MS (+ve ESI): 578,2 (M+H)⁺.

Beispiel 34 – Herstellung von Verbindung 34 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0195] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperazin-1-ylethanol (85 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 34 in Tabelle 2 (85 mg, 74% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 12H), 1,94 (m, 2H); MS (+ve ESI): 579,2 (M+H)⁺.

Beispiel 35 – Herstellung von Verbindung 35 in Tabelle 2 – 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0196] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (Cyclopropylmethyl)amin (46 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 35 in Tabelle 2 (53 mg, 51% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,39 (d, 2H), 1,93 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,11 (m, 2H); MS (+ve ESI): 520,1 (M+H)⁺.

Beispiel 36 – Herstellung von Verbindung 36 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0197] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperidin-4-ylethanol (84 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 36 in Tabelle 2 (101 mg, 88% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,61 (d, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,13 (m, 2H); MS (+ve ESI): 578,1 (M+H)⁺.

Beispiel 37 – Herstellung von Verbindung 37 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0198] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-Methylprop-2-yn-1-amin (45 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 37 in Tabelle 2 (58 mg, 56% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H); MS (+ve ESI): 518,1 (M+H)⁺.

Beispiel 38 – Herstellung von Verbindung 38 in Tabelle 2 – 2-{4-[(7-{3-[Allyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0199] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-Methylprop-2-en-1-amin (46 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 38 in Tabelle 2 (79 mg, 76% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,98 (d, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 520,1 (M+H)⁺.

Beispiel 39 – Herstellung von Verbindung 39 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0200] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Isobutyl(methyl)amin (57 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 39 in Tabelle 2 (64 mg, 60% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,82 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 536,2 (M+H)⁺.

Beispiel 40 – Herstellung von Verbindung 40 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0201] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-3-ol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 40 in Tabelle 2 (78 mg, 71% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Beispiel 41 – Herstellung von Verbindung 41 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0202] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-4-ylmethanol (75 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 41 in Tabelle 2 (88 mg, 78% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 564,2 (M+H)⁺.

Beispiel 42 – Herstellung von Verbindung 42 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0203] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Methyl(propyl)amin (48 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 42 in Tabelle 2 (68 mg, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (t, 3H);
MS (+ve ESI): 522,1 (M+H)⁺.

Beispiel 43 – Herstellung von Verbindung 43 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0204] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (Cyclopropylmethyl)propylamin (74 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 43 in Tabelle 2 (3 mg, 3% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,83 (m, 4H), 0,40 (m, 2H), 0,06 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 562,2 (M+H)⁺.

Beispiel 44 – Herstellung von Verbindung 44 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0205] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,N-Diethyl-N'-methyl-ethan-1,2-diamin (85 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 44 in Tabelle 2 (83 mg, 71% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 0,90 (t, 6H);
 MS (+ve ESI): 579,2 (M+H)⁺.

Beispiel 45 – Herstellung von Verbindung 45 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0206] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,N,N'-Triethylethan-1,2-diamin (94 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 45 in Tabelle 2 (70 mg, 59% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,42 (m, 10H), 1,88 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 0,91 (t, 6H);
 MS (+ve ESI): 593,2 (M+H)⁺.

Beispiel 46 – Herstellung von Verbindung 46 in Tabelle 2 – N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0207] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 1-Methyl-1,4-diazepan (74 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 46 in Tabelle 2 (55 mg, 49% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (m, 10H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 563,2 (M+H)⁺.

Beispiel 47 – Herstellung von Verbindung 47 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0208] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Isopropylamino)ethanol (67 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 47 in Tabelle 2 (82 mg, 74% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,92 (d, 6H);
 MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Beispiel 48 – Herstellung von Verbindung 48 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0209] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclopropylamino)ethanol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 48 in Tabelle 2 (73 mg, 66% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,31 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Beispiel 49 – Herstellung von Verbindung 49 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0210] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((2-Methoxyethyl)amino)ethanol (77 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 49 in Tabelle 2 (97 mg, 85% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 1,91 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 568,1 (M+H)⁺.

Beispiel 50 – Herstellung von Verbindung 50 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0211] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclobutylamino)ethanol (75 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 50 in Tabelle 2 (106 mg, 94% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,56 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 564,1 (M+H)⁺.

Beispiel 51 – Herstellung von Verbindung 51 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0212] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((Cyclopropylmethyl)amino)ethanol (75 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 51 in Tabelle 2 (75 mg, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,08 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 564,1 (M+H)⁺.

Beispiel 52 – Herstellung von Verbindung 52 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0213] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((Cyclobutylmethyl)amino)ethanol (84 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 52 in Tabelle 2 (90 mg, 78% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,93 (m, 3H), 1,89 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 578,2 (M+H)⁺.

Beispiel 53 – Herstellung von Verbindung 53 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-yn-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0214] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Prop-2-yn-1-ylamino)ethanol (64 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 53 in Tabelle 2 (69 mg, 63% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,09 (t, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,92 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 548,1 (M+H)⁺.

Beispiel 54 – Herstellung von Verbindung 54 in Tabelle 2 – 2-{4-[(7-{3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0215] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Allylamino)ethanol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 54 in Tabelle 2 (100 mg, 91% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,09 (dd, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,11 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,92 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 550,1 (M+H)⁺.

Beispiel 55 – Herstellung von Verbindung 55 in Tabelle 2 –

2-{4-[(7-{3-[(2,2-Dimethylpropyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0216] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((2,2-Dimethylpropyl)amino)ethanol (85 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 55 in Tabelle 2 (85 mg, 66% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,83 (s, 9H);
 MS (+ve ESI): 580,2 (M+H)⁺.

Beispiel 56 – Herstellung von Verbindung 56 in Tabelle 2 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0217] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((3,3,3-Trifluorpropyl)amino)ethanol (102 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 56 in Tabelle 2 (80 mg, 66% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 606,3 (M+H)⁺.

Beispiel 57 – Herstellung von Verbindung 57 in Tabelle 2 – 2-(4-[(7-(3-Azetidin-1-yl)propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0218] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Azetidin (37 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 57 in Tabelle 2 (13 mg, 13% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 2,51 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 506,1 (M+H)⁺.

Beispiel 58 – Herstellung von Verbindung 58 in Tabelle 2 – 2-{4-[(6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0219] Eine Lösung von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,246 g, 1,05 mmol) und 4-Chlor-6,7-dimethoxychinazolin (0,224 g, 1,0 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 2 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Diethylether verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde zwischen Dichlormethan und Natriumhydroxidlösung (1 M) verteilt, wonach die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft wurde, wobei Verbindung 58 in Tabelle 2 (0,115 g, 27% Ausbeute) verblieb:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,54 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H);
 MS (+ve ESI): 423 (M+H)⁺.

Beispiel 59 – Herstellung von Verbindung 59 in Tabelle 2 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxy-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0220] Eine Mischung von Essigsäure-4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl (0,358 g, 0,8 mmol) und Kaliumcarbonat (0,14 g, 1,0 mmol) in Methanol (10 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen Wasser (10 ml) und Dichlormethan (10 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure angesäuert, wonach der erhaltene Niederschlag abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde mit Methanol und schließlich mit Diethylether gewaschen und dann unter Stickstoff getrocknet, was Verbindung 59 in Tabelle 2 (0,225 g, 69% Ausbeute) in Form des Hydrochloridsalzes ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 14,65 (br s, 1H), 11,61 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (s, 3H);
 MS (+ve ESI): 409 (M+H)⁺.

[0221] Der als Ausgangsstoff verwendete Essigsäure-4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-ylester wurde folgendermaßen erhalten:

a) eine Lösung von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,246 g, 1,05 mmol) und Essigsäure-4-chlor-6-methoxychinazolin-7-ylester (siehe WO96/15118, 0,252 g, 1,0 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 2 Stunden auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Diethylether verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet, wobei Essigsäure-4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-ylester in Form eines Gemischs mit 15% N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxy-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,358 g, 78% Ausbeute) ergab:
¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,04 (br s, 1H), 10,72 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,38 (s, 3H);
 MS (+ve ESI): 451 (M+H)⁺.

Beispiel 60 – Herstellung von Verbindung 60 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0222] In Analogie zu der in Beispiel 16 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(4-{[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (129 mg, 0,23 mmol) und 2-(Isobutylamino)ethanol (146 mg, 0,93 mmol), wurde Verbindung 60 in Tabelle 3 (95 mg, 70% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 0,81 (d, 6H);
 MS (+ve ESI): 584,2 (M+H)⁺.

Beispiel 61 – Herstellung von Verbindung 61 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0223] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2S)-Pyrrolidin-2-yl-methanol (98 µl, 1 mmol), wurde Verbindung 61 in Tabelle 3 (105 mg, 74% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H);
 MS (+ve ESI): 568,1 (M+H)⁺.

Beispiel 62 – Herstellung von Verbindung 61 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0224] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Propylamino)ethanol (82 mg, 0,8 mmol), wurde Verbindung 62 in Tabelle 3 (88 mg, 77% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,95 (t, 3H);
 MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

Beispiel 63 – Herstellung von Verbindung 63 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(dimethylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0225] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Dimethylamin (29 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 63 in Tabelle 3 (51 mg, 56% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,93 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 512,1 (M+H)⁺.

Beispiel 64 – Herstellung von Verbindung 64 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0226] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin (55 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 64 in Tabelle 3 (68 mg, 69% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552,2 (M+H)⁺.

Beispiel 65 – Herstellung von Verbindung 65 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0227] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Pyrrolidin (46 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 65 in Tabelle 3 (65 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,69 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 538,1 (M+H)⁺.

Beispiel 66 – Herstellung von Verbindung 66 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0228] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperazin (56 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 66 in Tabelle 3 (67 mg, 68% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,94 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 553,1 (M+H)⁺.

Beispiel 67 – Herstellung von Verbindung 67 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0229] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Methylamino)ethanol (49 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 67 in Tabelle 3 (66 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 542,1 (M+H)⁺.

Beispiel 68 – Herstellung von Verbindung 68 in Tabelle 3 – 2-[4-((7-[3-(Cyclopropylamino)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0230] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Cyclopropylamin (37 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 68 in Tabelle 3 (67 mg, 71% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,21 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 524,1 (M+H)⁺.

Beispiel 69 – Herstellung von Verbindung 69 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0231] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,N,N'-Trimethylethan-1,2-diamin (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 69 in Tabelle 3 (43 mg, 42% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,91 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 569,2 (M+H)⁺.

Beispiel 70 – Herstellung von Verbindung 70 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0232] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 1-Methylpiperazin (65 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 70 in Tabelle 3 (85 mg, 84% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,32 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 2H); MS (+ve ESI): 567,2 (M+H)⁺.

Beispiel 71 – Herstellung von Verbindung 71 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0233] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)Pyrrolidin-2-yl-methanol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 71 in Tabelle 3 (80 mg, 78% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H); MS (+ve ESI): 568,1 (M+H)⁺.

Beispiel 72 – Herstellung von Verbindung 72 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0234] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-4-ol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 72 in Tabelle 3 (102 mg, 100% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (m, 2H); MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Beispiel 73 – Herstellung von Verbindung 73 in Tabelle 3 – 2-[4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0235] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2,2'-Iminodiethanol (68 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 73 in Tabelle 3 (95 mg, 93% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,91 (m, 2H); MS (+ve ESI): 572,1 (M+H)⁺.

Beispiel 74 – Herstellung von Verbindung 74 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0236] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Ethyl(methyl)amin (38 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 74 in Tabelle 3 (58 mg, 61% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,36 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); MS (+ve ESI): 526,1 (M+H)⁺.

Beispiel 75 – Herstellung von Verbindung 75 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0237] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Ethylamino)ethanol (58 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 75 in Tabelle 3 (91 mg, 91% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); MS (+ve ESI): 556,1 (M+H)⁺.

Beispiel 76 – Herstellung von Verbindung 76 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0238] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N'-Ethyl-N,N-dimethylethan-1,2-diamin (76 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 76 in Tabelle 3 (29 mg, 27% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,08 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,26 (t, 3H);
 MS (+ve ESI): 583,2 (M+H)⁺.

Beispiel 77 – Herstellung von Verbindung 77 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0239] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperidin-2-ylethanol (84 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 77 in Tabelle 3 (86 mg, 80% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,28 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Beispiel 78 – Herstellung von Verbindung 78 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0240] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperazin-1-ylethanol (85 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 78 in Tabelle 3 (75 mg, 70% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,37 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,41 (m, 8H), 2,36 (m, 2H), 1,94 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 597,2 (M+H)⁺.

Beispiel 79 – Herstellung von Verbindung 79 in Tabelle 3 – 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0241] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (Cyclopropylmethyl)amin (46 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 79 in Tabelle 3 (66 mg, 68% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,31 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,39 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,09 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 538,1 (M+H)⁺.

Beispiel 80 – Herstellung von Verbindung 80 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0242] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperidin-4-ylethanol (84 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 80 in Tabelle 3 (102 mg, 95% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,56 (t, 2H), 1,33 (d, 2H), 1,06 (m, 3H), 0,86 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Beispiel 81 – Herstellung von Verbindung 81 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0243] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-Methylprop-2-in-1-amin (45 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 81 in Tabelle 3 (55 mg, 57% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,93 (m, 2H); MS (+ve ESI): 536,1 (M+H)⁺.

Beispiel 82 – Herstellung von Verbindung 82 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0244] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,2-Dimethylpropan-1-amin (57 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 82 in Tabelle 3 (29 mg, 29% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (d, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 0,82 (d, 6H); MS (+ve ESI): 554,2 (M+H)⁺.

Beispiel 83 – Herstellung von Verbindung 83 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0245] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-3-ol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 83 in Tabelle 3 (102 mg, 100% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,07 (m, 1H); MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Beispiel 84 – Herstellung von Verbindung 84 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0246] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-4-ylmethanol (75 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 84 in Tabelle 3 (85 mg, 81% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,41 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (m, 2H); MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Beispiel 85 – Herstellung von Verbindung 85 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0247] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Methyl(propyl)amin (48 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 85 in Tabelle 3 (71 mg, 74% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); MS (+ve ESI): 540,2 (M+H)⁺.

Beispiel 86 – Herstellung von Verbindung 86 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0248] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (Cyclopropylmethyl)propylamin (74 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 86 in Tabelle 3 (85 mg, 82% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,83 (t, 3H), 0,81 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,06 (m, 2H); MS (+ve ESI): 580,2 (M+H)⁺.

Beispiel 87 – Herstellung von Verbindung 87 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0249] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,N-Diethyl-N'-methyl-ethan-1,2-diamin (85 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 87 in Tabelle 3 (55 mg, 51% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 0,90 (t, 6H);
 MS (+ve ESI): 597,3 (M+H)⁺.

Beispiel 88 – Herstellung von Verbindung 88 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0250] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N,N'-Triethylethan-1,2-diamin (94 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 88 in Tabelle 3 (9 mg, 8% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,43 (m, 10H), 1,89 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,91 (t, 6H);
 MS (+ve ESI): 611,2 (M+H)⁺.

Beispiel 89 – Herstellung von Verbindung 89 in Tabelle 3 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-((6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0251] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 1-Methyl-1,4-diazepan (74 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 89 in Tabelle 3 (52 mg, 50% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (m, 10H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 581,2 (M+H)⁺.

Beispiel 90 – Herstellung von Verbindung 90 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0252] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Isopropylamino)ethanol (67 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 90 in Tabelle 3 (59 mg, 58% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,27 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,92 (d, 6H);
 MS (+ve ESI): 570,3 (M+H)⁺.

Beispiel 91 – Herstellung von Verbindung 91 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0253] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclopropylamino)ethanol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 91 in Tabelle 3 (58 mg, 56% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,31 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Beispiel 92 – Herstellung von Verbindung 92 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0254] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((2-Methoxyethyl)amino)ethanol (77 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 92 in Tabelle 3 (75 mg, 71% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (s, 3H),

2,64 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 1,89 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 586,2 (M+H)⁺.

Beispiel 93 – Herstellung von Verbindung 93 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0255] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclobutylamino)ethanol (75 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 93 in Tabelle 3 (49 mg, 47% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Beispiel 94 – Herstellung von Verbindung 94 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0256] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((Cyclopropylmethyl)amino)ethanol (75 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 94 in Tabelle 3 (66 mg, 63% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,05 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,17 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,45 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 582,2 (M+H)⁺.

Beispiel 95 – Herstellung von Verbindung 95 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0257] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((Cyclobutylmethyl)amino)ethanol (84 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 95 in Tabelle 3 (70 mg, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,91 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 596,2 (M+H)⁺.

Beispiel 96 – Herstellung von Verbindung 96 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0258] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Prop-2-in-1-ylamino)ethanol (64 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 96 in Tabelle 3 (68 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,92 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 566,2 (M+H)⁺.

Beispiel 97 – Herstellung von Verbindung 97 in Tabelle 3 – 2-{4-[(7-{3-[allyl(2-Hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0259] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Allylamino)ethanol (66 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 97 in Tabelle 3 (73 mg, 71% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,1 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,91 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 568,2 (M+H)⁺.

Beispiel 98 – Herstellung von Verbindung 98 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimethylpropyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0260] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((2,2-Dimethylpropyl)amino)ethanol (85 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 98 in Tabelle 3 (67 mg, 62% Ausbeute) erhalten: ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,33 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,83 (s, 9H); MS (+ve ESI): 598,2 (M+H)⁺.

Beispiel 99 – Herstellung von Verbindung 99 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0261] In Analogie zu der in Beispiel 60 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((3,3,3-Trifluorpropyl)amino)ethanol (102 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 99 in Tabelle 3 (80 mg, 72% Ausbeute) erhalten: ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,67 (m, 6H), 1,94 (m, 2H); MS (+ve ESI): 624,2 (M+H)⁺.

Beispiel 100 – Herstellung von Verbindung 100 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0262] Ein Gemisch von 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid und 2-(4-[[7-(2-Bromethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid im Verhältnis 2:1 in Form des Dihydrochloridsalzes (0,15 g, ~0,3 mmol), Triethylamin (0,11 ml, 0,8 mmol), (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,081 g, 0,8 mmol) und Natriumiodid (0,08 g, 0,53 mmol) in Dimethylacetamid (2 ml) wurde 6 Stunden auf 90°C erhitzt.

[0263] Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan und einigen Tropfen Methanol verdünnt und dann filtriert. Das Filtrat wurde direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 1 bis 12% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Acetonitril und dann Diethylether trituriert, was Verbindung 100 in Tabelle 3 (0,08 g, 54% Ausbeute) in Form eines beigefarbenen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆ bei 373 K): 10,18 (br s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (br s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,60 (m, 7H), 1,95 (m, 4H); MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

Beispiel 101 – Herstellung von Verbindung 101 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0264] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(2-Piperazin-1-ylethoxy)ethanol (0,09 ml, 0,53 mmol), wurde Verbindung 101 in Tabelle 3 (0,035 g, 31% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆ bei 373K): 9,85 (s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52 (m, 6H), 2,80 (m, 12H); MS (+ve ESI): 627 (M+H)⁺; MS (-ve ESI): 625 (M-H)⁻.

Beispiel 102 – Herstellung von Verbindung 102 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0265] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-2-ylmethanol (0,08 g, 0,07 mmol), wurde Verbindung 102 in Tabelle 3 (0,04 g, 31% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆ bei 373 K): 9,85 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H),

7,69 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,25 (br s, 1H), 2,50 (m, 5H, unter DMSO), 1,42 (m, 6H);
 MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Beispiel 103 – Herstellung von Verbindung 103 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0266] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Amino-2-methylpropan-1-ol (0,062 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 103 in Tabelle 3 (0,075 g, 60% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 542 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 540 (M-H)⁻.

Beispiel 104 – Herstellung von Verbindung 104 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0267] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperazin-1-ylethanol (0,091 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 104 in Tabelle 3 (0,112 g, 83% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 583 (M+H)⁺.

Beispiel 105 – Herstellung von Verbindung 105 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0268] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von trans-4-Hydroxycyclohexylamin (0,08 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 105 in Tabelle 3 (0,06 g, 46% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Beispiel 106 – Herstellung von Verbindung 106 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0269] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-3-ylmethanol (0,08 g, 0,7 mmol) Ausbeute Verbindung 106 in Tabelle 3 (0,073 g, 56% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Beispiel 107 – Herstellung von Verbindung 107 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0270] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (1-Aminocyclopentyl)methanol (0,08 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 107 in Tabelle 3 (0,069 g, 53% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Beispiel 108 – Herstellung von Verbindung 108 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0271] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-Piperazin-1-ylpropan-1-ol (0,101 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 108 in Tabelle 3 (0,101 g, 74% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 597 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 595 (M-H)⁻.

Beispiel 109 – Herstellung von Verbindung 109 in Tabelle 3 –

2-{4-[(7-{2-(Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0272] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclohexylamino)ethanol (0,1 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 109 in Tabelle 3 (0,02 g, 15% Ausbeute) erhalten:
MS (+ve ESI): 596 (M+H)⁺.

Beispiel 110 – Herstellung von Verbindung 110 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0273] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Propylamino)ethanol (0,072 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 110 in Tabelle 3 (0,032 g, 25% Ausbeute) erhalten:
MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 554 (M-H)⁻.

Beispiel 111 – Herstellung von Verbindung 111 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0274] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-Amino-2,2-dimethylpropan-1-ol (0,072 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 111 in Tabelle 3 (0,11 g, 86% Ausbeute) erhalten:
MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 554 (M-H)⁻.

Beispiel 112 – Herstellung von Verbindung 112 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0275] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Tetrahydro-2H-pyran-4-amin (0,069 g, 0,7 mmol), wurde Verbindung 112 in Tabelle 3 (0,107 g, 84% Ausbeute) erhalten:
MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 552 (M-H)⁻.

Beispiel 113 – Herstellung von Verbindung 113 in Tabelle 3 –

-2-{4-[(7-{2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0276] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclobutylamino)ethanol (0,15 g, 1,3 mmol), wurde Verbindung 113 in Tabelle 3 (0,086 g, 37% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,26 (br s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,34 (br s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (q, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (t, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H)
MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻.

Beispiel 114 – Herstellung von Verbindung 114 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0277] Eine Mischung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(6-methoxy-7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (0,17 g, 0,31 mmol), Glykolaldehyd (0,028 g, 0,46 mmol) und MP-Triacetoxyborhydrid (2 mmol/g, 0,39 g, 0,78 mmol) in Dimethylformamid (1,5 ml) wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether trituriert, was Verbindung 114 in Tabelle 3 (0,045 g, 24% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 3,39 (m, 4H, unter H₂O), 2,97 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,43 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 598 (M+H)⁺
 MS (-ve ESI): 596 (M-H)⁻.

Beispiel 115 – Herstellung von Verbindung 115 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid.

[0278] In Analogie zu der in Beispiel 100 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2S)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (616 mg, 6,10 mmol) und Reinigung mittels Umkehrphasenchromatographie an C-18-Siliziumdioxid unter Verwendung eines Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure-Gradienten als Elutionsmittel, wurde Verbindung 115 in Tabelle 3 (637 mg, 75% Ausbeute) in Form eines blaßbraunen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s (br.), 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,32 (s (br.), 1H), 4,22 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, (teilweise verdeckt durch H₂O), 2H), 3,17 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,35 (q, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 1H);
 MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

Beispiel 116 – Herstellung von Verbindung 116 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid.

[0279] In Analogie zu der in Beispiel 115 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-[(2R)-Piperidin-2-yl]ethanol (6,0 mmol) wurde Verbindung 116 in Tabelle 3 (604 mg, 68% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (s (br.), 1H), 4,21 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 582 (M+H)⁺.

Beispiel 117 – Herstellung von Verbindung 117 in Tabelle 3 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid.

[0280] In Analogie zu der in Beispiel 115 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-[(2S)-Piperidin-2-yl]ethanol (6,0 mmol) wurde Verbindung 117 in Tabelle 3 (564 mg, 64% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (s (br.), 1H), 4,21 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,32 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 582 (M+H)⁺.

Beispiel 118 – Herstellung von Verbindung 118 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0281] Eine Lösung von 2-(4-[(7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (103 mg, 0,23 mmol) und Kaliumiodid (76 mg, 0,46 mmol) in Dimethylacetamid (0,5 ml) wurde mit 2-(Propylamino)ethanol (95 mg, 0,92 mmol) versetzt, wonach die Mischung unter Argon 2 Stunden auf 90°C erhitzt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und mit Wasser (1 ml) versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und in Dichlormethan:Methanol (1:1) gelöst, wonach die Lösung über ein Teflon-Filter filtriert wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das verbleibende Öl in Dichlormethan:Diethylether (1:1) trituriert, was Verbindung 118 in Tabelle 4 (70 mg, 56% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,94 (t, 3H);
 MS (+ve ESI): 540,1 (M+H)⁺.

Beispiel 119 – Herstellung von Verbindung 119 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0282] In Analogie zu der in Beispiel 118 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Isobutylamino)ethanol (107 mg, 0,92 mmol), wurde Verbindung 119 in Tabelle 4 (85 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,01 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 554,2 (M+H)⁺.

Beispiel 120 – Herstellung von Verbindung 120 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0283] In Analogie zu der in Beispiel 118, beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2S)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (93 mg, 0,92 mmol), wurde Verbindung 120 in Tabelle 4 (83 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,79 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538,2 (M+H)⁺.

Beispiel 121 – Herstellung von Verbindung 121 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0284] In Analogie zu der in Beispiel 118, beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (73 mg, 0,72 mmol), wurde Verbindung 121 in Tabelle 4 (58 mg, 59% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,99 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,77 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538,2 (M+H)⁺.

Beispiel 122 – Herstellung von Verbindung 122 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0285] Die Umsetzung wurde in Analogie zu der in Beispiel 118 beschriebenen Umsetzung durchgeführt, aber ausgehend von 2-(Cyclopentylamino)ethanol (136 mg, 1,06 mmol). Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt und direkt auf eine Kieselgel-Chromatographiesäule gegeben. Durch Elution mit Dichlormethan gefolgt von zunehmender Polarität bis Dichlormethan:Methanol (20:1) und dann Dichlormethan:Methanol:Ammoniak (20:1:0,1) wurde Verbindung 122 in Tabelle 4 (75 mg, 63% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,31 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

Beispiel 123 – Herstellung von Verbindung 123 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0286] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Ethylamino)ethanol (178 mg, 2 mmol), wurde Verbindung 123 in Tabelle 4 (141 mg, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,66 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,07 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

Beispiel 124 – Herstellung von Verbindung 124 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0287] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperazin-1-ylethanol (138 mg, 1,06 mmol), wurde Verbindung 124 in Tabelle 4 (78 mg, 65% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,26 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H),

7,18 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,38 (m, 12H), 1,92 (m, 2H); MS (+ve ESI): 567 (M+H)⁺.

Beispiel 125 – Herstellung von Verbindung 125 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0288] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-4-ylmethanol (230 mg, 2 mmol), wurde Verbindung 125 in Tabelle 4 (111 mg, 50% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,95 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,39 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺.

Beispiel 126 – Herstellung von Verbindung 126 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0289] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-Amino-3-methylbutan-1-ol (206 mg, 2 mmol), wurde Verbindung 126 in Tabelle 4 (89 mg, 41% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,65 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,76 (t, 2H), 1,26 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺.

Beispiel 127 – Herstellung von Verbindung 127 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{3-[(2-Cyanoethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0290] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-[(2-Hydroxyethyl)amino]propionitril (siehe Bell, J. A.; Kenworthy, C. Synthesis, 1971, 12, 650–652, 0,258 g, 2,00 mmol), wurde Verbindung 127 in Tabelle 4 (0,076 g, 48% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (1H, s), 9,89 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,33 (2H, d), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,19 (3H, m), 7,14 (1H, s), 5,13 (2H, s), 4,37 (1H, t), 4,19 (2H, t), 3,48 (2H, m), 2,79 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,58 (3H, m), 1,90 (2H, m);

MS (+ve ESI): 551 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 549 (M-H)[–].

Beispiel 128 – Herstellung von Verbindung 128 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(morpholin-4-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0291] Eine Lösung von 2-{4-[(7-{3-Chlorpropoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,060 g, 0,13 mmol) in Morpholin (20 ml) wurde 2 Stunden auf 80°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei ein brauner Feststoff verblieb, der mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was Verbindung 128 in Tabelle 4 (0,055 g, 81% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,75 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 524 (M+H)⁺.

Beispiel 129 – Herstellung von Verbindung 129 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0292] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-Amino-2,2-dimethylpropan-1-ol (438 mg, 4,25 mmol), wurde Verbindung 129 in Tabelle 4 (290 mg, 63% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,16 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,00 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 538 (M-H)[–].

Beispiel 130 – Herstellung von Verbindung 130 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0293] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-Aminopropan-1-ol (0,33 ml, 4,25 mmol), wurde Verbindung 130 in Tabelle 4 (320 mg, 74% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,02 (quintet, 2H), 1,65 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 512 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 510 (M-H)⁻.

Beispiel 131 – Herstellung von Verbindung 131 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0294] Eine Mischung von Propionaldehyd (0,020 ml, 0,31 mmol), N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,160 g, 0,31 mmol), Essigsäure (0,020 ml, 0,31 mmol) und MP-Cyanoborhydrid (2 mmol/g, 0,024 g, 0,47 mmol) in Methanol (4 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft, wonach der Rückstand dann mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was Verbindung 131 in Tabelle 4 (0,085 g, 49% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,32 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,60 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 0,84 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

Beispiel 132 – Herstellung von Verbindung 132 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0295] Eine Mischung von Acetaldehyd (0,034 g, 0,78 mmol), N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,400 g, 0,78 mmol), Essigsäure (0,040 ml, 0,78 mmol) und MP-Cyanoborhydrid (2 mmol/g, 0,586 g, 1,17 mmol) in Methanol (8 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und dann eingedampft, wobei ein braunes Öl verblieb, das mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was Verbindung 132 in Tabelle 4 (0,250 g, 60% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,29 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,62 (m, 6H), 1,95 (t, 2H), 1,60 (quintet, 2H), 1,02 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻.

Beispiel 133 – Herstellung von Verbindung 133 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid.

[0296] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin-2-on (0,226 g, 1,57 mmol), wurde Verbindung 133 in Tabelle 4 (0,186 g, 82% Ausbeute) in Form eines blaß orangefarbenen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,29 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 2H, teilweise verdeckt durch H₂O), 3,17 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,00 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 581 (M+H)⁺.

[0297] Das als Ausgangsstoff verwendete 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin-2-on wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine gerührte Lösung von 3-Oxopiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (3,94 g, 19,7 mmol), Kaliumhydroxidpulver (1,32 g, 23,6 mmol) und Tetrabutylammoniumbromid (1,27 g, 3,94 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von (2-Bromethoxy)-tert-butyl-dimethylsilan (4,71 g, 19,7 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 4 Stunden gerührt wurde. Die Mischung wurde filtriert und dann eingedampft, wobei ein farbloses viskoses Öl verblieb, das mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Methyl-tert-butylether als Elutionsmittel gerei-

nigt wurde, was 4-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-3-oxopiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (3,42 g, 45% Ausbeute) in Form eines farblosen Öls ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 4,08 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

b) Eine Mischung von 4-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-3-oxopiperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (3,4 g, 9,50 mmol) und Chlorwasserstoff (15 ml einer 4 M Lösung in 1,4-Dioxan) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 5% Methanol in Dichlormethan (30 ml) gelöst, mit 7 N Lösung von Ammoniak in Methanol basisch gestellt und dann filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wonach der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 10% Methanol in Dichlormethan mit 0–5% 7 M Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt wurde, was 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin-2-on (0,708 g, 57% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Öls ergab.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,80 (t, 2H) 3,53 (t, 2H) 3,52 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,52 (br s, 2H).

Beispiel 134 – Herstellung von Verbindung 134 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(propylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0298] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Propylamin (0,73 ml, 8,85 mmol), wurde Verbindung 134 in Tabelle 4 (0,54 g, 62% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,89 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 496 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 494 (M-H)[–].

Beispiel 135 – Herstellung von Verbindung 135 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{{7-[3-(piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0299] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperazin (0,761 g, 8,85 mmol), wurde Verbindung 135 in Tabelle 4 (0,68 g, 74% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,80 (s, 8H), 2,42 (m, 2H), 1,95 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 523 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 521 (M-H)[–].

Beispiel 136 – Herstellung von Verbindung 136 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[glykoly]l(propyl)amino}propoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0300] Eine Mischung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(propylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (0,52 g, 1,05 mmol), Glykolsäure (0,08 g, 1,05 mmol), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluroniumhexafluorophosphat (0,6 g, 1,58 mmol) und Diisopropylethylamin (0,55 ml, 3,15 mmol) in Dimethylacetamid (8 ml) wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wurde zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, wonach die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 3 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether trituriert, was Verbindung 136 in Tabelle 4 (0,29 g, 50% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,22 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,82 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 552 (M-H)[–].

Beispiel 137 – Herstellung von Verbindung 137 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(4-glykoly]l(piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0301] In Analogie zu der in Beispiel 136 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{{7-[3-(piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl}amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (0,68 g, 1,3 mmol), wurde Verbindung 137 in Tabelle 4 (0,232 g, 31% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 2,50 (t, 2H unter DMSO), 2,38 (br s, 4H), 1,95 (m, 2H);
MS (–ve ESI): 579 (M-H)[–].

Beispiel 138 – Herstellung von Verbindung 138 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-{[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino}propoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0302] Eine Mischung von 2-(4-{[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,25 g, 0,49 mmol), trans-2-(Hydroxymethyl)cyclohexylamin-hydrochlorid (0,242 g, 1,5 mmol), Diisopropylethylamin (0,44 ml, 2,5 mmol) und Kaliumiodid (0,249 g, 1,5 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 1 Stunde auf 80°C und dann über Nacht auf 125°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand direkt mittels Umkehrphasen-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung von 5 bis 95% Acetonitril (mit 0,2% Trifluoressigsäure) in Wasser (mit 0,2% Trifluoressigsäure) als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und dann auf ungefähr ein Viertel ihres Volumens eingedampft, wonach die wäßrige Lösung durch Zutropfen von konzentriertem Natriumhydroxid basisch gestellt wurde. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft trocknen gelassen, was Verbindung 138 in Tabelle 4 (0,142 g, 51% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,26 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,47 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 3H), 0,80-1,35 (m, 5H);
MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

Beispiel 139 – Herstellung von Verbindung 139 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propoxy}chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0303] Eine Mischung von 2-(4-{[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,738 g, 1,45 mmol), (1 α ,5 α ,6 α)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-6-methanol (siehe Synlett, 1996, 11, 1097–1099, 0,149 g, 1,32 mmol), Diisopropylethylamin (0,51 ml, 2,9 mmol) und Kaliumiodid (0,241 g, 1,45 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe einer weiteren Portion Diisopropylethylamin (0,25 ml) wurde die Mischung noch 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Dichlormethan verdünnt und direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 M Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 139 in Tabelle 4 (0,320 g, 44% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,22-1,27 (m, 3H);
MS (+ve ESI): 550 (M+H)⁺.

Beispiel 140 – Herstellung von Verbindung 140 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-{[(2R)-2-hydroxypropyl]amino}propoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0304] Eine zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung analoge Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-1-Aminopropan-2-ol (0,150 g, 2,0 mmol). Nach Chromatographie wurden die erhaltenen Feststoffe mit heißem Acetonitril und dann mit Diethylether trituriert, was Verbindung 140 in Tabelle 4 (0,035 g, 14% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆ + Essigsäure d₄): 8,54 (s, 1H), 8,30-8,40 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,77 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,03-3,14 (t, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 2H), 1,11 (d, 3H);
MS (+ve ESI): 512 (M+H)⁺.

Beispiel 141 – Herstellung von Verbindung 141 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-{[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0305] In Analogie zu der in Beispiel 140 beschriebenen Umsetzung, aber unter Verwendung von (2S)-2-Aminopropan-1-ol (0,150 g, 2,0 mmol), wurde Verbindung 141 in Tabelle 4 (0,090 g, 35% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆ + Essigsäure d₄): 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,20 (d, 3H);
MS (+ve ESI): 512 (M+H)⁺.

Beispiel 142 – Herstellung von Verbindung 142 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0306] Eine Mischung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,25 g, 0,49 mmol), Diisopropylethylamin (0,171 ml, 0,98 mmol), 2-Amino-2-methylpropanol (0,13 g, 1,47 mmol) und Kaliumiodid (0,16 g, 0,98 mmol) in Dimethylacetamid (3 ml) wurde 16 Stunden auf 75°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit einer Mischung von Dimethylsulfoxid, Acetonitril und Wasser (7:2:1, 3 ml) verdünnt und mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2% wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wässrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Das Produkt wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, was Verbindung 142 in Tabelle 4 (0,23 g, 90% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab.
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 4H) unter DMSO, 1,95 (m, 2H), 1,0 (m, 6H);
MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻.

Beispiel 143 – Herstellung von Verbindung 143 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0307] In Analogie zu der in Beispiel 142 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (+/-)-3-Amino-1,2-propandiol (0,16 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 143 in Tabelle 4 (0,05 g, 19% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,6 (m, 1H), 1,90 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 528 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 526 (M-H)⁻.

Beispiel 144 – Herstellung von Verbindung 144 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0308] Eine Mischung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,25 g, 0,49 mmol), Diisopropylethylamin (0,171 ml, 0,98 mmol), 2-(2-Aminoethoxy)ethanol (0,155 g, 1,47 mmol) und Kaliumiodid (0,16 g, 0,98 mmol) in Dimethylacetamid (3 ml) wurde 16 Stunden bei 75°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylsulfoxid:Acetonitril:Wasser (7:2:1, 3 ml) verdünnt und mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2% wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wässrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann bei 60°C unter Vakuum getrocknet, was Verbindung 144 in Tabelle 4 (0,195 g, 73% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,90 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 542 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 540 (M-H)⁻.

Beispiel 145 – Herstellung von Verbindung 145 in Tabelle 4 – 2-[4-((7-{3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0309] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 1-Acetylpiperazin (0,188 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 145 in Tabelle 4 (0,25 g, 91% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,90 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 565 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 563 (M-H)[–].

Beispiel 146 – Herstellung von Verbindung 146 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0310] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amin (0,152 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 146 in Tabelle 4 (0,19 g, 73% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,0 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H);
 MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺
 MS (–ve ESI): 536 (M-H)[–].

Beispiel 147 – Herstellung von Verbindung 147 in Tabelle 4 – 2-[4-({7-[3-(Allylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0311] In Analogie zu der in Beispiel 142 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Allylamin (0,084 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 147 in Tabelle 4 (0,117 g, 48% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 11,0 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 494 (M+H)⁺
 MS (–ve ESI): 492 (M-H)[–].

Beispiel 148 – Herstellung von Verbindung 148 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-((1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl)amino)propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0312] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (+/–)-Valinol (0,152 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 148 in Tabelle 4 (0,137 g, 52% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,50 (br s, 1H), 0,85 (m, 6H);
 MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺.

Beispiel 149 – Herstellung von Verbindung 149 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-[[5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0313] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von [(5-Methylisoxazol-3-yl)methyl]amin (0,166 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 149 in Tabelle 4 (0,124 g, 46% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (br s, 1H), 1,90 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 549 (M+H)⁺
 MS (–ve ESI): 547 (M-H)[–].

Beispiel 150 – Herstellung von Verbindung 150 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0314] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Tetrahydro-2H-pyran-4-amin (0,150 g, 1,47 mmol), wurde Verbindung 150 in Tabelle 4 (0,149 g, 56% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (br s, 1H), 1,20 (m, 2H);
 MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺
 MS (–ve ESI): 536 (M-H)[–].

Beispiel 151 und 152 – Herstellung von Verbindung 151 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyr

azol-1-yl]acetamid und Verbindung 152 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-hydroxypropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0315] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (3S)-Pyrrolidin-3-ylmethanol (0,150 g, 1,47 mmol), wurde die als erstes eluierende Verbindung 151 in Tabelle 4 (0,075 g, 28% Ausbeute):

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,50 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,40 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 536 (M-H)[–].

und die als zweites eluierende Verbindung 152 in Tabelle 4 (0,027 g, 12% Ausbeute):

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 1,95 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 453 (M-H)[–].

erhalten.

[0316] Das als Ausgangsstoff verwendete (3S)-Pyrrolidin-3-ylmethanol wurde folgendermaßen hergestellt:

a) (3S)-3-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,9 g, 4,48 mmol) wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann zusammen mit Toluol eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol (20 ml) gelöst und dann mit makroporösem Carbonat (3 g) versetzt, wonach die heterogene Mischung 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde, was eine Mischung mit einem pH-Wert von 9 ergab. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft, was (3S)-Pyrrolidin-3-ylmethanol in Form eines Öls ergab, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde:

¹H-NMR (DMSO d₆): 3,25 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 101 (M+H)⁺.

Beispiel 153 – Herstellung von Verbindung 153 in Tabelle 4 – 2-(4-[[7-(3-Aminopropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0317]

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (0,214 g, 0,37 mmol) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Hydrazinhydrat (2,2 mmol) wurde die Mischung 16 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung aufkonzentriert, mit einer Mischung von Dimethylsulfoxid, Acetonitril und Wasser (7:2:1, 3 ml) verdünnt und dann mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wäßriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wäßrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60°C unter Vakuum getrocknet, was Verbindung 153 in Tabelle 4 (0,086 g, 52% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,80 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 454 (M+H)⁺

MS (–ve ESI): 452 (M-H)[–].

[0318] Das als Ausgangsstoff verwendete N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Mischung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,25 g, 0,49 mmol), Kaliumphthalimid (0,109 g, 0,59 mmol), Kaliumcarbonat (0,081 g, 0,59 mmol) und Kaliumiodid (0,098 g, 0,59 mmol) in Dimethylacetamid (2 ml) wurde 16 Stunden auf 75°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach Zugabe von wäßrigem Natriumhydrogencarbonat wurde der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser, Acetonitril und dann Diethylether gewaschen, was N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (0,214 g, 75% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,15 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 584 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 582 (M-H)⁻.

Beispiel 154 – Herstellung von Verbindung 154 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0319] In Analogie zu der in Beispiel 144 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (3R,5S)-5-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-3-ol (0,150 g, 1, mmol), wurde Verbindung 154 in Tabelle 4 (0,138 g, 50% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 552 (M-H)⁻.

Beispiel 155 – Herstellung von Verbindung 155 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0320] Eine Mischung von 2-(4-[(7-(2-Chlorethoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (0,20 g, 0,38 mmol), Triethylamin (0,15 ml, 1,13 mmol), 3-Amino-2,2-dimethylpropan-1-ol (0,117 g, 1,13 mmol) und Kaliumiodid (0,126 g, 0,76 mmol) in Dimethylacetamid (3 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und dann filtriert. Das Filtrat wurde direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Acetonitril und dann mit Diethylether trituriert, was Verbindung 155 in Tabelle 4 (0,089 g, 65% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,50 (s, 2H unter DMSO), 0,97 (s, 6H);
MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻.

Beispiel 156 – Herstellung von Verbindung 156 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0321] In Analogie zu der in Beispiel 155 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclohexylamino)ethanol (0,162 g, 1,13 mmol), wurde Verbindung 156 in Tabelle 4 (0,045 g, 21% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆ bei 373K): 9,89 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,08 (t, 2H unter Wasser), 2,82 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,65 (d, 1H), 1,32 (m, 6H);
MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 564 (M-H)⁻.

Beispiel 157 – Herstellung von Verbindung 157 in Tabelle 4 – 2-(4-[(7-{2-(Cyclopropylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0322] In Analogie zu der in Beispiel 155 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Cyclopropylamin (0,4 g, 6,8 mmol), wurde Verbindung 157 in Tabelle 4 (0,18 g, 44% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 0,70 (d, 4H);
MS (+ve ESI) 480 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 478 (M-H)⁻.

Beispiel 158 – Herstellung von Verbindung 158 in Tabelle 4 – 2-[4-[(7-{2-(Cyclobutylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0323] In Analogie zu der in Beispiel 155 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Cyclobutylamin

(0,5 g, 6,8 mmol), wurde Verbindung 158 in Tabelle 4 (0,225 g, 54% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 494 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 492 (M-H)⁻.

Beispiel 159 – Herstellung von Verbindung 159 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0324] In Analogie zu der in Beispiel 155 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 4-Aminotetrahydro-2H-pyran (0,68 g, 6,8 mmol), wurde Verbindung 159 in Tabelle 4 (0,078 g, 18% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,34 (2H unter Wasser), 3,00 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,28 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 524 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 522 (M-H)⁻.

Beispiel 160 – Herstellung von Verbindung 160 in Tabelle 4 – 2-[4-({7-[2-(Cyclopentylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0325] In Analogie zu der in Beispiel 155 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Cyclopentylamin (1,9 g, 22,4 mmol), wurde Verbindung 160 in Tabelle 4 (0,640 g, 45% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,34 (1H unter Wasser), 3,13 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 4H);

MS (+ve ESI) 508 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 506 (M-H)⁻.

Beispiel 161 – Herstellung von Verbindung 161 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-[2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0326] In Analogie zu der in Beispiel 155 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethanol (0,569 g, 3,93 mmol), wurde Verbindung 161 in Tabelle 4 (0,391 g, 53% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

[0327] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethanol wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Mischung von Ethanolamin (1,76 ml, 0,029 mmol) und Tetrahydro-4H-pyran-4-on (3,5 g, 0,035 mmol) in Ethanol (30 ml) wurde 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eis gekühlt und dann über einen Zeitraum von 20 Minuten langsam mit Natriumborhydrid (1,33 g, 0,035 mmol) versetzt. Die Mischung wurde noch 15 Minuten gerührt und dann mit Wasser (10 ml) versetzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wonach der Rückstand in Dichlormethan gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 15% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichloromethan als Elutionsmittel gereinigt, was 2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethanol (1,25 g, 30% Ausbeute) in Form eines klaren Öls ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 4,00 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,43 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 146 (M+H)⁺.

Beispiel 162 – Herstellung von Verbindung 162 in Tabelle 4 – 2-[4-[(7-[2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0328] Eine Mischung von 2-(4-[[7-(2-Chloroethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluor-

phenyl)acetamid-hydrochlorid (0,25 g, 0,47 mmol), Triethylamin (0,2 ml, 1,41 mmol), 2-(Cyclopentylamino)ethanol (0,121 g, 0,094 mmol) und Kaliumiodid (0,156 g, 0,94 mmol) in Dimethylacetamid (3 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Dimethylacetamid verdünnt und dann filtriert. Das Filtrat wurde direkt mittels Umkehrphasen-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung von 5 bis 95% Acetonitril (mit 0,2% Trifluoressigsäure) in Wasser (mit 0,2% Trifluoressigsäure) als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt und dann mit Natriumcarbonat (1,5 g) versetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was Verbindung 162 in Tabelle 4 (0,027 g, 10% Ausbeute) in Form eines gebrochenen weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,14 (m, 1H unter Wasser), 2,91 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 550 (M-H)⁻.

[0329] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(Cyclopentylamino)ethanol wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Mischung von Ethanolamin (4 ml, 0,066 mmol) und Cyclopentanon (6,85 ml, 0,08 mmol) in Ethanol (60 ml) wurde 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wurde in Eis gekühlt und dann über einen Zeitraum von 20 Minuten langsam mit Natriumborhydrid (3,04 g, 0,08 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und dann mit Wasser (10 ml) versetzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wonach der Rückstand in Dichlormethan gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Das Rohprodukt wurde mittels Vakuumdestillation gereinigt, was 2-(Cyclopentylamino)ethanol (3 g, 35% Ausbeute) in Form eines klaren Öls ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 3,63 (t, 2H), 3,07 (quintet, 1H), 2,77 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,34 (m, 2H).

Beispiel 163 – Herstellung von Verbindung 163 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0330] In Analogie zu der in Beispiel 162 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,16 g, 1,6 mmol), wurde Verbindung 163 in Tabelle 4 (0,105 g, 37% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆ + CD₃COOH): 8,90 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,66 (m, 7H), 1,92 (m, 4H);

MS (+ve ESI) 524 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 522 (M-H)⁻.

Beispiel 164 – Herstellung von Verbindung 164 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{2-(Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0331] Eine Mischung von 2-[4-[(7-{2-(Cyclopropylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,15 g, 0,31 mmol), Glykolaldehyd (0,028 g, 0,46 mmol) und MP-Triacetoxyborhydrid (2 mmol/g, 0,39 g, 0,78 mmol) in Dimethylformamid (1,5 ml) wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether trituriert, was Verbindung 164 in Tabelle 4 (0,065 g, 40% Ausbeute) in Form eines gelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,39 (t, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,00 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,37 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 524 (M+H)⁺.

Beispiel 165 – Herstellung von Verbindung 165 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0332] In Analogie zu der in Beispiel 164 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-[4-[(7-{2-(Cyclobutylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,13 g, 0,26 mmol), wurde Verbindung 165 in Tabelle 4 (0,072 g, 52% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (1H unter Wasser), 2,88 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 538 (M+H)⁺.

Beispiel 166 – Herstellung von Verbindung 166 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0333] Eine Mischung von 2-[4-((7-{2-(Cyclopentylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,15 g, 0,296 mmol), Kaliumcarbonat (0,121 g, 0,88 mmol), 3-Chlorpropanol (0,075 ml, 0,088 mmol) und Kaliumiodid (0,098 g, 0,59 mmol) in Dimethylacetamid (2 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan und einigen Tropfen Methanol verdünnt und dann filtriert. Das Filtrat wurde direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Diethylether trituriert, was Verbindung 166 in Tabelle 4 (0,022 g, 13% Ausbeute) in Form eines gelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,26 (br s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 564 (M-H)⁻.

Beispiel 167 – Herstellung von Verbindung 167 in Tabelle 4 – 2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(glycoloyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0334] Eine Mischung von 2-[4-((7-{2-(Cyclopentylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,15 g, 0,3 mmol), Glykolsäure (0,023 g, 0,3 mmol), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,171 g, 0,45 mmol) und Diisopropylethylamin (0,156 ml, 0,9 mmol) in Dimethylacetamid (2 ml) wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und dann zunächst mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak) in Dichlormethan als Elutionsmittel und dann mittels Umkehrphasen-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 95% Acetonitril (mit 0,2% Trifluoressigsäure) und Wasser (mit 0,2% Trifluoressigsäure) als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 167 in Tabelle 4 (0,038 g, 22% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆ bei 373 K): 9,86 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,20 (1H unter Wasser), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,56 (m, 2H);

MS (+ve ESI) 566 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 564 (M-H)⁻.

Beispiel 168 – Herstellung von Beispiel 168 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0335] Eine Mischung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[(7-(2-oxoethoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (0,202 g, 0,46 mmol), Essigsäure (0,039 ml, 0,68 mmol), [(2S)-1-Methylpiperazin-2-yl]methanol (0,089 g, 0,68 mmol) in Methanol (5 ml) wurde mit MP-Natriumcyanoborhydrid (2,0 mmol/g, 0,363 g, 0,726 mmol) versetzt, wonach die Mischung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (0,049 g, 0,58 mmol) wurde die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung filtriert und das verbleibende Polymer erschöpfend mit Methanol gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 3 bis 10% 7 N Ammoniak in Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 168 in Tabelle 4 (0,086 g, 34% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,25-3,43 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,96 (t, 1H);

MS (+ve ESI): 553 (M+H)⁺.

[0336] Das als Ausgangsstoff verwendete [(2S)-1-Methylpiperazin-2-yl]methanol wurde folgendermaßen hergestellt:

- Eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (1 M, 22,0 ml, 22,0 mmol) wurde zu einer auf -15°C abgekühlten Lösung von (2S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-2-carbonsäure (siehe US 5348955, 1,007 g, 4,38 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) getropft. Die Mischung wurde über einen Zeitraum

von 1,5 Stunden auf 15°C kommen gelassen und dann 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde in einem Eisbad gekühlt und dann tropfenweise mit Wasser (0,4 ml) gefolgt von verdünnter Natriumhydroxidlösung (1 M, 0,4 ml) und einer weiteren Portion Wasser (1,2 ml) versetzt. Die Mischung wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, wonach der Rückstand mit Diethylether gewaschen wurde. Nach Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 10% Methanol (mit 10% 7 M Ammoniak in Methanol) in Dichloromethan als Elutionsmittel gereinigt, was [(2S)-1-Methylpiperazin-2-yl]methanol (0,3802 g, 67% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 3,88 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 2,79-2,96 (m, 4H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00-2,15 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃): 43,1, 46,3, 49,0, 56,2, 61,6, 63,6.

[0337] Das als Ausgangsstoff verwendete N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2-oxoethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Lösung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2,2-dimethoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (0,104 g, 0,21 mmol) in verdünnter Salzsäurelösung (1 M, 1 ml) und Tetrahydrofuran (5 ml) wurde 10 Stunden am Rückfluß erhitzt.

[0338] Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann filtriert. Der abfiltrierte Feststoff wurde mit Tetrahydrofuran trituriert und dann unter Vakuum getrocknet, was N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2-oxoethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid in Form eines Gemischs von Aldehyd und Hemiacetal im Verhältnis von ungefähr 1:1 (0,080 g, 87% Ausbeute) ergab, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde:

MS (+ve ESI): 457 (M+H₂O+H)⁺.

Beispiel 169 – Herstellung von Beispiel 169 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0339] In Analogie zu der in Beispiel 168 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin (0,016 g, 0,158 mmol), wurde Verbindung 169 in Tabelle 4 (0,0395 g, 48% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,19-3,33 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 524 (M+H)⁺.

Beispiel 170 – Herstellung von Beispiel 170 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0340] In Analogie zu der in Beispiel 168 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von [(2R)-4-Methylpiperazin-2-yl]methanol (Synlett., 1996, 143–144, 0,089 g, 0,68 mmol), wurde Verbindung 170 in Tabelle 4 (0,050 g, 20% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,20-3,45 (unter H₂O), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,72-2,87 (m, 2H), 2,60 (d, 1H), 2,20-2,49 (unter DMSO), 2,13 (s, 3H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 553 (M+H)⁺.

Beispiel 171 – Herstellung von Beispiel 171 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0341] In Analogie zu der in Beispiel 168 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-4-ylmethanol (0,079 g, 0,69 mmol), wurde Verbindung 171 in Tabelle 4 (0,040 g, 16% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,37 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,06-1,19 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

Beispiel 172 – Herstellung von Beispiel 172 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0342] In Analogie zu der in Beispiel 168 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperidin-4-ylethanol (0,088 g, 0,68 mmol), wurde Verbindung 172 in Tabelle 4 (0,098 g, 39% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,13-7,27 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,01 (t, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,30-1,39 (m, 3H), 1,07-1,21 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺.

Beispiel 173 – Herstellung von Beispiel 173 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0343] In Analogie zu der in Beispiel 168 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Aminoethanol (0,042 g, 0,69 mmol), wurde Verbindung 173 in Tabelle 4 (0,011 g, 5% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,68 (t, 2H);

MS (+ve ESI): 484 (M+H)⁺.

Beispiel 174 – Herstellung von Beispiel 174 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(2-{[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino)ethoxy}chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0344] In Analogie zu der in Beispiel 168 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von trans-2-(Hydroxymethyl)cyclohexylamin-hydrochlorid (0,113 g, 0,68 mmol), wurde Verbindung 174 in Tabelle 4 (0,041 g, 16% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,48 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,28 (td, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 0,80-1,38 (m, 5H);

MS (+ve ESI): 552 (M+H)⁺.

Beispiel 175 – Herstellung von Verbindung 175 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0345] In Analogie zu der in Beispiel 122 beschriebenen Umsetzung, aber unter Verwendung von Ethanolamin (0,15 ml, 1,90 mmol), wurde Verbindung 175 in Tabelle 4 (0,125 g, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,62 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,98 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 498 (M+H)⁺.

Beispiel 176 – Herstellung von Verbindung 176 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0346] In Analogie zu der in Beispiel 122, beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Pyrrolidin (0,059 g, 0,39 mmol), wurde Verbindung 176 in Tabelle 4 (0,110 g, 56% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,15 (m, 10H), 2,08 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 507 (M+H)⁺.

Beispiel 177 – Herstellung von Verbindung 177 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0347] Eine Mischung von Cäsiumcarbonat (0,122 g, 0,38 mmol), N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,150 g, 0,38 mmol) und Methyljodid (0,054 g, 0,38 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wonach der Rückstand mit Acetonitril trituriert wurde, was einen gelben Feststoff ergab, der mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die produktthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit

wäßrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was Verbindung 177 in Tabelle 4 (0,026 g, 17% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,64 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 412 (M+H)⁺.

Beispiel 178 – Herstellung von Verbindung 178 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0348] Eine Mischung von 2-(4-{[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-Hydrochloridsalz (0,5 g 0,98 mmol), N-N-Diisopropylethylamin (0,342 ml, 1,97 mmol), 2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethanol (0,285 g, 1,97 mmol) und Kaliumiodid (0,326 g, 1,97 mmol) in Dimethylacetamid (4 ml) wurde 16 Stunden auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylsulfoxid:Acetonitril:Wasser (7:2:1, 3 ml) verdünnt und mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wäßriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Das Elutionsmittel wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und mit wäßrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann mit Diethylether trituriert, was Verbindung 178 in Tabelle 4 (0,308 g, 54% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 582 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 580 (M-H)⁻.

Beispiel 179 – Herstellung von Verbindung 179 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0349] Eine Mischung von 2-(4-{[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-Hydrochloridsalz (0,5 g 0,98 mmol), N-N-Diisopropylethylamin (1,37 ml, 7,86 mmol), 2-[(2R)-Piperidin-2-yl]ethanol-hydrochlorid (0,57 g, 3,94 mmol) und Kaliumiodid (0,652 g, 3,94 mmol) in Dimethylacetamid (4 ml) wurde 32 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylsulfoxid:Acetonitril:Wasser (7:2:1, 6 ml) verdünnt und mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wäßriger Trifluoressigsäure und Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Das Elutionsmittel wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und mit wäßrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und 16 Stunden bei 40°C im Vakuumofen getrocknet, was Verbindung 179 in Tabelle 4 (0,228 g, 41% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 566 (M+H)⁺.

Beispiel 180 – Herstellung von Verbindung 180 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0350] In Analogie zu der in Beispiel 179 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-[(2S)-Piperidin-2-yl]ethanol-hydrochlorid (0,57 g, 3,94 mmol) wurde Verbindung 180 in Tabelle 4 (0,280 g, 50% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,30 (br s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,30 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 566 (M+H)⁺.

Beispiel 181 – Herstellung von Verbindung 181 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0351] In Analogie zu der in Beispiel 179 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von [(2R)-4-Methylpiperazin-2-yl]methanol (0,216 g, 1,66 mmol) wurde Verbindung 181 in Tabelle 4 (0,161 g, 34% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,15 (m, 3H), 1,80 (m, 3H);

MS (+VE ESI): 567 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 565 (M-H)⁻.

Beispiel 182 – Herstellung von Verbindung 182 in Tabelle 4 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0352] Eine Mischung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-Hydrochloridsalz (0,550 g, 1,08 mmol), N-N-Diisopropylethylamin (0,376 ml, 2,16 mmol), [(2S)-1-Methylpiperazin-2-yl]methanol (0,281 g, 2,16 mmol) und Kaliumiodid (0,356 g, 2,16 mmol) in Dimethylacetamid (4 ml) wurde 16 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylsulfoxid:Acetonitril:Wasser (7:2:1, 6 ml) verdünnt und mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Das Elutionsmittel wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und mit wässrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Das Produkt wurde mit 10% Methanol in Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert, was Verbindung 182 in Tabelle 4 (0,466 g, 76% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,10 (bs, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,40 (bs, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 1H);

MS (-VE ESI): 565 (M-H)⁻.

Beispiel 183 – Herstellung von Verbindung 183 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0353] In Analogie zu der in Beispiel 179 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Morpholin-2-ylmethanol (0,200 g, 1,71 mmol), wurde Verbindung 183 in Tabelle 4 (0,161 g, 34% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,30 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,0 (m, 3H), 1,75 (m, 1H);

MS (-VE ESI): 552 (M-H)⁻.

Beispiel 184 – Herstellung von Verbindung 184 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0354] In Analogie zu der in Beispiel 179 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (3S)-Morpholin-3-ylmethanol (0,567 g, 4,84 mmol), wurde Verbindung 184 in Tabelle 4 (0,292 g, 27% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,25-7,04 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,75-3,55 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,50 (4H, m unter DMSO), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,0-1,80 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 554 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 552 (M-H)⁻.

Beispiel 185 – Herstellung von Verbindung 185 in Tabelle 4 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[(7-{3-(glykoloylamino)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0355] Eine Mischung von 2-(4-[[7-(3-Aminopropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,15 g, 0,33 mmol), Hydroxyessigsäure (0,033 g, 0,43 mmol), N-N-Diisopropylethylamin (0,115

ml, 0,66 mmol) und O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,164 g, 1,97 mmol) in Dimethylacetamid (4 ml) wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylsulfoxid:Acetonitril:Wasser (7:2:1, 3 ml) verdünnt und mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wäßriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 70°C über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Das Elutionsmittel wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und mit wäßrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann mit Diethylether trituriert, was Verbindung 185 in Tabelle 4 (0,055 g, 32% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,30-7,05 (m, 4H), 5,50 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,0 (m, 2H); MS (+VE ESI): 512 (M+H)⁺
MS (-VE ESI): 510 (M-H)⁻.

Beispiel 186 – Herstellung von Verbindung 186 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0356] In Analogie zu der in Beispiel 122, beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Propylamino)ethanol (129 mg, 1,25 mmol) und 2-(4-[(7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (113 mg, 0,25 mmol), wurde Verbindung 186 in Tabelle 5 (60 mg, 46% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,50 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,26 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,81 (t, 3H); MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

Beispiel 187 – Herstellung von Verbindung 187 in Tabelle 5 – 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0357] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Ethylamino)ethanol (111 mg, 1,25 mmol), wurde Verbindung 187 in Tabelle 5 (40 mg, 32% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,58 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); MS (+ve ESI): 508 (M+H)⁺.

Beispiel 188 – Herstellung von Verbindung 188 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0358] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (126 mg, 1,25 mmol), wurde Verbindung 188 in Tabelle 5 (101 mg, 78% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,92 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,40 (br s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,58 (m, 1H); MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

Beispiel 189 – Herstellung von Verbindung 189 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0359] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperidin-4-ylmethanol (144 mg, 1,25 mmol), wurde Verbindung 189 in Tabelle 5 (122 mg, 92% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,50 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,54 (br s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,30 (m, 2H); MS (+ve ESI): 534 (M+H)⁺.

Beispiel 190 – Herstellung von Verbindung 190 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0360] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 3-Amino-3-methylbutan-1-ol (129 mg, 1,25 mmol), wurde Verbindung 190 in Tabelle 5 (105 mg, 81% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,51 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (t, 2H), 1,22 (s, 6H);
MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

Beispiel 191 – Herstellung von Verbindung 191 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0361] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(2-Hydroxyethyl)piperidin (0,258 g, 2,00 mmol), wurde Verbindung 191 in Tabelle 5 (0,150 g, 77% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆, 373 K): 10,19 (1H, s), 9,63 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,27 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,33 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,86 (1H, m), 5,02 (2H, s), 4,21 (2H, t), 3,50 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,54 (1H, m), 2,01 (3H, m), 1,84 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (5H, m), 1,39 (2H, m);
MS (+ve ESI): 548 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 546 (M-H)⁻.

Beispiel 192 – Herstellung von Verbindung 192 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0362] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-Piperazin-1-ylethanol (0,26 ml, 2,15 mmol), wurde Verbindung 192 in Tabelle 5 (0,214 g, 91% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,28 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,35 (m, 16H);
MS (+ve ESI): 549 (M+H)⁺.

Beispiel 193 – Herstellung von Verbindung 193 in Tabelle 5 –

N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0363]

2-{4-[(7-{3-[(2-{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl](tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,110 g, 0,16 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst und dann mit einer Lösung von tetra-N-Butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 M Lösung, 0,8 ml, 0,8 mmol) versetzt. Nach 1 Stunden Rühren wurde eine weitere Portion tetra-N-Butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 M Lösung, 0,64 ml, 0,64 mmol) zugegeben, wonach die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan mit 2" 7 N Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit Acetonitril trituriert, was Verbindung 193 in Tabelle 5 (0,028 g, 32% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,51 (1H, s), 9,90 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,33 (2H, d), 7,78 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,34 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,16 (1H, s), 6,90 (1H, t), 5,05 (2H, s), 4,37 (1H, t), 4,18 (2H, t), 3,81 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,45 (4H, m), 2,62 (3H, m), 1,92 (3H, m), 1,72 (1H, m);
MS (+ve ESI): 550 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 548 (M-H)⁻.

[0364] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-{4-[(7-{3-[(2-{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl](tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Lösung von Tetrahydrofuran-3-amin (siehe WO 98/08855, 0,500 g, 4,04 mmol) und Natriumacetat (0,331 g, 4,04 mmol) in einer Mischung von Methanol und Tetrahydrofuran im Verhältnis 1:3 (60 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von tert-Butyldimethylsilyloxyacetaldehyd (2,112 g, 12,12 mmol) gefolgt von Eisessig (1,456 g, 24,24 mmol) wurde dann über einen Zeitraum von 3 Minuten in 5 Portionen Natriumtriacetoxymethylborhydrid (2,568 g, 12,12 mmol) zugegeben (VORSICHT: kräftiges Aufschäumen), wonach die erhaltene Suspension 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck verblieb eine dicke braune Paste, die in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit einer Lösung von Ammoniak in Methanol (7 M Lösung, 25 ml) versetzt wurde. Die Mischung wurde 10 Minuten gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft, wobei eine orangefarbene Paste zurückblieb, die mit Dichlormethan (50 ml) trituriert und über Celite filtriert wurde. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei eine braune gummiartige Substanz verblieb, die in Me-

thyl-tert-butylether (3 ml) gelöst und dann mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Methyl-tert-butylether als Elutionsmittel gereinigt wurde, was N-(2-{{tert-butyl(dimethyl)silyloxy}ethyl}tetrahydrofuran-3-amin (0,446 g, 48% Ausbeute) in Form eines braunen Öls ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 3,68 (8H, m), 2,68 (2H, m), 2,04 (1H, m), 1,73 (1H, m), 0,82 (9H, s), 0,00 (6H, s).

b) In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyloxy}ethyl}tetrahydrofuran-3-amin (0,446 g, 1,81 mmol), wurde 2-{4-[[7-{3-[[tert-Butyl(dimethyl)silyloxy]ethyl}(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,112 g, 39% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (CDCl₃): 11,01 (1H, br s), 9,79 (1H, br s), 8,70 (1H, d), 8,63 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,24 (1H, m), 6,78 (1H, m), 5,09 (2H, s), 4,33 (1H, m), 4,14 (2H, m), 3,96 (2H, t), 3,88 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,34 (1H, br s), 3,13 (2H, m), 2,32 (5H, m), 0,92 (9H, s), 0,11 (6H, s);

MS (+ve ESI): 664 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 662 (M-H)⁻

Beispiel 194 – Herstellung von Verbindung 194 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0365] Eine Lösung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,060 g, 0,13 mmol) in Morpholin (20 ml) wurde 2 Stunden auf 80°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei ein brauner Feststoff verblieb, der mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Diethylether trituriert wurde, was Verbindung 194 in Tabelle 5 (0,052 g, 76% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,72 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,35 (quintet, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,98 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 506 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 504 (M-H)⁻

Beispiel 195 – Herstellung von Verbindung 195 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-((7-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0366] Eine Lösung von (2S)-2-[[4-[[1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,332 g, 0,59 mmol) in Trifluoressigsäure (5 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was Verbindung 195 in Tabelle 5 (0,355 g, 87% Ausbeute) in Form des Ditrifluoracetatsalzes ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,17 (br s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 8,91 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (br m, 1H), 3,28 (br m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 462 (M+H)⁺

[0367] Der (2S)-2-[[4-[[1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine Lösung von (2S)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,25 g, 1,24 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (0,167 g, 1,4 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit Methansulfonylchlorid (0,11 ml, 1,4 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 4-(Dimethylamino)pyridin (0,051 g, 0,42 mmol) und Methansulfonylchlorid (0,033 ml, 0,42 mmol) versetzt, wonach die Mischung noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung direkt durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 3:1 bis 1:1 als Elutionsmittel gereinigt, was (2S)-2-[[4-[[1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,325 g, 94% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 4,28 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,92 (m, 4H).

b) Eine Lösung von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[7-hydroxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,590 g, 0,97 mmol), Cäsiumcarbonat (1,95 g, 5,98 mmol) und (2S)-2-[[4-[[1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,325 g, 1,16 mmol) in Dimethylacetamid (10 ml) wurde 18 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei ein braunes Öl verblieb, das mittels Kieselgelchromatographie gereinigt wurde. Durch Elution mit 5 bis 7% Methanol in Dichlormethan wurde

(2S)-2-[[4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,332 g, 61% Ausbeute) in Form eines hellbraunen Feststoffs ergab.
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,51 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,30 (m, 2H unter Wasser), 1,97 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,42 (s, 9H);
 MS (+ve ESI): 562 (M+H)⁺.

Beispiel 196 – Herstellung von Verbindung 196 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0368] Eine Lösung von 2-{4-[(7-[(2S)-1-(2-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,055 g, 0,09 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0,5 ml, 0,5 mmol) versetzt, wonach die Mischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, wobei ein gelber Film verblieb, der mittels Kieselgelchromatographie gereinigt wurde. Durch Elution mit 5 bis 10% Methanol und dann 10% Methanol mit 7 M Ammoniak wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Films erhalten, der in Methanol (5 ml) gelöst und mit einer Lösung von Salzsäure in Diethylether (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) versetzt wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was Verbindung 196 in Tabelle 5 in Form des Dihydrochloridsalzes (0,027 g, 52% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 12,06 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 8,96 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 1H);
 MS (+ve ESI): 506 (M+H)⁺.

[0369] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-{4-[(7-[(2S)-1-(2-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine Mischung von N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid bis(trifluoracetat) (0,20 g, 0,29 mmol) und (tert-Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (0,10 ml, 0,52 mmol) in Tetrahydrofuran (9 ml) und Methanol (3 ml) mit einer katalytisch wirksamen Menge Essigsäure wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (0,11 g, 0,52 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer weiteren Portion Natriumtriacetoxyborhydrid (0,22 g, 1,04 mmol) wurde die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer weiteren Portion Natriumtriacetoxyborhydrid (0,22 g, 1,04 mmol) wurde die Mischung über nach bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung in Natriumhydroxidlösung (1 M, 50 ml) gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, wobei ein gelber Film verblieb, der mittels Kieselgelchromatographie gereinigt wurde. Durch Elution mit 5 bis 10% Methanol in Dichlormethan wurde 2-{4-[(7-[(2S)(2S)-1-(2-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,055 g, 31% Ausbeute) erhalten:
 MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

Beispiel 197 – Herstellung von Verbindung 197 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-[(2S)-1-glykoly]pyrrolidin-2-yl]methoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0370] Eine Lösung von N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid bis(trifluoracetat) (0,112 g, 0,16 mmol) und Triethylamin (0,1 ml, 0,7 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit Acetoxyacetylchlorid (0,017 ml, 0,16 mmol) versetzt, wonach die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Methanol (5 ml) gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von Natriumhydroxid (2 M, 0,5 ml) wurde die Mischung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Wasser (5 ml) mit Ultraschall behandelt und dann filtriert. Der Feststoff wurde durch Umkehrphasen-Chromatographie gereinigt, was Verbindung 197 in Tabelle 5 (0,029 g, 35% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,55 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,56 und 4,37 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,40 (m, 2H unter Wasser), 1,98 (m, 4H);
 MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

Beispiel 198 – Herstellung von Verbindung 198 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0371] Eine Lösung von 3-[[4-[[1-(2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,435 g, 0,78 mmol) in Trifluoressigsäure (10 ml) wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Diethylether (25 ml) gerührt und dann filtriert und unter Stickstoff getrocknet, was Verbindung 198 in Tabelle 5 (0,537 g, 100% Ausbeute) ergab: ¹H-NMR (DMSO d₆): 11,43 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,97 (br s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,83 (m, 1H); MS (+ve ESI): 462 (M+H)⁺.

[0372] Der als Ausgangsstoff verwendete 3-[[4-[[1-(2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine Lösung von 3-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,51 g, 2,5 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (0,61 g, 5,0 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde tropfenweise mit Methansulfonylchlorid (0,39 ml, 5,0 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann auf ungefähr die Hälfte ihres Volumens aufkonzentriert und mittels Kieselgelchromatographie gereinigt. Durch Elution mit einer Mischung von Isohexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 3:1 bis 1:1 wurde 3-[[4-[[1-(2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): 4,16 (m, 2H), 3,28-3,61 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

b) Eine Mischung von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[7-hydroxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,59 g, 1,2 mmol), Cäsiumcarbonat (1,95 g, 6,0 mmol) und 3-[[4-[[1-(2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (angenommen 1,3 mmol) in Dimethylacetamid (10 ml) wurde 6 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 4 bis 7% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 3-[[4-[[1-(2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,435 g, 65% Ausbeute) ergab:

MS (+ve ESI): 562 (M+H)⁺.

Beispiel 199 – Herstellung von Verbindung 199 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[[7-[[1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy]chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0373] Eine Mischung von N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid bis(trifluoressigsäure) (0,30 g, 0,44 mmol) und (tert-Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (0,20 ml, 1,0 mmol) in Tetrahydrofuran (9 ml) und Methanol (3 ml) mit einer katalytisch wirksamen Menge Essigsäure wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (0,23 g, 1,1 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung in Natriumhydroxidlösung (1 N) gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft, wobei ein braunes Öl verblieb, das mittels Kieselgelchromatographie gereinigt wurde. Durch Elution mit 3 bis 6% Methanol in Dichlormethan wurde 2-{4-[[7-[[1-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy]chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid erhalten.

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

[0374] Eine Lösung des 2-{4-[[7-[[1-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy]chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamids in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 0,6 ml, 0,6 mmol) versetzt, wonach die Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Ansäuern der Lösung durch Zugabe von Essigsäure wurde eine Lösung von Ammoniak in Methanol (7 M, 1 ml) zugegeben und die Mischung im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie gereinigt; durch Elution mit 5 bis 10% Methanol und dann 10% Methanol mit 7 M Ammoniak wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Films erhalten, der in Methanol (5 ml) gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (4 M, 0,5 ml, 2,0 mmol) versetzt wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, wobei ein leuchtend gelber Feststoff ver-

bleibt, der mittels Umkehrphasen-Chromatographie gereinigt wurde, was Verbindung 199 in Tabelle 5 (0,041 g, 19% Ausbeute über 2 Schritte) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,52 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,55 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 506 (M+H)⁺.

Beispiel 200 – Herstellung von Verbindung 200 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[(1-glykolyloxy)pyrrolidin-3-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0375] Eine Lösung von N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid bis(trifluoressigsäure) (0,161 g, 0,23 mmol) und Triethylamin (0,11 ml, 0,79 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit Acetoxyacetylchlorid (0,025 ml, 0,23 mmol) versetzt, wonach die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand in Methanol (5 ml) gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von Natriumhydroxid (2 M, 0,5 ml) wurde die Mischung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung eingedampft und der Rückstand in Wasser (5 ml) mit Ultraschall behandelt und dann filtriert. Der Feststoff wurde mittels Umkehrphasen-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung von 5 bis 95% Acetonitril (mit 0,2% Trifluoressigsäure) in Wasser (mit 0,2% Trifluoressigsäure) als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 200 in Tabelle 5 (0,026 g, 22% Ausbeute) ergab:
MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

Beispiel 201 – Herstellung von Verbindung 201 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0376] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-((2-Methoxyethyl)amino)ethanol (0,931 g, 2 mmol), wurde Verbindung 201 in Tabelle 5 (0,533 g, 49% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 1,88 (t, 2H);
MS (+ve ESI): 538.19 (M+H)⁺.

Beispiel 202 – Herstellung von Verbindung 202 in Tabelle 5 – N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0377] Eine Lösung von 2-(4-[[7-(Benzyloxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamidhydrochlorid (0,30 g, 0,59 mmol) in Trifluoressigsäure (4 ml) wurde 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was Verbindung 202 in Tabelle 5 (0,295 g, 100% Ausbeute) in Form des Trifluoressigsäuresalzes ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,57 (br s, 1H), 11,38 (br s, 1H), 10,59 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,11 (s, 2H);
MS (+ve ESI): 379 (M+H)⁺.

[0378] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(4-[[7-(Benzyloxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine in einem Eisbad gekühlte Aufschlämmung von Natriumhydrid (60%iger Dispersion in Mineralöl, 7,6 g, 190 mmol) und Dimethylacetamid (100 ml) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten tropfenweise mit Benzylalkohol (12,6 ml, 122 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann über einen Zeitraum von 15 Minuten portionsweise mit 7-Fluorchinazolin-4(3H)-on (hergestellt wie in WO 03/055491) beschrieben (10,0 g, 61 mmol) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dann 15 Stunden auf 60°C und dann 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wurde die Mischung in Wasser (600 ml) gegossen und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 6). Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was 7-(Benzyloxy)chinazolin-4(3H)-on in Form eines farblosen Feststoffs (11,5 g, 75% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 12,07 (br s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,27 (s, 2H);
MS (+ve ESI): 253 (M+H)⁺.

b) Eine Lösung von 7-(Benzyloxy)chinazolin-4(3H)-on (5,0 g, 19,8 mmol) in Thionylchlorid (40 ml) mit einer katalytisch wirksamen Menge Dimethylformamid wurde 2 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der ölige Rückstand zusammen mit Toluol (2 × 100 ml) verdampft, wobei ein gelber Feststoff verblieb, der mit Diethylether trituriert wurde, was 7-(Benzyloxy)-4-chlorchinazolin (4,79

g, 90% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,96 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 3H), 5,36 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 271 (M+H)⁺.

c) Eine Mischung von 7-(Benzyloxy)-4-chlorchinazolin (1,94 g, 7,17 mmol) und 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (1,66 g, 7,09 mmol) in Dimethylacetamid (25 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und dann mit Diethylether (75 ml) verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet, was 2-(4-[[7-(Benzyloxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamidhydrochlorid (2,92 g, 82% Ausbeute) in Form eines gelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,76 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 7H), 6,90 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,13 (s, 2H)

MS (+ve ESI): 469 (M+H)⁺

Beispiel 203 – Herstellung von Verbindung 203 in Tabelle 6 – N-(2-Fluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0379] In Analogie zu der in Beispiel 186 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-fluorphenyl)acetamid (0,240 g, 0,53 mmol) und (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,201 g, 1,99 mmol), wurde Verbindung 203 in Tabelle 6 (0,193 g, 70% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,04 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 4,38 (s(br.), 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,55 (m teilweise verdeckt durch DMSO, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 1H); MS (+ve ESI): 520 (M+H)⁺.

[0380] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-fluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Lösung von (4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure (2,0 g, 11,7 mmol) in Toluol (40 ml) wurde auf 80°C erhitzt und dann über einen Zeitraum von 1 Stunde tropfenweise mit N,N-Dimethylformamid-tert-butylester (7,0 g, 34,5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde nach 20 Minuten auf 80°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach Aufkonzentrieren der Mischung wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 50% Methyl-tert-butylether in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, was (4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure-tert-butylester (2,21 g, 83% Ausbeute) in Form eines farblosen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

b) (4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure-tert-butylester (1,0 g, 4,40 mmol) und 10% Palladium auf Kohle (0,100 g) in Methanol (20 ml) wurden unter Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden gerührt, wonach die Mischung über Celite filtriert und das Filtrat eingedampft wurde, was (4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure-tert-butylester (0,860 g, 99% Ausbeute) in Form eines dunkel orangefarbenen, viskosen Öls ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

c) Eine Mischung von (4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure-tert-butylester (0,305 g, 1,55 mmol) und 4-Chlor-7-(3-chlorpropoxy)chinazolin (0,398 g, 1,55 mmol) in Isopropanol (8 ml) wurde 5 Minuten auf 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit Diethylether verdünnt und dann filtriert, was (4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure-tert-butylester in Form des Hydrochloridsalzes (0,674 g, 96% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,85 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,28 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 418 (M+H)⁺.

d) Eine Lösung von (4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure-tert-butylesterhydrochlorid (7,33 g, 16,1 mmol) in Trifluoressigsäure (60 ml) wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufkonzentrieren der Mischung wurde der Rückstand in Wasser (120 ml) suspendiert, mit 40%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung bis pH 12 basisch gestellt und dann mit 2 N wäßriger Salzsäure wieder bis pH 4,8 angesäuert, was (4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure (5,74 g, 98% Ausbeute) in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,26 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 362 (M+H)⁺.

e) Eine gerührte Suspension von (4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure (0,300 g, 0,83 mmol) und Pyridin (0,092 g, 1,16 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit Pentafluorphenyltrifluoroacetat (0,325 g, 1,16 mmol) versetzt. Nach 5 Minuten Rüh-

ren wurde 2-Fluoranilin (0,184 g, 1,66 mmol) zugegeben und der Ansatz 5 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung in 0,2 N wäßrige Salzsäure (25 ml) gegossen, was 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-fluorphenyl)acetamid in Form eines cremefarbenen Feststoffs ergab: MS (+ve ESI): 455 (M+H)⁺.

Beispiel 204 – Herstellung von Verbindung 204 in Tabelle 6 – 2-{4-[[7-(3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-fluorphenyl)acetamid.

[0381] In Analogie zu der in Beispiel 203 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Ethylamino)ethanol (0,177 g, 1,99 mmol), wurde Verbindung 204 in Tabelle 6 (0,178 g, 66% Ausbeute) erhalten: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,05 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s (br.), 1H), 4,20 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,00 (t, 3H); MS (+ve ESI): 508 (M+H)⁺.

Beispiel 205 – Herstellung von Verbindung 205 in Tabelle 6 – 2-{4-[[7-(3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-phenylacetamid.

[0382] In Analogie zu der in Beispiel 203 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-phenylacetamid (0,240 g, 0,55 mmol) und (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,166 g, 1,64 mmol), wurde Verbindung 205 in Tabelle 6 (0,201 g, 73% Ausbeute) erhalten: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,28 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,20 (m teilweise verdeckt durch H₂O, 5H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,63 (m, 1H); MS (+ve ESI): 502 (M+H)⁺.

[0383] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-phenylacetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

Eine gerührte Suspension von (4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure (0,800 g, 2,21 mmol) und Pyridin (0,245 g, 3,10 mmol) in Dimethylformamid (8 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit Pentafluorphenyltrifluoracetat (0,867 g, 3,10 mmol) versetzt. Nach 5 Minuten Rühren wurde Anillin (0,412 g, 4,43 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung in verdünnte Salzsäure (0,2 N, 25 ml) gegossen und der erhaltene Feststoff abfiltriert und dann mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in verdünnter wäßriger Natriumhydroxidlösung gerührt und filtriert, wonach der Rückstand nacheinander mit Wasser, Methanol und Diethylether gewaschen wurde, was 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-phenylacetamid (0,520 g, 54% Ausbeute) ergab:

MS (+ve ESI): 437 (M+H)⁺.

Beispiel 206 – Herstellung von Beispiel 206 in Tabelle 6 – 2-{4-[[7-(3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-phenylacetamid

[0384] In Analogie zu der in Beispiel 205 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Ethylamino)ethanol (0,147 g, 1,65 mmol), wurde Verbindung 206 in Tabelle 6 (0,184 g, 68% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,28 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,40 (s(br.), 1H), 4,20 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,65 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,03 (t, 3H); MS (+ve ESI): 490 (M+H)⁺.

Beispiel 207 – Herstellung von Verbindung 207 in Tabelle 6 –

N-(2,6-Difluorphenyl)-2-{4-[[7-(3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid.

[0385] In Analogie zu der in Beispiel 203 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,6-difluorphenyl)acetamid (0,280 g, 0,59 mmol) und (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,180 g, 1,78 mmol), wurde Verbindung 207 in Tabelle 6 (0,208 g, 65% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,01 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (s(br.), 1H), 4,20 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,50 (m teilweise verdeckt durch DMSO, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,68 (m, 2H),

1,57 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺.

[0386] Das als Ausgangsstoff verwendete 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,6-difluorphenyl)acetamid wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine gerührte Suspension von 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)essigsäure (0,400 g, 1,11 mmol) und 2,6-Difluoranilin (0,171 g, 1,32 mmol) in Dimethylformamid (7 ml) wurde auf einmal mit 4-(4,6-Dimethoxytriazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid (0,391 g, 1,32 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt und dann in Wasser (30 ml) gegossen, wonach der erhaltene Feststoff abfiltriert wurde, was 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,6-difluorphenyl)acetamid (0,403 g, 77% Ausbeute) in Form eines blaßbraunen Feststoffs ergab:
MS (+ve ESI): 473 (M+H).

Beispiel 208 – Herstellung von Verbindung 208 in Tabelle 7 – 2-{4-[[7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0387] Eine Mischung von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,300 g, 0,63 mmol), 2-(Ethylamino)ethanol (0,169 g, 1,90 mmol) und Kaliumiodid (0,2H g, 1,27 mmol) in Dimethylacetamid (2 ml) wurde 90 Minuten auf 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die erhaltene Lösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und dann direkt durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 10% Methanol in Dichlormethan mit 0–4% 7 N Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 208 in Tabelle 7 (0,203 g, 61% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,52 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,25 (m (teilweise verdeckt durch H₂O), 6H), 2,22 (m, 2H), 1,23 (m, 3H);
MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺.

Beispiel 209 – Herstellung von Verbindung 209 in Tabelle 7 –

2-{4-[[7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0388] In Analogie zu der in Beispiel 208 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,300 g, 0,61 mmol) und 2-[(Cyclopropylmethyl)amino]ethanol (0,211 g, 1,83 mmol), wurde Verbindung 209 in Tabelle 7 (0,210 g, 60% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,37 (d, 2H), 1,94 (quintet, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,09 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 570 (M+H)⁺.

Beispiel 210 – Herstellung von Verbindung 210 in Tabelle 7 –

-N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-fluor-7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid.

[0389] In Analogie zu der in Beispiel 209 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Propylamino)ethanol (0,189 g, 1,83 mmol), wurde Verbindung 210 in Tabelle 7 (0,195 g, 57% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,27 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (m (teilweise verdeckt durch DMSO), 2H), 2,40 (t, 2H), 1,91 (quintet, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,81 (t, 3H);
MS (+ve ESI): 558 (M+H)⁺.

Beispiel 211 – Herstellung von Verbindung 211 in Tabelle 7 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-fluor-7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0390] In Analogie zu der in Beispiel 209 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,310 g, 3,06 mmol), wurde Verbindung 211 in Tabelle 7 (0,324 g, 57% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,99 (m,

1H), 2,43 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,55 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺.

Beispiel 212 – Herstellung von Verbindung 212 in Tabelle 7 –

2-{4-[(7-{3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0391] In Analogie zu der in Beispiel 209 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-(Cyclopentylamino)ethanol (0,237 g, 1,83 mmol), wurde Verbindung 212 in Tabelle 7 (0,241 g, 67% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,28 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,06 (quintet, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,92 (quintet, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 584 (M+H)⁺.

Beispiel 213 – Herstellung von Verbindung 213 in Tabelle 8 –

2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0392] Eine Mischung von Natriumiodid (9,9 mg, 0,66 mmol), 2,2'-Iminodiethanol (60 µl, 0,66 mmol) und 2-(4-[(7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (117 mg, 0,22 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 213 in Tabelle 8 (28 mg, 21% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 9,82 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,86 (septet, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,67 (m, 8H), 2,00 (t, 2H), 1,60 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 600 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 598 (M-H)⁻.

Beispiel 214 – Herstellung von Verbindung 214 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0393] In Analogie zu der in Beispiel 213 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (30 µl, 0,30 mmol), wurde Verbindung 214 in Tabelle 8 (135 mg, 76% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,01 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (septet, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 6H), 1,50 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 596 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 594 (M-H)⁻.

Beispiel 215 – Herstellung von Verbindung 215 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0394] In Analogie zu der in Beispiel 213 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2-Hydroxyethyl)piperazin (0,17 ml, 1,41 mmol), wurde Verbindung 215 in Tabelle 8 (40 mg, 23% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,20 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,99 (septet, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,05 (quintet, 2H), 1,50 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 625 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 623 (M-H)⁻.

Beispiel 216 – Herstellung von Verbindung 216 in Tabelle 8 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[5-isopropoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0395] In Analogie zu der in Beispiel 213 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Piperazin (97 mg, 1,13 mmol), wurde Verbindung 216 in Tabelle 8 (60 mg, 27% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,98 (br s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,88 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,90 (septet, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,00 (m, 10H), 2,60 (t, 2H), 1,50 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 581 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 579 (M-H)⁻.

Beispiel 217 – Herstellung von Verbindung 217 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0396] In Analogie zu der in Beispiel 213 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2S)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,17 ml, 1,9 mmol), wurde Verbindung 217 in Tabelle 8 (150 mg, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,01 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (septet, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 6H), 1,50 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 596 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 594 (M-H)⁻.

Beispiel 218 – Herstellung von Verbindung 218 in Tabelle 8 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0397] In Analogie zu der in Beispiel 213 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Ethanolamin (0,11 ml, 1,9 mmol), wurde Verbindung 218 in Tabelle 8 (282 mg, 80% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,72 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,93 (septet, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,02 (quintet, 2H), 1,52 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 556 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 554 (M-H)⁻.

Beispiel 219 – Herstellung von Verbindung 219 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-{3-(4-glykolyloypiperazin-1-yl)propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0398] Eine Mischung von Glykolsäure (5 mg, 0,07 mmol), Diisopropylethylamin (0,02 ml, 0,14 mmol) und N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[5-isopropoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (40 mg, 0,07 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (30 mg, 0,08 mmol) wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 219 in Tabelle 8 (30 mg, 67% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,98 (br s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 (septet, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,35 (scheinb. s, 2H), 3,02 (m, 8H), 2,40 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,50 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 639 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 638 (M-H)⁻.

Beispiel 220 – Herstellung von Verbindung 220 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0399] Eine Mischung von Kaliumiodid (0,120 g, 0,8 mmol), (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,080 ml, 0,8 mmol) und 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,200 g, 0,4 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 1 Stunde auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 220 in Tabelle 8 (0,070 g, 31% Ausbeute) in Form eines weißen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,20 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,15 (m, 10H);

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

Beispiel 221 – Herstellung von Verbindung 221 in Tabelle 8 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5,7-dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0400] Eine Lösung von 5,7-Dimethoxychinazolin-4-ol (0,653 g, 3,17 mmol) und Diisopropylethylamin (3,75 ml, 21,6 mmol) in 1,2-Dichlorethan (40 ml) wurde mit Phosphorylchlorid (1 ml, 10,8 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 4 Stunden auf 80°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dimethylacetamid (20 ml) suspendiert und dann mit 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,799 g, 3,17 mmol) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde auf 90°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was Verbindung 221 in Tabelle 8 (1,1 g, 79% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,80 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,98 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 441 (M+H)⁺.

Beispiel 222 – Herstellung von Verbindung 222 in Tabelle 8 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0401] Eine Lösung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5,7-dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,100 g, 0,23 mmol) in Pyridin (2 ml) wurde mit Pyridinhydrochlorid (0,027 g, 0,23 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 24 Stunden auf 120°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wässriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wässrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was Verbindung 222 in Tabelle 8 (0,050 g, 32% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H);

MS (+ve ESI): 427 (M+H)⁺.

Beispiel 223 – Herstellung von Verbindung 223 in Tabelle 8 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-methoxy-5-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0402] Eine Mischung von (2R)-2-[[4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl)amino]-7-methoxychinazolin-5-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,430 g, 0,70 mmol) und Trifluoressigsäure (3 ml) in Dichlormethan (15 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Diethylether trituriert, was Verbindung 223 in Tabelle 8 (0,370 g, 100% Ausbeute) in Form des Ditrifluoressigsäuresalzes ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,95 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 2,05 (m, 4H);

MS (+ve ESI): 510 (M+H)⁺.

[0403] Der als Ausgangsstoff verwendete (2R)-2-[[4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl)amino]-7-methoxychinazolin-5-yl]oxy)methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Lösung von Pivalinsäure[7-(benzyloxy)-5-hydroxy-4-oxochinazolin-3(4H)-yl]methyl (siehe WO 01/094341, 3,0 g, 7,8 mmol) und PS-Triphenylphosphin (1,5 mmol/g, 7,2 g, 4,2 mmol) in Dichlormethan (120 ml) wurde mit (2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1,70 g, 8,6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und dann über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Di-tert-butylazodicarbonsäure (2,1 g, 9,3 mmol) in Dichlormethan (15 ml) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und dann 2 Stunden gerührt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was

(2R)-2-[[7-(Benzyloxy)-3-[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]methyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1,58 g, 36% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 1,38 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 566 (M+H)⁺.

b) Eine Lösung von (2R)-2-[[[7-(Benzyloxy)-3-[[2,2-dimethylpropanoyl]oxy]methyl]-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1,58 g, 2,8 mmol) in Essigsäureethylester (30 ml) wurde mit Ammoniumformiat (1,80 g, 28 mmol) und 10% Palladium auf Kohle (0,180 g) versetzt, wonach die Mischung 24 Stunden bei 70°C gerührt wurde. Die Mischung wurde über Celite filtriert und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was (2R)-2-[[[3-[[2,2-Dimethylpropanoyl]oxy]methyl]-7-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,750 g, 52% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,40 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 476 (M+H)⁺.

c) Eine Lösung von (2R)-2-[[[3-[[2,2-Dimethylpropanoyl]oxy]methyl]-7-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1,50 g, 3,2 mmol) in Dimethylformamid (10 ml) Kaliumcarbonat (1,60 g, 12,6 mmol) versetzt, wonach die Mischung 5 Minuten bei 0°C gerührt wurde. Nach Zugabe von Dimethylsulfat (0,6 ml, 6,3 mmol) wurde der Ansatz noch 5 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Wasser (2 × 20 ml) gewaschen. Die organischen Substanzen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, was (2R)-2-[[[3-[[2,2-Dimethylpropanoyl]oxy]methyl]-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,750 g, 48% Ausbeute) ergab, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

d) (2R)-2-[[[3-[[2,2-Dimethylpropanoyl]oxy]methyl]-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,750 g, 1,5 mmol) wurde in 7 N Lösung von Ammoniak in Methanol (250 ml) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde (2R)-2-[[[7-Methoxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,560 g, 100% Ausbeute) erhalten, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

e) Eine Lösung von (2R)-2-[[[7-Methoxy-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,550 g, 1,47 mmol) und Diisopropylethylamin (1,02 ml, 5,88 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) wurden mit Phosphorylchlorid (0,27 ml, 2,94 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 1 Stunde auf 80°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dimethylacetamid (10 ml) suspendiert und dann mit 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,370 g, 1,47 mmol) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde auf 90°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 7 N Lösung von Ammoniak in Methanol (100 ml) 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck verblieb ein gelber Feststoff, der in Wasser (50 ml) 1 Stunde gerührt und dann filtriert wurde, wonach der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was (2R)-2-[[[4-[[1-(2-[[2,3-Difluorphenyl]amino]-2-oxoethyl]-1H-pyrazol-4-yl)amino]-7-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-5-yl]oxy]methyl]pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,400 g, 44% Ausbeute über 3 Schritte) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,35 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,40 (s, 9H);

MS (+ve ESI): 610 (M+H)⁺.

Beispiel 224 – Herstellung von Verbindung 224 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[[5-[[2(2R)-1-glykolyloxy]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0404] Eine Mischung von Glykolsäure (0,049 g, 0,16 mmol), Diisopropylethylamin (0,08 ml, 0,48 mmol) und N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[[7-methoxy-5-[[2(2R)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (Beispiel 223 in Tabelle 8, 0,100 g, 0,16 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexaflu-

orophosphat (0,068 g, 0,18 mmol) wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 224 in Tabelle 8 (0,030 g, 33% Ausbeute) ergab: ¹H-NMR (DMSO d₆): 9,65 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,05 (m, 4H); MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺.

Beispiel 225 – Herstellung von Verbindung 225 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[(2R)-1-(N,N-dimethylglycyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0405] Eine Mischung von N,N-Dimethylglycin (0,019 g, 0,18 mmol), Diisopropylethylamin (0,08 ml, 0,48 mmol) und N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-methoxy-5-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (Beispiel 223 in Tabelle 8, 0,100 g, 0,16 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,068 g, 0,18 mmol) wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol (mit 10% 7 N Ammoniak in Methanol) in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 225 in Tabelle 8 (0,040 g, 42% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,05 (m, 4H); MS (+ve ESI): 595 (M+H)⁺.

Beispiel 226 – Herstellung von Verbindung 226 in Tabelle 8 –

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0406] Eine Mischung von Hydroxyacetaldehyd (0,009 g, 0,14 mmol), N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-methoxy-5-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (Beispiel 223 in Tabelle 8, 0,070 g, 0,14 mmol), Essigsäure (0,010 ml, 0,14 mmol) und MP-Cyanoborhydrid (2 mmol/g, 0,100 g, 0,21 mmol) in Methanol (10 ml) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, wonach der Rückstand mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit 0,2%iger wäßriger Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Verwendung eines Gradienten von 5 bis 50% über einen Zeitraum von 25 Minuten als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck aufkonzentriert und dann mit wäßrigem Natriumcarbonat basisch gestellt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was Verbindung 226 in Tabelle 8 (0,024 g, 31% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,00 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,15 (m, 4H), 1,85 (m, 2H); MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺.

Beispiel 227 – Herstellung von Verbindung 227 in Tabelle 8 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid

[0407] Eine Lösung 5-Methoxychinazolin-4-ol (siehe WO 96/09294, 0,300 g, 1,7 mmol) und Diisopropylethylamin (2,20 ml, 12,9 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) wurde mit Phosphorylchlorid (0,5 ml, 5,3 mmol) versetzt, wonach der Ansatz 4 Stunden auf 80°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Dimethylacetamid (20 ml) suspendiert und dann mit 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,428 g, 1,7 mmol) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde auf 90°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 227 in Tabelle 8 (0,080 g, 11% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,15 (s, 3H); MS (+ve ESI): 411 (M+H)⁺.

Beispiel 228 – Herstellung von Verbindung 228 in Tabelle 8 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid

[0408] Eine Lösung von 4-Chlor-5-fluorchinazolin (siehe WO 01/094341, 1,0 g, 5,5 mmol) in Isopropanol (40 ml) wurde mit 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (1,5 g, 6 mmol) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde auf 80°C erhitzt wurde. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und dann mit Isopropanol gewaschen, was Verbindung 228 in Tabelle 8 (1,95 g, 89% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,70 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,22 (s, 2H);

MS (+ve ESI): 399 (M+H)⁺.

Beispiel 229 – Herstellung von Verbindung 229 in Tabelle 9 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[(7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid.

[0409] Eine Mischung von 4-Chlor-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin (120 mg, 0,35 mmol), 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (83 mg, 0,35 mmol) und Chlorwasserstoff (100 µl einer 4 M Lösung in 1,4-Dioxan) in Dimethylacetamid (2,0 ml) wurde 2 Stunden auf 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde mit Diethylether verdünnt, filtriert und mit Diethylether gewaschen, was Verbindung 229 in Tabelle 9 in Form des Hydrochloridsalzes (222 mg) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 12,07 (s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 2H teilweise verdeckt durch H₂O), 3,16 (m, 2H), 2,33 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 536 (M+H)⁺.

[0410] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine gerührte Suspension von 4-Chlor-7-methoxychinazolin-6-ol (1,20 g, 5,70 mmol), 3-Morpholin-4-ylpropan-1-ol (0,91 g, 6,27 mmol) und Triphenylphosphin (1,8 g, 6,87 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit Di-tert-butylazodicarboxylat (1,44 g, 6,26 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt, wonach die erhaltene orangefarbene Lösung direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was 4-Chlor-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin (1,28 g, 67% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

¹H-NMR (CDCl₃): 8,86 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,13 (quintet, 2H);

MS (+ve ESI): 338 (M+H)⁺.

Beispiel 230 – Herstellung von Verbindung 230 in Tabelle 9 – N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid.

[0411] In Analogie zu der in Beispiel 229 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 4-Chlor-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin (120 mg, 0,41 mmol), wurde Verbindung 230 in Tabelle 9 in Form des Hydrochloridsalzes (221 mg) in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 12,52 (s) & 12,28 (s) (1H), 11,10 (s) & 10,55 (s) (1H), 10,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,89 (s) & 8,74 (s) (1H), 8,51 (s) & 8,49 (s) (1H), 8,22 (s) & 8,16 (s) (1H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,58 (m) & 6,50 (m) (1H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (m) & 3,84 (m) (1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,32 (m) und 2,16 (m) (1H);

MS (+ve ESI): 492 (M+H)⁺.

[0412] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine gerührte Suspension von 4-Chlor-7-methoxychinazolin-6-ol (800 mg, 3,80 mmol), 1-Methylpyrrolidin-3-ol (422 mg, 4,18 mmol) und Triphenylphosphin (1,3 g, 4,96 mmol) in Dichlormethan (16 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit Diethylazodicarboxylat (793 mg, 4,56 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde gerührt und dann mit einer weiteren Portion Diethylazodicarboxylat (360 µl) und Triphenylphosphin (0,65 mg) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt, wonach die erhaltene orangefarbene Lösung direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 10% Methanol in dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt wurde, was 4-Chlor-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin (330 mg, 28% Ausbeute) in Form eines hellbraunen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,87 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,88 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 294 (M+H)⁺.

Beispiel 231 – Herstellung von Verbindung 231 in Tabelle 9 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid.

[0413] In Analogie zu der in Beispiel 229 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 4-Chlor-7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin (120 mg, 0,37 mmol), wurde Verbindung 231 in Tabelle 9 in Form des Hydrochloridsalzes (211 mg) in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,13 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 3,70 (t, 2H), 3,35 (m, 4H, teilweise verdeckt durch H₂O);
MS (+ve ESI): 522 (M+H)⁺.

[0414] Das als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine gerührte Suspension von 4-Chlor-7-methoxychinazolin-6-ol (1,20 g, 5,70 mmol), 2-Morpholin-4-yl-ethanol (0,82 g, 6,26 mmol) und Triphenylphosphin (1,8 g, 6,87 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit Di-tert-butylazodicarboxylat (1,44 g, 6,26 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt, wonach die erhaltene orangefarbene Lösung direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 3% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt und dann mittels Chromatographie an neutralem Aluminium unter Elution mit einer Mischung von 3% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel weiter gereinigt wurde, was 4-Chlor-7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin (1,40 g, 76% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (CDCl₃): 8,86 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,64 (m, 4H).

Beispiel 232 – Herstellung von Verbindung 232 in Tabelle 9 – 2-(4-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid

[0415] Eine Mischung von 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (152 mg, 0,6 mmol) und 4-Chlor-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin (siehe WO 96/15118, 180 mg, 0,6 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 15 Minuten auf 80°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen, was Verbindung 232 in Tabelle 9 (248 mg, 78% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,54 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H);
MS (+ve ESI): 529 (M+H)⁺
MS (-ve ESI): 527 (M-H)⁻.

Beispiel 233 – Herstellung von Verbindung 233 in Tabelle 9 – N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[(6-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0416] Eine Lösung von 4-Chlor-7-methoxychinazolin-6-ol (siehe WO 03/064413, 0,119 g, 0,57 mmol) und 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,132 g, 0,56 mmol) in Dimethylacetamid (5 ml) wurde 2 Stunden auf 90°C und dann 3 Stunden auf 120°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether (25 ml) verdünnt und dann filtriert, was Verbindung 233 in Tabelle 9 in Form des Hydrochloridsalzes (0,119 g, 48% Ausbeute) in Form eines gelben Feststoffs ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,27 (br s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (s, 3H);
MS (+ve ESI): 409 (M+H)⁺.

Beispiel 234 – Herstellung von Verbindung 234 in Tabelle 9 –

Benzoessäure-4-((1-(2-((2,3-difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester

[0417] Eine Lösung von Benzoessäure-4-chlor-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester (0,250 g, 0,55 mmol) und 2-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (0,140 g, 0,55 mmol) in Dime-

thylacetamid (2 ml) wurde 3 Stunden bei 35°C gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Dimethylacetamid gewaschen und dann im Vakuum (25°C, 0,1 mm Hg) getrocknet, was Verbindung 234 in Tabelle 9 (0,323 g, 67% Ausbeute) in Form des Hydrochloridsalzes ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,90 (br s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,99 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,29 (d, 0,2H), und 4,07 (d, 0,8H), 3,31 (d, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 628 (M+H)⁺.

[0418] Der als Ausgangsstoff verwendete Benzoessäure-4-chlor-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Eine Mischung von 4-Chlor-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinazolin (siehe Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45, 1300–12, 9,8 g, 30 mmol), D,L-Methionin (7,15 g, 48 mmol) und Methansulfonsäure (50 ml) wurde 32 Stunden auf 150°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nach Einstellung des pH-Werts auf 8 mit wässrigem Natriumhydroxid und dann mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat wurde auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens aufkonzentriert. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und dann 16 Stunden bei 60°C getrocknet, was 7-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinazolin-4,6-diol (6,16 g, 71% Ausbeute) ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,0 (d, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,0-1,65 (m, 5H), 1,45-1,30 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 290 (M+H)⁺

MS (-VE ESI): 288 (M-H)⁻.

b) Eine Mischung von 7-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinazolin-4,6-diol (6,16 g, 21,3 mmol), Benzoessäureanhydrid (6,24 g, 27,7 mmol) und Diphenylether (60 ml) wurde 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50°C abkühlen gelassen und dann mit Diethylether und Hexan versetzt, was einen Feststoff ergab, der abfiltriert und mit Diethylether und Hexan gewaschen wurde. Das Produkt wurde auf Aluminiumoxid aufgezogen und mittels Flash-Chromatographie an Aluminiumoxid unter Verwendung eines Gradienten von 5–20% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Benzoessäure-4-hydroxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]chinazolin-6-ylester (7,16 g, 86% Ausbeute) ergab.

¹H-NMR (DMSO d₆): 8,10 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,0 (d, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,30-1,10 (m, 2H);

MS (+VE ESI): 394 (M+H)⁺.

MS (-VE ESI): 392 (M-H)⁻.

c) Eine Mischung von Benzoessäure-4-hydroxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester (0,215 g, 0,55 mmol), Thionylchlorid (2 ml) und Dimethylformamid (0,05 ml) wurde 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde Benzoessäure-4-chlor-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester (0,250 g, 94% Ausbeute) in Form des Hydrochloridsalzes erhalten:

MS (+ve ESI): 412 (M+H)⁺.

Beispiel 235 – Herstellung von Verbindung 235 in Tabelle 9 – N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-((6-hydroxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid

[0419]

Benzoessäure-4-((1-(2-((2,3-difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester (0,220 g, 0,33 mmol) wurde in Methanol (25 ml) gelöst und mit 7 M Ammoniak in Methanol (5 ml) versetzt, wonach die Lösung 1 Stunde auf 50°C erhitzt wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methanol (5 ml) gelöst und auf eine SCX-Säule aufgetragen, wonach das Produkt mit 0,5 M bis 2,0 M Ammoniak in Methanol eluiert wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, was Verbindung 235 in Tabelle 9 (0,146 g, 80% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,25 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,85 (m, 5H), 1,35 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 524 (M+H)⁺.

Beispiel 236 – Herstellung von Verbindung 236 in Tabelle 10 –

1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0420] Eine Mischung von 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid (152 mg, 0,25 mmol), 2-((2-Methoxyethyl)amino)ethanol (90 mg, 0,75 mmol) und Kaliumiodid (83 mg) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (1 ml) wurde 6 Stunden auf 80°C erhitzt. Die

Mischung wurde direkt durch Kieselgelchromatographie gereinigt. Durch Elution mit einer Lösung von 4% Methanol in Dichlormethan und dann einer Mischung von 4 bis 7% Methanol (mit 7 N Ammoniak) in Dichlormethan wurde Verbindung 236 in Tabelle 10 (54 mg, 35% Ausbeute) in Form eines gebrochenen weißen Feststoffs erhalten:

¹H-NMR (DMSO_d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,46 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,29 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 611.26 (M+H)⁺.

Beispiel 237 – Herstellung von Verbindung 237 in Tabelle 10 –

1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid

[0421] In Analogie zu der in Beispiel 236 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (2S)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (74 µl, 0,75 mmol), wurde Verbindung 237 in Tabelle 10 (75 mg, 50% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO_d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,79 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 593.24 (M+H)⁺.

Beispiel 238 – Herstellung von Verbindung 238 in Tabelle 10 –

2-{3-(Acetylamino)-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid

[0422] In Analogie zu der in Beispiel 236 aber ausgehend von 2-(3-(Acetylamino)-4-[(7-(3-chlorpropoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid (0,12 g, 0,25 mmol) und (2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin (0,074 ml, 0,75 mmol), wurde Verbindung 238 in Tabelle 10 (0,095 g, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO _d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 577.28 (M+H)⁺.

Beispiel 239 – Herstellung von Verbindung 239 in Tabelle 10 –

1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester

[0423] Eine Mischung von 4-[(7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,179 g, 0,3 mmol) und (2R)-Pyrrolidin-2-ylmethanol (0,0910 g, 0,9 mmol) und Kaliumiodid (0,0996 g, 0,6 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (2 ml) wurde unter Argonatmosphäre 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Die rohe Reaktionsmischung wurde direkt mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 0 bis 6% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 239 in Tabelle 10 (0,133 g, 75% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO_d₆, TFA): 8,99 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (q, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,17 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 592.28 (M+H)⁺.

Beispiel 240 – Herstellung von Verbindung 240 in Tabelle 10 –

1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäure

[0424] Eine Lösung von 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (0,0769 g, 0,13 mmol) in Methanol (10 ml) und Wasser (2 ml) wurde mit einer Lösung von Lithiumhydroxid (0,0164 g, 0,068 mmol) in Wasser (0,39 ml) versetzt, wonach die Mischung 1,5 Stunden auf 50°C erhitzt wurde. Nach Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand direkt mittels präparativer LCMS auf einer Säule des Typs Thermo Hypersil Beta Basic-18 unter Verwendung eines Gradienten von Wasser in Acetonitril als Elutionsmittel gereinigt, was Verbindung 240 in Tabelle 10 (0,058 g, 79% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO_d₆, TFA): 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,93

(t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 564,29 (M+H)⁺.

Beispiel 241 – Herstellung von Verbindung 241 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphat

[0425] Eine Lösung von Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphat (720 mg, 0,95 mmol) in Dichlormethan (7 ml) und Dioxan (20 ml) wurde mit einer Lösung von 4,0 N Salzsäure in Dioxan (1,42 ml, 5,7 mmol) versetzt, wonach die Mischung 23 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet (50°C, 0,1 mm Hg), was Verbindung 241 in Tabelle 11 (720 mg, 99,5% Ausbeute) ergab:
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,96 (t, 3H);
MS (+ve ESI): 650,5 (M+H)⁺.

[0426] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) Eine Lösung von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (740 mg, 1,3 mmol) und Tetrazol (228 mg, 3,25 mmol) in Dimethylformamid (7,4 ml) wurde unter Argon langsam mit Di-tert-butyl-diethylphosphoramidit (486 mg, 1,95 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 45 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasserstoffperoxid (9 N, 288 µl, 2,6 mmol) bei 0°C wurde der Ansatz 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde eine zusätzliche Menge Wasserstoffperoxid (72 µl, 0,65 mmol) zur Vervollständigung der Oxidation zu der Lösung gegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und unter kräftigem Rühren langsam mit gesättigter Natriummetabisulfid-Lösung (388 mg, 2 ml) versetzt. Die Mischung wurde 20 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt und dann mit Wasser verdünnt, wonach der pH-Wert mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7 eingestellt wurde. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Durch Reinigung mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan:Methanol (98:2) gefolgt von Dichlormethan:methanolischem Ammoniak (3 N) (9:1) als Elutionsmittel wurde Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphat (720 mg, 67% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,97 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,27 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 18H), 0,95 (t, 3H), 1,44 (s, 18H); MS (+ve ESI): 762,8 (M+H)⁺.

Beispiel 242 – Herstellung von Verbindung 242 in Tabelle 11 –

{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat

[0427] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-{{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat (502 mg, 0,66 mmol), wurde Verbindung 242 in Tabelle 11 (462 mg, 88% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,86 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 648,0 (M+H)⁺.

[0428] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-{{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (1,08 g, 1,9 mmol), wurde Di-tert-butyl-[(2S)-1-[3-[(4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl]methylphosphat (512 mg, 35% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,32 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,36 (s, 18H);
 MS (+ve ESI): 760,4 (M+H)⁺.

Beispiel 243 – Herstellung von Verbindung 243 in Tabelle 11 –

{(2S)-1-[3-[(4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl]methylidihydrogenphosphat

[0429] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-[(2S)-1-[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl]methylphosphat (605 mg, 0,96 mmol), wurde Verbindung 243 in Tabelle 11 (595 mg, 76% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃COOD): 8,93 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H);

MS (+ve ESI): 530,2 (M+H)⁺.

[0430] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-[(2S)-1-[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl]methylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (1,12 g, 2,04 mmol), wurde Di-tert-butyl-[(2S)-1-[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl]methylphosphat (618 mg, 41% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,37 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 742,4 (M+H)⁺.

Beispiel 244 – Herstellung von Verbindung 244 in Tabelle 11 –

2-{Ethyl[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat

[0431] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-2-{ethyl[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]amino}ethylphosphat (610 mg, 0,84 mmol), wurde Verbindung 244 in Tabelle 11 (589 mg, 89% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,95 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,28 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 618,1 (M+H)⁺.

[0432] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-{ethyl[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]amino}ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid (645 mg, 1,2 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-{ethyl[3-[(4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl]oxy)propyl]amino}ethylphosphat (620 mg, 71% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (q,

1H), 7,32 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 1,38 (s, 18H);
MS (+ve ESI): 730,2 (M+H)⁺.

Beispiel 245 – Herstellung von Verbindung 245 in Tabelle 11 –

{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat

[0433] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-[(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)pyrrolidin-2-yl)methylphosphat (477 mg, 0,64 mmol), wurde Verbindung 245 in Tabelle 11 (430 mg, 90% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 1H); MS (+ve ESI): 630,2 (M+H)⁺.

[0434] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-[(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)pyrrolidin-2-yl)methylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (588 mg, 1,07 mmol), wurde Di-tert-butyl-[(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)pyrrolidin-2-yl)methylphosphat (367 mg, 46% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,56 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,37 (s, 18H);
MS (+ve ESI): 742,4 (M+H)⁺.

Beispiel 246 – Herstellung von Verbindung 246 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)(2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat

[0435] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)(2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat (540 mg, 0,69 mmol), wurde Verbindung 246 in Tabelle 11 (462 mg, 90% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃COOD): 8,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 666,0 (M+H)⁺.

[0436] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)(2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (640 mg, 1,09 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxypropyl)(2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat (550 mg, 65% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (s, 18H);
MS (+ve ESI): 778,4 (M+H)⁺.

Beispiel 247 – Herstellung von Verbindung 247 in Tabelle 11 –

{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat

[0437] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-{{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat (593 mg, 0,81 mmol), wurde Verbindung 247 in Tabelle 11 (559 mg, 100% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H); MS (+ve ESI): 618,2 (M+H)⁺.

[0438] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-{{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (698 mg, 1,3 mmol), wurde Di-tert-butyl-{{(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat (665 mg, 70% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 18H); MS (+ve ESI): 730,6 (M+H)⁺.

Beispiel 248 – Herstellung von Verbindung 248 in Tabelle 11 –

{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat

[0439] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-{{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat (651 mg, 0,89 mmol), wurde Verbindung 248 in Tabelle 11 (608 mg, 97% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (m, 1H); MS (+ve ESI): 618,3 (M+H)⁺.

[0440] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-{{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241 a) beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (688 mg, 1,3 mmol), wurde Di-tert-butyl-{{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat (665 mg, 70% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 18H); MS (+ve ESI): 730,6 (M+H)⁺.

Beispiel 249 – Herstellung von Verbindung 249 in Tabelle 11 –

{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat

[0441] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-{{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylphosphat (840 mg, 1,1 mmol), wurde Verbindung 249 in Tabelle 11 (742 mg, 90% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,60 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 648,3 (M+H)⁺.

[0442] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (777 mg, 1,37 mmol) wurde Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylphosphat (0,84 g, 76% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 760,6 (M+H)⁺.

Beispiel 250 – Herstellung von Verbindung 250 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat

[0443] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylphosphat (773 mg, 0,97 mmol), wurde Verbindung 250 in Tabelle 11 (693 mg, 98% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,28 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 636,3 (M+H)⁺.

[0444] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (790 mg, 1,42 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylphosphat (780 mg, 78% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,38 (s, 18H), 0,97 (t, 3H), 1,50 (s, 18H);

MS (+ve ESI): 748,5 (M+H)⁺.

Beispiel 251 – Herstellung von Verbindung 251 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat

[0445] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphat (510 mg, 0,7 mmol), wurde Verbindung 251 in Tabelle 11 (460 mg, 95% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 0,92 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 620,2 (M+H)⁺.

[0446] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)

propyl]propylamino]ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (377 mg, 0,7 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-[[3-[(4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl]oxy]propyl]propylamino]ethylphosphat (310 mg, 61% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,02 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 1,45 (s, 18H);
 MS (+ve ESI): 732,5 (M+H)⁺.

Beispiel 252 – Herstellung von Verbindung 252 in Tabelle 11 –

2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat

[0447] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-2-{cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylphosphat (500 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 252 in Tabelle 11 (450 mg, 95% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,92 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,65 (m, 1H);
 MS (+ve ESI): 662,4 (M+H)⁺.

[0448] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-{cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid (740 mg, 1,27 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-{cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylphosphat (657 mg, 67% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 9,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,39 (s, 18H);
 MS (+ve ESI): 774,6 (M+H)⁺.

Beispiel 253 – Herstellung von Verbindung 253 in Tabelle 11 –

2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat

[0449] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von Di-tert-butyl-2-{cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylphosphat (530 mg, 0,7 mmol), wurde Verbindung 253 in Tabelle 11 (540 mg, 100% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,68 (m, 1H);
 MS (+ve ESI): 644,3 (M+H)⁺.

[0450] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-{cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid (524 mg, 0,93 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-{cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylphosphat (535 mg, 76% Ausbeute) erhalten:
¹H-NMR (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85

(m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,38 (s, 18H);
MS (+ve ESI): 756,1 (M+H)⁺.

Beispiel 254 – Herstellung von Verbindung 254 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat

[0451] In Analogie zu der in Beispiel 241 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von (325 mg, 0,43 mmol), wurde Verbindung 254 in Tabelle 11 (329 mg, 100% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,37 (m, 2H); MS (+ve ESI): 648,7 (M+H)⁺.

[0452] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat wurde folgendermaßen erhalten:

a) In Analogie zu der in Beispiel 241a beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (444 mg, 0,78 mmol), wurde Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylphosphat (325 mg, 55% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 18H);
MS (+ve ESI): 760,6 (M+H)⁺.

Beispiel 255 – Herstellung von Verbindung 255 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphat

[0453] Eine Lösung von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (390 mg, 0,75 mmol) und Tetrazol (158 mg, 2,25 mmol) in Dimethylacetamid (4 ml) wurde unter Stickstoff langsam mit Di-tert-butyl-diethylphosphoramidit (747 mg, 3 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach langsamer Zugabe von Wasserstoffperoxid (383 µl, 3,38 mmol, 30%ige wäßrige Lösung) bei 0°C wurde die Reaktionsmischung 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde eine zusätzliche Portion Wasserstoffperoxid (42 µl, 0,37 mmol) zur Vervollständigung der Oxidation zu der Lösung gegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und unter kräftigem Rühren langsam mit gesättigter Natriummetabisulfidlösung (7 ml einer 0,53 M Lösung) versetzt. Die Mischung wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser verdünnt, wonach der pH-Wert mit wäßriger Kaliumhydrogencarbonatlösung auf 7 eingestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (3 × 25 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert wurden. Durch Reinigung mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan gefolgt von zunehmender Polarität zu Dichlormethan:Methanol:Ammoniak (20:1:0,1 bis 20:3:0,2) als Elutionsmittel wurde Di-tert-butyl-2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylphosphid in Form eines blaßgelben Öls erhalten. Das Zwischenprodukt wurde in Dioxan (10 ml) gelöst und mit einer Lösung von 4,0 N Salzsäure in Dioxan (1,12 ml, 4,5 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen und 18 Stunden im Vakuum getrocknet (50°C, 0,1 mm Hg), was Verbindung 255 in Tabelle 11 in Form des Dihydrochloridsalzes (375 mg, 70% Ausbeute) ergab:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,93 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,93 (t, 3H);
MS (+ve ESI): 602 (M+H)⁺.

Beispiel 256 – Herstellung von Verbindung 256 in Tabelle 11 –

2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat

[0454] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (363 mg, 0,64 mmol), würde Verbindung 256 in Tabelle 11 (442 mg, 91% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,94 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,72 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,33 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 647 (M+H)⁺.

Beispiel 257 – Herstellung von Verbindung 257 in Tabelle 11 –

2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat

[0455] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid (362 mg, 0,71 mmol), wurde Verbindung 257 in Tabelle 11 (246 mg, 50% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,92 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,28 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 588 (M+H)⁺.

Beispiel 258 – Herstellung von Verbindung 258 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat

[0456] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (368 mg, 0,70 mmol), wurde Verbindung 258 in Tabelle 11 (313 mg, 63% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,91 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,27 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 606 (M+H)⁺.

Beispiel 259 – Herstellung von Verbindung 259 in Tabelle 11 –

3-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat

[0457] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (379 mg, 0,72 mmol), wurde Verbindung 259 in Tabelle 11 (365 mg, 71% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,91 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,34 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 602 (M+H)⁺.

Beispiel 260 – Herstellung von Verbindung 260 in Tabelle 11 –

3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat

[0458] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (353 mg, 0,65 mmol), wurde Verbindung 260 in Tabelle 11 (310 mg, 65% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 9,14 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,23 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,36 (s, 6H);

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

Beispiel 261 – Herstellung von Verbindung 261 in Tabelle 11 –

{{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)dihydrogenphosphat

[0459] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (397 mg, 0,76 mmol), wurde Verbindung 261 in Tabelle 11 (429 mg, 79% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, CD₃CO₂D): 8,92 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H); MS (+ve ESI): 600 (M+H)⁺.

Beispiel 262 – Herstellung von Verbindung 262 in Tabelle 11 –

2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethyl)dihydrogenphosphat

[0460] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (430 mg, 0,79 mmol), wurde Verbindung 262 in Tabelle 11 (352 mg, 61% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,83 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,35 (m, 12H), 2,25 (m, 2H); MS (+ve ESI): 629 (M+H)⁺.

Beispiel 263 – Herstellung von Verbindung 263 in Tabelle 11 –

3-{{3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl}amino}propyl)dihydrogenphosphat

[0461] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (270 mg, 0,53 mmol), wurde Verbindung 263 in Tabelle 11 (140 mg, 38% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,98 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,15 (scheinb. s, 2H), 3,05 (scheinb. s, 2H), 2,30 (quintet, 2H), 2,05 (quintet, 2H); MS (+ve ESI): 592 (M+H)⁺.

Beispiel 264 – Herstellung von Verbindung 264 in Tabelle 11 –

2-{{3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl}amino}ethyl)dihydrogenphosphat

[0462] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (280 mg, 0,5 mmol), wurde Verbindung 264 in Tabelle 11 (180 mg, 47% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,96 (br s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,15 (br q, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,20 (br quintet, 2H); MS (+ve ESI): 578 (M+H)⁺.

Beispiel 265 – Herstellung von Verbindung 265 in Tabelle 11 –

-2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}chinazolin-7-yl)oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethyl)dihydrogenphosphat

[0463] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(2-methoxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (483 mg, 0,9 mmol), wurde Verbindung 265 in Tabelle 11 (520 mg, 82% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9,01 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,28 (m, 2H); MS (+ve ESI): 618,22 (M+H)⁺.

Beispiel 266 – Herstellung von Verbindung 266 in Tabelle 11 –

3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]propyldihydrogenphosphat

[0464] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (200 mg, 0,37 mmol), wurde Verbindung 266 in Tabelle 11 (155 mg, 57% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,75 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,25 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 620 (M+H)⁺.

Beispiel 267 – Herstellung von Verbindung 267 in Tabelle 11 –

3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]propyldihydrogenphosphat

[0465] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (150 mg, 0,27 mmol), wurde Verbindung 267 in Tabelle 11 (60 mg, 30% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,75 (br s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,01 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

Beispiel 268 – Herstellung von Verbindung 268 in Tabelle 11 –

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]-2-oxoethyldihydrogenphosphat

[0466] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[glykolyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,23 g, 0,416 mmol), wurde Verbindung 268 in Tabelle 11 (0,141 g, 46% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,90 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,27 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

Beispiel 269 – Herstellung von Verbindung 269 in Tabelle 11 –

2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyldihydrogenphosphat

[0467] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(4-glykolylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid (0,18 g, 0,30 mmol), wurde Verbindung 269 in Tabelle 11 (0,125 g, 52% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,71 (br s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,57 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,31 (m, 6H), 2,37 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 661 (M+H)⁺

MS (-ve ESI): 659 (M-H)⁻.

Beispiel 270 – Herstellung von Verbindung 270 in Tabelle 11 –

{{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-fluorchinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methyl}dihydrogenphosphat

[0468] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-fluor-7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,205 g, 0,37 mmol), wurde Verbindung 270 in Tabelle 11 (0,183 g, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 11,74 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,5 (m, 1H).

Beispiel 271 – Herstellung von Verbindung 271 in Tabelle 11 – 4-((1-(2-((2,3-Difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylidihydrogenphosphat

[0469] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-((6-hydroxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid (0,075 g, 0,14 mmol), wurde Verbindung 271 in Tabelle 11 (0,045 g, 46% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆ + Essigsäure d₄): 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,05 (m, 3H), 1,60 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 604 (M+H)⁺.

Beispiel 272 – Herstellung von Verbindung 272 in Tabelle 11 –

{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methyldihydrogenphosphat

[0470] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,200 g, 0,34 mmol), wurde Verbindung 272 in Tabelle 11 (0,150 g, 57% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,55 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,08 (m, 6H), 1,55 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 676 (M+H)⁺.

Beispiel 273 – Herstellung von Verbindung 273 in Tabelle 11 –

2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethyldihydrogenphosphat

[0471] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,086 g, 0,14 mmol), wurde Verbindung 273 in Tabelle 11 (0,075 g, 67% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,70 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (septet, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,52 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 705 (M+H)⁺.

Beispiel 274 – Herstellung von Verbindung 274 in Tabelle 11 –

2-{{3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl}amino}ethyldihydrogenphosphat

[0472] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,181 g, 0,33 mmol), wurde Verbindung 274 in Tabelle 11 (0,170 g, 70% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,60 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,99 (septet, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,52 (d, 6H);
MS (+ve ESI): 636 (M+H)⁺.

Beispiel 275 – Herstellung von Verbindung 275 in Tabelle 11 –

{(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methyldihydrogenphosphat

[0473] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid (0,120 g, 0,21 mmol), wurde Verbindung 275 in Tabelle 11 (0,100 g, 66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO d₆): 10,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,18 (dd, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (m, 5H), 2,15 (m, 6H);
MS (+ve ESI): 648 (M+H)⁺.

Beispiel 276 – Herstellung von Verbindung 276 in Tabelle 11 –

{(2R)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl}methyldihydrogenphosphat.

[0474] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid, wurde Verbindung 276 in Tabelle 11 (83% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,12 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

Beispiel 277 Herstellung von Verbindung 277 in Tabelle 11 –

{(2S)-1-(2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl}methyldihydrogenphosphat.

[0475] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid, wurde Verbindung 277 in Tabelle 11 (66% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,12 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 1H);
MS (+ve ESI): 634 (M+H)⁺.

Beispiel 278 – Herstellung von Verbindung 278 in Tabelle 11 –

2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethylidihydrogenphosphat.

[0476] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid, wurde Verbindung 278 in Tabelle 11 (81% Ausbeute) erhalten:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,10 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H);
MS (+ve ESI): 678 (M+H)⁺.

Beispiel 279 – Herstellung von Verbindung 279 in Tabelle 11 –

2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxopiperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat.

[0477]

Di-tert-butyl-2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxopiperazin-1-yl}ethylphosphat (210 mg, 0,27 mmol) und Chlorwasserstoff (0,5 ml einer 4 M Lösung in 1,4-Dioxan) wurden in 1,4-Dioxan (3,0 ml) 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Diethylether verdünnt und dann filtriert, was Verbindung 279 in Tabelle 11 (206 mg, 98%) in Form eines farblosen Feststoffs ergab:

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,00 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,32 (quintet, 2H);
MS (+ve ESI): 661 (M+H)⁺.

[0478] Das als Ausgangsstoff verwendete Di-tert-butyl-2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxo-piperazin-1-yl}ethylphosphat wurde folgendermaßen hergestellt:

a) Tetra-n-butylammonium-di-tert-butylphosphat (4,0 g, 8,87 mmol) und 1,2-Dibromethan (5,0 g, 26,7 mmol) wurden in Dimethoxyethan (20 ml) unter Rühren 4 h am Rückfluß erhitzt, wonach auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert wurde. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, mit Diethylether verdünnt, mit 20%iger wäßriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein farbloses Öl verblieb. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 20–50% Essigsäureethylester in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, was 2-Brome-

thyl-di-tert-butylphosphat (1,3 g, 46% Ausbeute) in Form eines farblosen Öls ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,22 (q, 2H), 3,53 (t, 2H), 1,49 (s, 18H).

b) Eine gerührte Suspension von 3-Oxopiperazin-1-carbonsäurebenzylester (200 mg, 0,85 mmol), Kaliumhydroxidpulver (57 mg, 1,0 mmol) und Tetra-n-butylammoniumbromid (55 mg, 0,17 mmol) in THF (2,0 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 2-Bromethyl-di-tert-butylphosphat (298 mg, 0,94 mmol) in Tetrahydrofuran (1,0 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 90 Minuten gerührt und dann über Celite filtriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde, wobei ein farbloses Öl verblieb. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung einer Mischung von 2–5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, was 4-{2-[(Di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]ethyl}-3-oxopiperazin-1-carbonsäurebenzylester (220 mg, 55% Ausbeute) in Form eines farblosen Öls ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,34 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 1,47 (s, 18H).

c) 4-{2-[(Di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]ethyl}-3-oxopiperazin-1-carbonsäurebenzylester (1,20 g, 2,55 mmol) und 10% Palladium auf Kohle (100 mg) wurden in Methanol (25 ml) unter Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, was Di-tert-butyl-2-(2-oxopiperazin-1-yl)ethylphosphat in Form eines farblosen Öls ergab, das in Dimethylacetamid (4,0 ml) mit 2-(4-{[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid-hydrochlorid (326 mg, 0,64 mmol) und Kaliumiodid (213 mg, 1,28 mmol) gelöst wurde, wonach die Mischung 3 Stunden auf 90°C erhitzt wurde. Dann wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, in verdünnte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und dann mit einer Lösung von 10% Isopropanol in Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein orangefarbenes Öl verblieb. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgelchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan mit 0–4% 7 N Ammoniak in Methanol als Elutionsmittel gereinigt, was Di-tert-butyl-2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxopiperazin-1-yl}ethylphosphat (211 mg, 43% Ausbeute) in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab:

MS (+ve ESI): 773 (M+H)⁺.

Beispiel 280 – Herstellung von Verbindung 280 in Tabelle 11 –

2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethyl)dihydrogenphosphat.

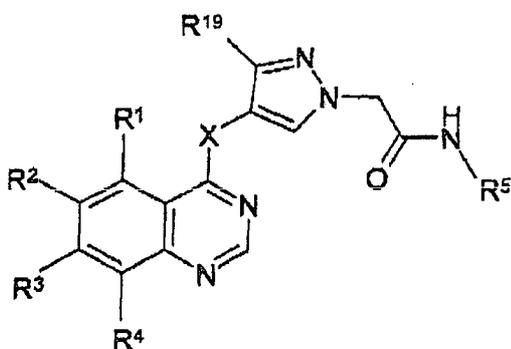
[0479] In Analogie zu der in Beispiel 255 beschriebenen Umsetzung, aber ausgehend von N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid, wurde Verbindung 280 in Tabelle 11 (2% Ausbeute) erhalten:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 12,08 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H);

MS (+ve ESI): 648 (M+H)⁺.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



oder ein Salz oder Ester davon;

wobei:

X für O oder NR⁶ steht;

R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

X¹ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(C₁₋₆-Alkyl)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(C₁₋₆-Alkyl)C(O)-, -C(O)NH- oder -C(O)N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹¹ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ und -C(O)OR⁹ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

X² für eine direkte Bindung, -O-, -NH-, -N(C₁₋₆-Alkyl)-, -OC(O)- oder -C(O)O- steht;

R¹² für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff, Halogen oder -X³R¹³ steht;

X³ für eine direkte Bindung, -CH₂=CH₂-, -O-, -NH-, -N(C₁₋₆-Alkyl)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -N(C₁₋₆-Alkyl)C(O)-, -C(O)NH- oder -C(O)N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹³ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-Alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl steht;

oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R⁴ unter Wasserstoff, Halogen oder -X⁴R¹⁴ ausgewählt ist;

X⁴ für eine direkte Bindung, -O-, -NH- oder -N(C₁₋₆-Alkyl)- steht;

R¹⁴ unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl und C₂₋₆-Alkynyl ausgewählt ist;

R⁵ für gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₁₋₄-Alkoxy, -CONHR¹⁷, -NHCOR¹⁸, -SR¹⁷, -S(O)R¹⁷ und -S(O)OR¹⁷ ausgewählte Substituenten substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht;

R⁹, R¹⁰, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind;

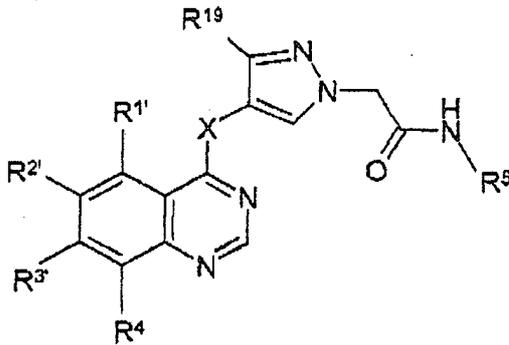
oder R⁹ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₂₋₄-Alkenyl und C₂₋₄-Alkynyl ausgewählt sind;

R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -CONR²⁰R²¹, -NHC(O)NR²⁰ oder NHC(O)OR²⁰ steht;

R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl und Aryl ausgewählt sind.

2. Verbindung der Formel (IA)



oder ein Salz oder Ester davon;

wobei:

X, X¹, X², X³, R⁴, R⁵ und R¹⁹ die in Verbindung mit Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und

R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -X¹R¹¹ steht;

R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰ und -C(O)OR⁹ ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht; R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder -X²R¹² steht;

R¹² für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 unter Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, -NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵ und -C(O)OR¹⁵ ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R³ für Wasserstoff, Halogen oder -X³R¹³ steht;

R¹³ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Aryl-C₂₋₄-alkenyl, Aryl-C₂₋₄-alkynyl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl-C₂₋₄-alkenyl und Heterocyclyl-C₂₋₄-alkynyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählt sind;

oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

R⁹, R¹⁰, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl und Bis(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl ausgewählt sind;

oder R^{9'} und R^{10'} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch ist, 4 bis 7 Ringatome, von denen eines Stickstoff ist und ein anderes gegebenenfalls unter N, NH, O, S, SO und SO₂ ausgewählt ist, enthält und gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonooxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonooxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist;

mit der Maßgabe, daß eine Verbindung der Formel (IA) mindestens eine Phosphonooxygruppe enthält.

3. Verbindung nach Anspruch 2 oder ein Salz oder Ester davon mit nur einer Phosphonooxygruppe.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -OR¹¹ steht und R¹¹ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclyl, und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht.

5. Verbindung nach Anspruch 4 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R¹ für Wasserstoff oder -OR¹¹ steht und R¹¹ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Pyrrolidinylmethyl, welches gegebenenfalls durch 2-Hydroxyethyl, Glykoyl oder N,N-Dimethylglycyl substituiert ist, steht.

6. Verbindung nach Anspruch 4 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R¹ für Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, Isopropoxy, Pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy, 1-Glykoylpyrrolidin-2-ylmethoxy oder 1-(N,N-Dimethylglycyl)pyrrolidin-2-ylmethoxy steht.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 4, 5 oder 6 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R² für Wasserstoff, Halogen, -OR¹² oder -OC(O)R¹² steht und R¹² für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₄-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter C₁₋₄-Alkyl, und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht.

8. Verbindung nach Anspruch 7 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R² für Wasserstoff oder Methoxy steht.

9. Verbindung nach Anspruch 8 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R² für Wasserstoff steht.

10. Verbindung nach Anspruch 8 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R² für Methoxy steht.

11. Verbindung nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 4 bis 10 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R³ für Wasserstoff oder -X³R¹³ steht und R¹³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Heterocyclyl, Heterocyclylmethyl, Heterocyclylethyl oder Heterocyclylpropyl steht, wobei Methyl, Ethyl oder Propyl gegebenenfalls durch -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸ oder 1 oder 2 Halogen-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxy substituenten substituiert sind und Heterocyclylmethyl, Heterocyclylethyl oder Heterocyclylpropyl gegebenenfalls an Heterocyclyl durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl oder Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl substituiert sind.

12. Verbindung nach Anspruch 11 oder ein Salz oder Ester davon, wobei X³ für -O- steht und R¹³ für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Heterocyclyl, Heterocyclylmethyl, Heterocyclylethyl oder Heterocyclylpropyl steht, wobei Methyl, Ethyl oder Propyl gegebenenfalls durch -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸ oder 1 oder 2 Halogen-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxy substituenten substituiert sind und Heterocyclylmethyl, Heterocyclylethyl oder Heterocyclylpropyl gegebenenfalls an Heterocyclyl durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl oder Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl substituiert sind.

13. Verbindung nach Anspruch 11 oder 12 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan und Az-

abicyclo[3.1.0]hexan ausgewählten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl und Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist.

14. Verbindung nach Anspruch 2 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R¹ für Wasserstoff, Halogen oder -OR¹¹ steht und R¹¹ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht.

15. Verbindung nach Anspruch 2 oder Anspruch 14 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R² für Wasserstoff, Halogen, -OR¹²- oder -OC(O)R¹² steht und R¹² für Wasserstoff, Phosphonoxy oder eine unter C₁₋₄-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch einen unter C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählten Substituenten substituiert ist, steht.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 2, 14 oder 15 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R³ für Wasserstoff, Phosphonoxy oder -X³R¹³ steht und R¹³ für Wasserstoff oder eine unter C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₄-alkyl, Heterocyclyl und Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl ausgewählte Gruppe, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Halogen, Hydroxy, Phosphonoxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl und C₁₋₄-Alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist, steht.

17. Verbindung nach Anspruch 16 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander unter Wasserstoff, Heterocyclyl, Heterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylheterocyclyl-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₃₋₆-cycloalkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, Cyano-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₁₋₄-alkyl, Bis(C₁₋₄-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählt sind; oder R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen unter Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Diazepan, 1,4-Diazepan und Azabicyclo[3.1.0]hexan ausgewählten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls an Kohlenstoff oder Stickstoff durch 1 oder 2 unabhängig voneinander unter C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Phosphonoxy, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, Phosphonoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Hydroxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl und Phosphonoxy-C₁₋₄-alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiert ist und wobei ein Ring -CH₂- gegebenenfalls durch -C(O)- ersetzt ist.

18. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder ein Salz oder Ester davon, wobei X für NH steht.

19. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder ein Salz oder Ester davon, wobei R⁴ für Wasserstoff steht.

20. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder ein Salz oder Ester davon, wobei R⁵ für gegebenenfalls durch 1 oder 2 Halogen substituiertes Aryl steht.

21. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder ein Salz oder Ester davon, wobei R¹⁹ für Wasserstoff, Hydroxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Acetylamino steht.

22. Verbindung nach Anspruch 18 oder ein Salz oder Ester davon, wobei R¹⁹ für Wasserstoff steht.

23. Verbindung der Formel (I), ausgewählt unter:

- 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
- 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
- 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
- 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
- 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
- 2-(4-[[7-(2-Chlorethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[7-(2,2-dimethoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 4-[[7-(3-Chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester;
 2-(3-(Acetylamino)-4-[[7-(3-chlorpropoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-(chinazolin-4-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-isopropoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-5-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Chlorpropoxy)-6-fluorchinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-[4-[[7-{3-(Diethylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[[7-{3-(Cyclopropylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-(4-[[7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[6-methoxy-7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[[7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[[7-{3-[Ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[[7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[[7-{3-[[2-(Dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[[7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[[7-{3-[Allyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[[7-{3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

zol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[2-(Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[Cyclobutyl(-2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[(2,2-Dimethylpropyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-(4-[[7-(3-Azetidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-hydroxy-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(dimethylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-[[6-methoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy]chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-[(7-{3-(Cyclopropylamino)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazo-

lin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-{3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[isobutyl(methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((7-{3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-{3-[methyl(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)(propyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](methyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[[2-(Diethylamino)ethyl](ethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-((6-methoxy-7-{3-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{3-[(Cyclobutylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(prop-2-in-1-yl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-{4-[(7-{3-[Allyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,2-dimethylpropyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(3,3,3-trifluorpropyl)amino]propoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(2-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl

l]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{7-(2-[[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]amino]ethoxy)-6-methoxychinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxy-2,2-diethylpropyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(6-methoxy-7-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(isobutyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{3-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
2-{4-[(7-{3-[(2-Cyanoethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{7-(3-morpholin-4-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3-hydroxypropyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;

N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[ethyl(3-hydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)-3-oxopiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(propylamino)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(piperazin-1-yl)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[glykolyol(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[4-glykolyolpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1 α ,5 α ,6 α)-6-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-3-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-hydroxypropyl]amino}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]amino}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[4-Acetyl]piperazin-1-yl}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-[(7-{3-(Allylamino)propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[[5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino}propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)propoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-(3-hydroxypropoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 2-[4-[(7-{3-(Aminopropoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[Cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[(7-{2-(Cyclopropylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[(7-{2-(Cyclobutylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-[4-[(7-{2-(Cyclopentylamino)ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[Cyclopropyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[Cyclobutyl(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;

2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-{4-[(7-{2-[Cyclopentyl(glykoloyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(2-[[trans-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]amino]ethoxy}chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2S)-2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(3S)-3-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-({7-[3-(glykoloylamino)propoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-{4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(3-hydroxy-1,1-dimethylpropyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)(tetrahydrofuran-3-yl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-{[7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-({7-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]chinazolin-4-yl}amino)-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{[(2S)-1-glykoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-(4-{[7-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)chinazolin-4-yl]amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;

N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-[[1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-[(1-glykoloylpyrrolidin-3-yl)methoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-hydroxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-phenylacetamid;
 2-[4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-phenylacetamid;
 N-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[(Cyclopropylmethyl)-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(6-fluor-7-{3-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(6-fluor-7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[Cyclopentyl-(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-6-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 2-[4-[(7-{3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-isopropoxy-7-(3-piperazin-1-yl)propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propoxy}-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-(4-glykoloylpiperazin-1-yl)propoxyl-5-isopropoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5,7-dimethoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(7-methoxy-5-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-[[2(R)-1-glykoloylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-[[2(R)-1-(N,N-dimethylglycyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-[[2(R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(2,3-Difluorphenyl)-2-[4-[(5-fluorchinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-methoxy-6-(3-morpholin-4-yl)propoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-[(7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-[4-1[7-methoxy-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl]acetamid;

2-(4-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-yl]amino]-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,3-difluorphenyl)acetamid;
 N-(3-Fluorphenyl)-2-{4-[(6-hydroxy-7-methoxychinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}acetamid;
 Benzoessäure-4-((1-(2-((2,3-difluorphenyl)amino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylester; N-(2,3-Difluorphenyl)-2-(4-((6-hydroxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)acetamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2-hydroxyethyl)-(2-methoxyethyl)amino]propoxy}-6-methoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}-6-methoxy)chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid;
 2-{3-(Acetylamino)-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(3-fluorphenyl)acetamid;
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester und
 1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-4-[(7-{3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propoxy}chinazolin-4-yl)amino]-1H-pyrazol-3-carbonsäure;
 oder ein Salz oder Ester davon.

24. Verbindung der Formel (IA), ausgewählt unter:

2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[3-({4-[(1-12-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(2,3-difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Cyclobutyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;
 2-{Ethyl[3-({4-[(1-{2-[(3-fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]-3-methylbutylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl)methylidihydrogenphosphat;

2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]propyldihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(3-Fluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](2-methoxyethyl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](ethyl)amino]propyldihydrogenphosphat;
 3-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]propyldihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl](propyl)amino]-2-oxoethylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-fluorchinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat;
 4-((1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)chinazolin-6-ylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]piperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat;
 2-[[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-isopropoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]amino]ethylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-5-methoxychinazolin-7-yl}oxy)propyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat;
 {(2R)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat;
 {(2S)-1-[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl]pyrrolidin-2-yl}methylidihydrogenphosphat;
 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]-6-methoxychinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 2-{4-[3-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)propyl]-2-oxopiperazin-1-yl}ethylidihydrogenphosphat und
 2-[[2-({4-[(1-{2-[(2,3-Difluorphenyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-4-yl)amino]chinazolin-7-yl}oxy)ethyl](tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]ethylidihydrogenphosphat;
 oder ein Salz oder Ester davon.

25. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder ein Salz oder Ester davon zur Verwendung als Arzneimittel.

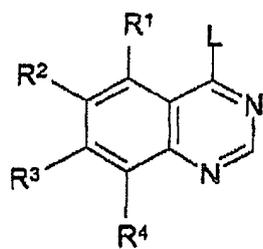
26. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 oder eines Salzes oder Esters davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei es sich bei der hyperproliferativen Erkrankung um Krebs handelt.

28. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kolorektal-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Blasen-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leukämie oder Lymphom.

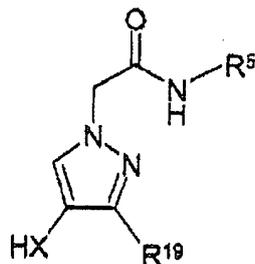
29. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

30. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters davon, bei dem man eine Verbindung der Formel (II)



(II)

worin L für eine geeignete Abgangsgruppe steht und R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart von Salzsäure in Dioxan unter Inertatmosphäre mit einer Verbindung der Formel (III)



(III)

worin R¹⁵ und R¹⁹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt und danach gegebenenfalls:

- i) eine Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) umwandelt und/oder
- ii) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/oder
- iii) ein Salz oder eine Ester davon bildet.

31. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 2 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, bei dem man eine Verbindung nach Anspruch 1 phosphoryliert und danach die Phosphatgruppe entschützt, wobei man eine Verbindung nach Anspruch 2 erhält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen