



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 45 875 A1** 2005.04.21

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 45 875.1**

(22) Anmeldetag: **30.09.2003**

(43) Offenlegungstag: **21.04.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/12**

**C07D 405/12, C07D 239/94, A61K 31/517,
A61P 35/00, A61P 11/00, A61P 1/00**

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

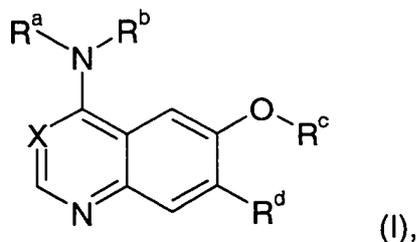
(72) Erfinder:

**Himmelsbach, Frank, Dr., 88441 Mittelbiberach,
DE; Jung, Birgit, Dr., 88471 Laupheim, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel

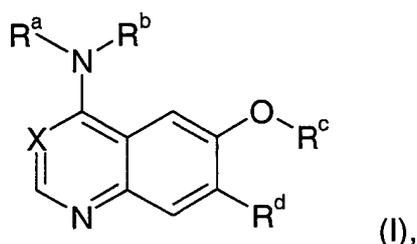


in der

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

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



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

[0002] In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R^a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

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

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

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

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

R³ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

R^c eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder eine 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyl- oder eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₄-alkylgruppe,

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-3-C₁₋₃-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl- oder eine (2-Oxo-3-C₁₋₃-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Chlor-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, Brom-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, Amino-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Morpholin-4-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl- oder eine (4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuranlylcarbonyl-, Tetrahydropyranlylcarbonyl-, Amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Homopiperazin-

zin-1-yl)-C_{1,4}-alkyl-carbonyl-, (4-C_{1,3}-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C_{1,4}-alkyl-carbonyl- oder eine C_{1,3}-Alkylsulfonyl-C_{1,4}-alkyl-carbonylgruppe,
 eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)amino-carbonyl-, (C_{1,3}-Alkyloxy-C_{2,4}-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-N-(C_{1,3}-alkyloxy-C_{2,4}-alkyl)aminocarbonyl-, Arylamino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C_{1,3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C_{1,3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1,3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl-, Homopiperidin-1-ylsulfonyl-, Morpholin-4-ylsulfonyl-, Homomorpholin-4-ylsulfonyl-, Piperazin-1-ylsulfonyl-, 4-C_{1,3}-Alkyl-piperazin-1-ylsulfonyl-, Homopiperazin-1-ylsulfonyl- oder eine 4-C_{1,3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylsulfonylgruppe darstellen,
 eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-C_{1,3}-alkyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-C_{1,3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,
 eine Azetidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,
 R^d ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 eine Hydroxygruppe,
 eine C_{1,4}-Alkyloxygruppe,
 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,
 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,
 eine C_{2,4}-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R⁷ eine Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, C_{3,6}-Cycloalkyloxy-, Amino-, C_{1,3}-Alkylamino-, Di-(C_{1,3}-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C_{1,3}-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder C_{1,3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe, oder
 eine Formylamino-, C_{1,4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1,3}-Alkyloxy-C_{1,3}-alkylcarbonylamino-, C_{1,4}-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1,3}-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C_{1,3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C_{1,4}-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,
 eine C_{3,7}-Cycloalkyloxy- oder C_{3,7}-Cycloalkyl-C_{1,4}-alkyloxygruppe,
 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe,
 eine Tetrahydrofuran-yl-C_{1,4}-alkyloxy- oder Tetrahydropyran-yl-C_{1,4}-alkyloxygruppe,
 eine C_{1,4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R⁸ substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe darstellt,
 oder eine C_{1,4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R⁸ substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R⁸ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und
 X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten, und
 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R⁹ mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und
 R⁹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine C_{1,3}-Alkyl-, Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,
 unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R⁹ mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und
 die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen substituiert sein können, und

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

[0003] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,
R^b eine 1-Phenylethylgruppe,
R^c eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei
R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und
R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,
eine Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₄-alkylgruppe,
eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl- oder (2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylgruppe,
eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Chlor-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, Brom-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, Amino-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylsulfonyl- oder (Morpholin-4-yl)-C₂₋₄-alkylsulfonylgruppe,
eine C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylgruppe,
eine Formyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuran-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-ylcarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe,
eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen, oder
eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei
R⁶ eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,
eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei
R⁴ und R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder
eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,
R^d ein Wasserstoffatom,
eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe,
eine Methoxygruppe, die durch ein bis drei Fluoratome substituiert ist,
eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist und
R⁷ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C₁₋₃-Al-

kyl-piperazin-1-ylgruppe, oder
 eine Formylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt, eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder
 eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und
 X ein Stickstoffatom bedeuten,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

[0004] Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
 R^a ein Wasserstoffatom,
 R^b eine 1-Phenylethylgruppe,
 R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und
 R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Aminocarbonylmethyl-, Methylaminocarbonylmethyl-, Dimethylaminocarbonylmethyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperazin-1-ylcarbonylmethyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl-, Morpholin-4-ylcarbonylmethyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)ethyl- oder 3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)propylgruppe,
 eine Ethyl-, Propyl-, 2-Hydroxyethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)propyl-, 2-(Propylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Propylcarbonylamino)propyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl-, 2-(Methylsulfonyl)ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl- oder eine 3-(Methylsulfonylamino)propylgruppe,
 eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl-, 2-(3-Oxo-morpholin-4-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl- oder eine 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethylgruppe,
 eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl-, 3-(3-Oxo-morpholin-4-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl- oder eine 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propylgruppe,
 eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, 3-Chlorpropylsulfonyl-, 2-(Morpholin-4-yl)-ethylsulfonyl- oder eine 3-(Morpholin-4-yl)-propylsulfonylgruppe,
 eine Propyloxycarbonyl- oder Butyloxycarbonylgruppe,
 eine Formyl-, Acetyl-, Ethylcarbonyl-, Propylcarbonyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, Dimethylaminoacetyl-, Morpholin-4-ylacetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)propyl]carbonyl- oder eine Methylsulfonylacetylgruppe,
 eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,
 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,
 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt

definiert ist,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom,

eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethyloxygruppe,

eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R⁷ eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Acetylamino-, Ethylcarbonylamino-, Propylcarbonylamino-, Butylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, Butyloxycarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino- oder Butylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

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

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

[0005] Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind diejenigen, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 1-Phenylethylgruppe,

R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino-, N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino- oder N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-Gruppe substituiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl-, Cyano-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropylloxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Methylsulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d eine Methoxy-, Ethyloxy- oder eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-Gruppe, und

X ein Stickstoffatom bedeuten,

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

[0006] Insbesondere bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind diejenigen, in denen

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 1-Phenylethylgruppe,

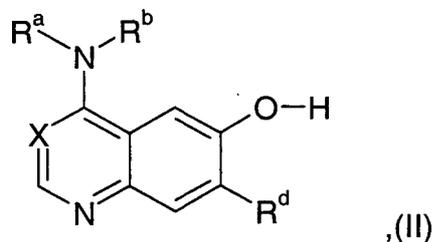
R^c eine Piperidin-4-ylgruppe,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Cyano-, Acetyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-,

tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonyl-Gruppe substituiert ist,
 R^d eine Methoxygruppe und
 X ein Stickstoffatom bedeuten,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

[0007] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



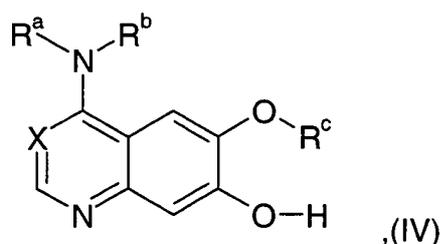
in der
 R^a , R^b , R^d und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R^c wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt.

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

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der eingangs erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt:
 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



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

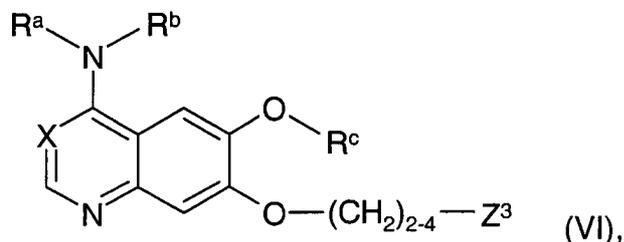


in der R^d eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei R^6 und R^7 wie eingangs erwähnt definiert sind, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R^8 jeweils wie eingangs erwähnt definiert ist, darstellt und
 Z^2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy- oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um ein Halogenatom wie ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder um eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die die Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie Ka-

liumcarbonat, Natriumhydrid oder N-Ethyl-diisopropylamin durchgeführt. Handelt es sich bei der Austrittsgruppe um eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester durchgeführt.

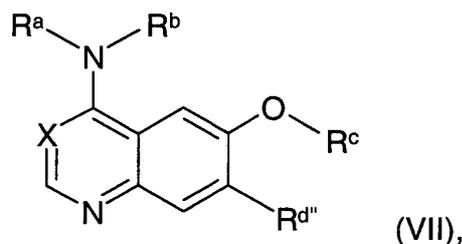
c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der eingangs erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene heterocyclische Gruppe substituiert ist: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a, R^b, R^c und X wie eingangs erwähnt definiert sind und Z³ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit

Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Imino-Verbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, wie beispielsweise Morpholin.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine Hydroxygruppe darstellt: Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



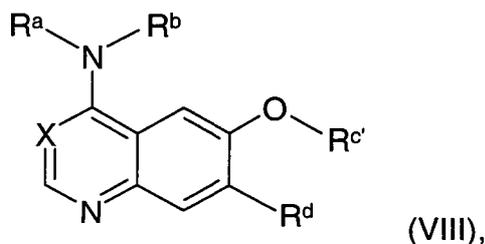
in der R^a, R^b, R^c und X wie eingangs erwähnt definiert sind und R^{d''} eine in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe darstellt, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Benzoyloxygruppe, eine Trimethylsilyloxy-, Acetyloxy-, Benzoyloxy-, Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- oder Trityloxygruppe.

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

Die Abspaltung eines Benzyl- oder Methoxybenzylrestes erfolgt beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

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

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine -NH-Gruppe enthält: Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^d und X wie eingangs erwähnt definiert sind und R^c mit der Maßgabe die eingangs für R^c erwähnten Bedeutungen besitzt, daß R^c ein geschütztes Stickstoffatom enthält.

Übliche Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe sind beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, wobei für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht kommt.

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

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

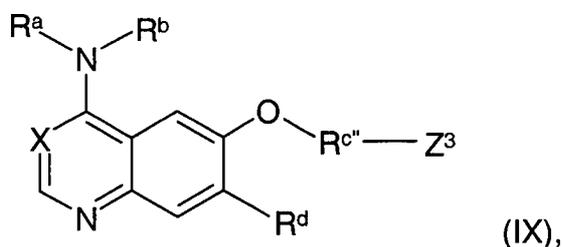
Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

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

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^d und X wie eingangs erwähnt definiert sind, Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt, beispielsweise ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe wie eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, und R^c mit der Maßgabe, daß ein an ein aliphatisches Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch die Gruppe Z^3 ersetzt ist, die für R^c eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten, wie beispielsweise Morpholin.

[0008] Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung, Cyanierung oder Sulfonylierung in eine entspre-

chende Acyl-, Cyano- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, wobei als Acylierungsmittel beispielsweise Isocyanate, Carbamoylchloride, Carbonsäurehalogenide, Carbonsäureanhydride und Carbonsäuren mit Aktivierungsmitteln wie N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, als Sulfonylierungsmittel Sulfonylhalogenide und als Cyanierungsmittel Chlor- oder Bromcyan in Frage kommen, und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Chlor-C_{1,4}-alkylsulfonyl- oder Brom-C_{1,4}-alkylsulfonylgruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Amino-C_{1,4}-alkylsulfonylverbindung übergeführt werden und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino- oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyliminogruppe enthält, so kann diese mittels Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure oder Trifluoressigsäure in eine entsprechende Amino-, Alkylamino- oder Iminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

[0009] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0010] Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

[0011] Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

[0012] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

[0013] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0014] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0015] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

[0016] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

[0017] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6,

Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0018] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

[0019] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0020] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren oder den vorstehend beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten (z.B. Verbindungen der Formel IV bzw. VII und VIII), erhalten werden.

[0021] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

[0022] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:
Die Hemmung der humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierten Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

[0023] Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50% DMSO, 20 µl der Substrat-Lösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

[0024] Die Enzymassays wurden bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten ausgeführt und durch Zugabe von 50 µl einer Stopplösung (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4) beendet. 100 µl wurden auf eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte gebracht und 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Platte mit 200 µl einer Waschlösung (50 mM Tris, 0.05% Tween 20) gewaschen. Nach Zugabe von 100 µl eines HRPO-gelabelten anti-PY Antikörpers (PY20H Anti-PTyr:HRP von Transduction Laboratories, 250 ng/ml) wurde 60 Minuten inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 200 µl Waschlösung gewaschen. Die Proben wurden dann mit 100 µl einer TMB-Peroxidase-Lösung (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion gestoppt. Die Extinktion wurde bei OD_{450nm} mit ei-

nem ELISA-Leser gemessen. Alle Datenpunkte wurden als Triplikate bestimmt.

[0025] Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC_{50}).

[0026] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, beispielsweise des humanen EGF-Rezeptors, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

[0027] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

[0028] Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Menetrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

[0029] Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

[0030] Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch (z.B. Ambroxol, N-acetylcystein), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend (z.B. Theophylline oder Glucocorticoide) wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

[0031] Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

[0032] Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder

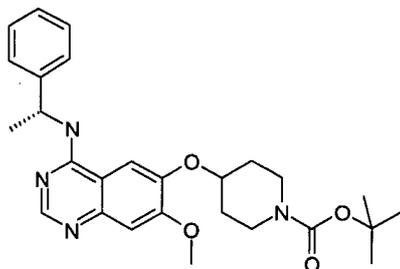
Zäpfchen eingearbeitet.

[0033] Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

(R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin



[0034] 4,8 g (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (siehe WO 02/18351), 7,55 g 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-4-(p-toluolsulfonyloxy)-piperidin, 5,7 g Kaliumcarbonat und 50 ml Dimethylformamid werden 48 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Essigester verdünnt und dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak gereinigt.

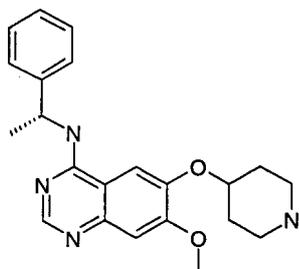
Ausbeute: 5,2 g (67 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

Beispiel 2

(R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid



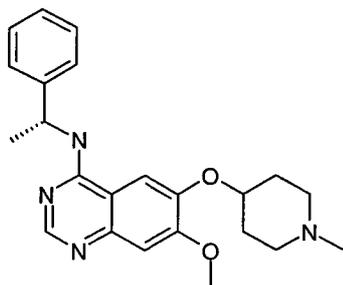
[0035] Hergestellt durch Behandlung von (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin mit 5M isopropanolischer Salzsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R_f-Wert: 0.52 (Reversed Phase Kieselgel RP8, Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺

Beispiel 3

(R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



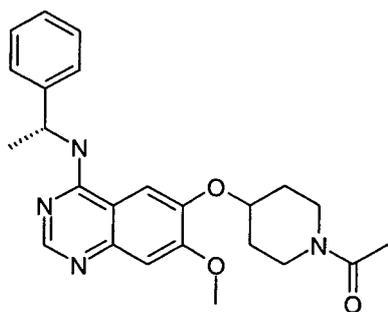
[0036] Hergestellt durch Behandlung von (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid mit Formaldehyd, Natriumtriacetoxyborhydrid und N-Ethyl-diisopropylamin in Tetrahydrofuran.

R_f -Wert: 0.48 (Reversed Phase Kieselgel RP8, Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 393$ [M+H]⁺

Beispiel 4

(R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin



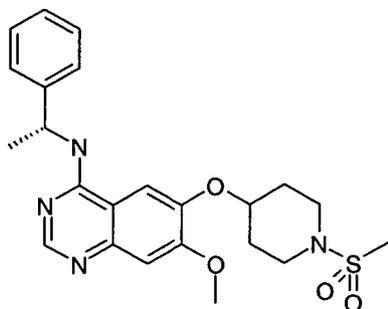
[0037] Hergestellt durch Behandlung von (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-dihydrochlorid mit Acetanhydrid und N-Ethyl-diisopropylamin in Tetrahydrofuran.

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

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

[0038] Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

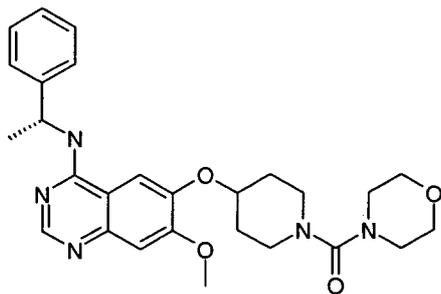


[0039] Die Umsetzung erfolgt mit Methansulfonsäurechlorid.

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 457$ [M+H]⁺

(2) (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin

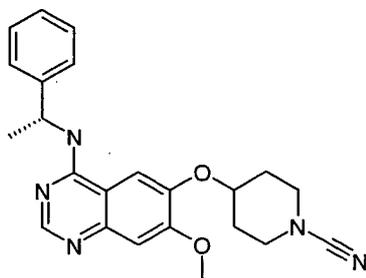


[0040] Die Umsetzung erfolgt mit (Morpholin-4-yl)carbonylchlorid.

R_F-Wert: 0.34 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

(3) (R)-4-(1-Phenylethylamino)-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

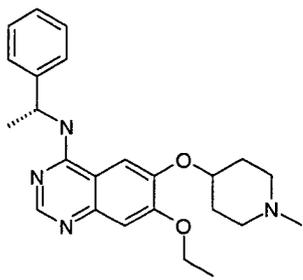
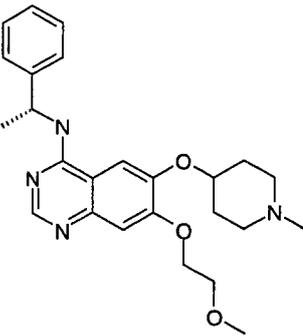
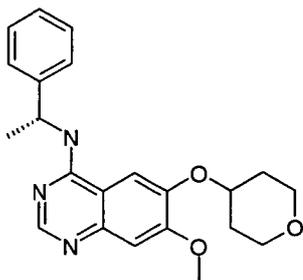


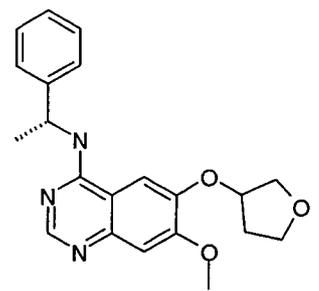
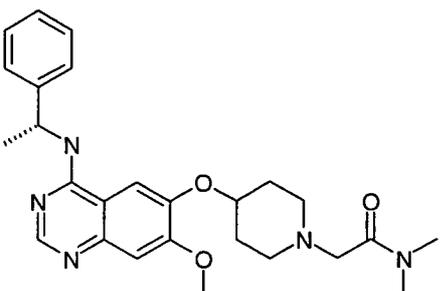
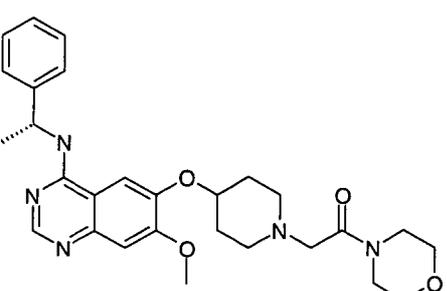
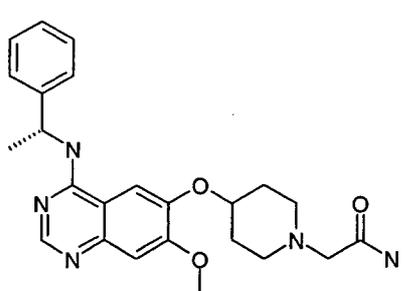
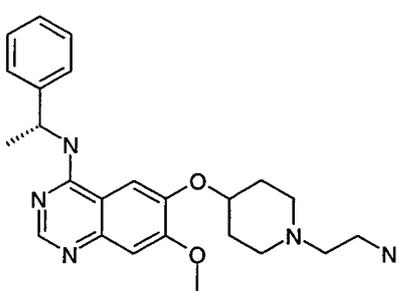
[0041] Die Umsetzung erfolgt mit Bromcyan in Methylenchlorid.

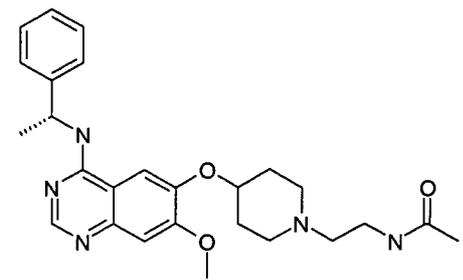
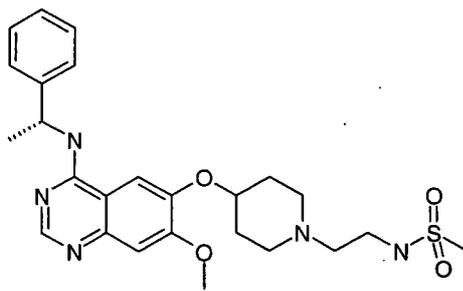
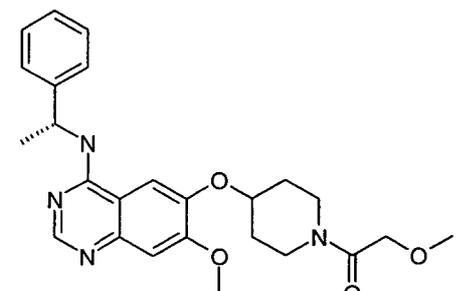
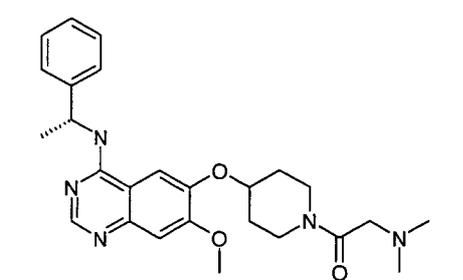
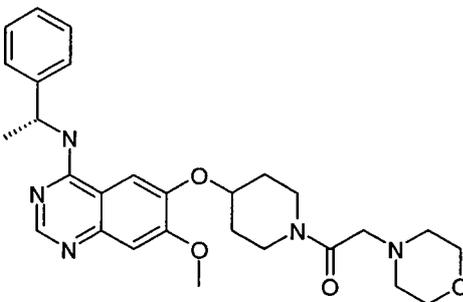
R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 95:5:1)

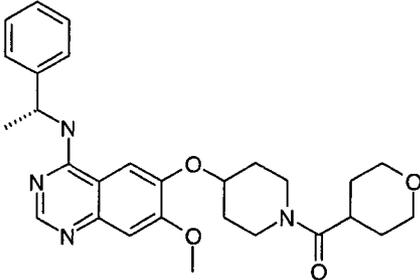
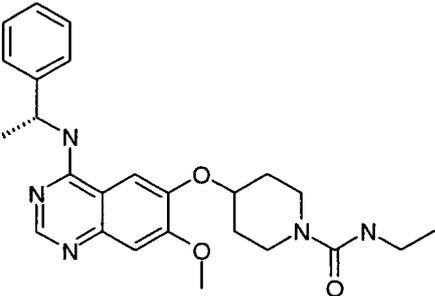
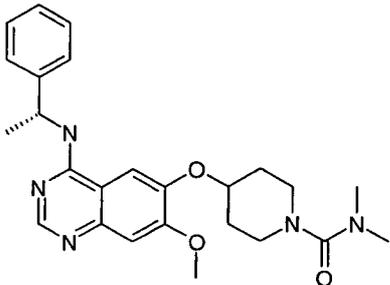
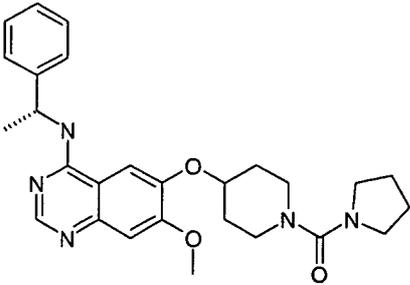
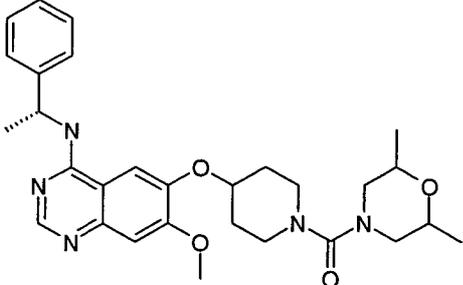
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 404 [M+H]⁺

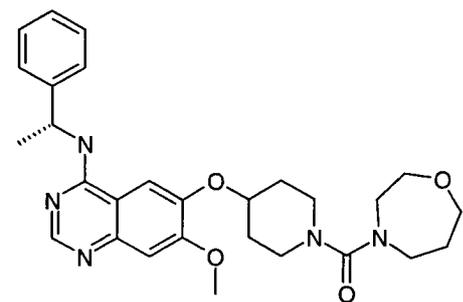
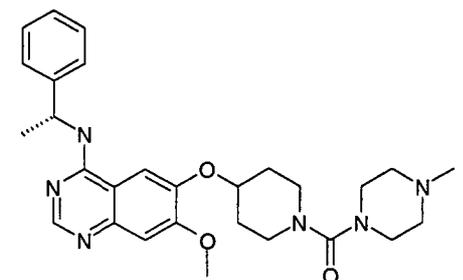
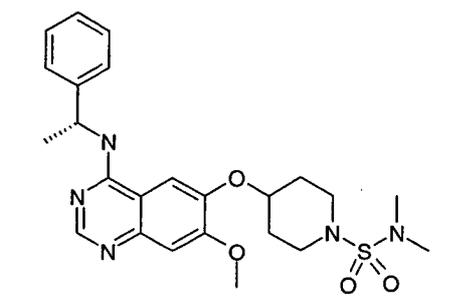
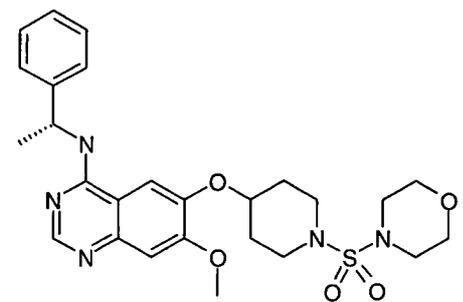
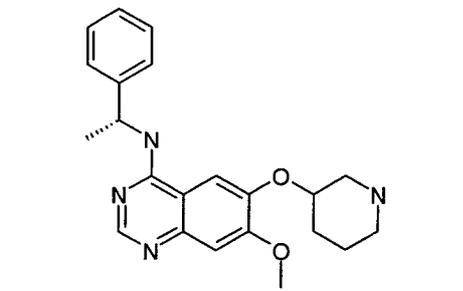
[0042] Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekanntem Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

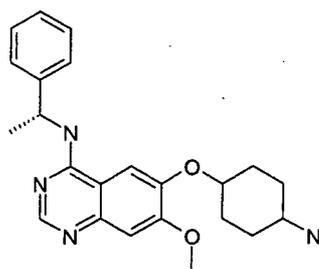
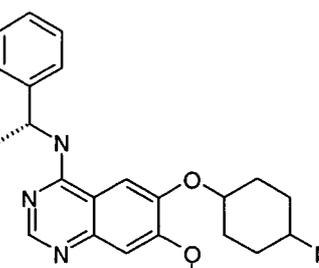
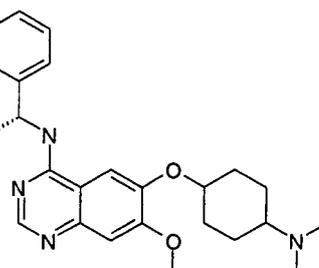
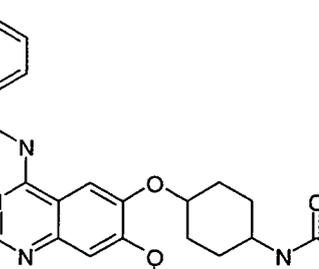
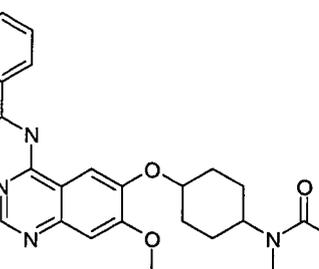
Beispiel-Nr.	Struktur
(1)	 <chem>CCOC1=CC=C2C(=C1)N(C)C(=N2)N(C)C3=CC=CC=C3C4CCN(C)CC4O</chem>
(2)	 <chem>COCCOC1=CC=C2C(=C1)N(C)C(=N2)N(C)C3=CC=CC=C3C4CCN(C)CC4O</chem>
(3)	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C)C(=N2)N(C)C3=CC=CC=C3C4CCOC4</chem>

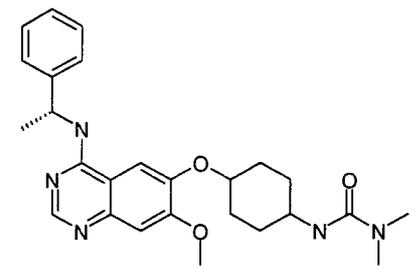
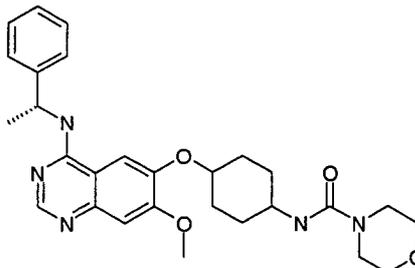
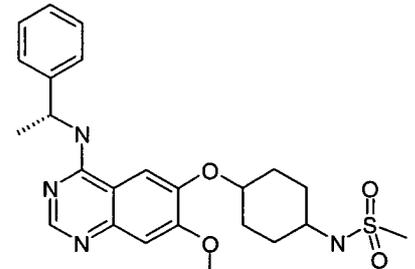
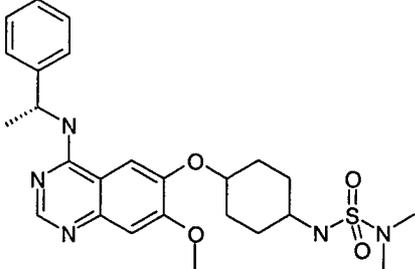
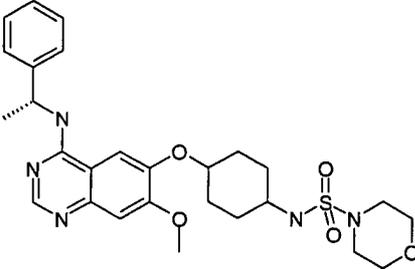
Beispiel-Nr.	Struktur
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

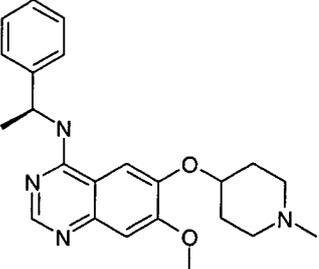
Beispiel-Nr.	Struktur
(9)	 <chem>CC(=O)NCCN1CCOCC1Oc2c3ncnc3c(O)c2Cn(C)c4ccccc4</chem>
(10)	 <chem>CS(=O)(=O)NCCN1CCOCC1Oc2c3ncnc3c(O)c2Cn(C)c4ccccc4</chem>
(11)	 <chem>COC(=O)CN1CCOCC1Oc2c3ncnc3c(O)c2Cn(C)c4ccccc4</chem>
(12)	 <chem>CN(C)C(=O)CN1CCOCC1Oc2c3ncnc3c(O)c2Cn(C)c4ccccc4</chem>
(13)	 <chem>C1CCN(CC1)CC(=O)CN2CCOCC2Oc3c4ncnc4c(O)c3Cn(C)c5ccccc5</chem>

Beispiel-Nr.	Struktur
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	

Beispiel-Nr.	Struktur
(19)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1N(Cc3ccccc3)C4CCN(C4)C(=O)N5CCOCC5</chem>
(20)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1N(Cc3ccccc3)C4CCN(C4)C(=O)N5CCN(C)CC5</chem>
(21)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1N(Cc3ccccc3)C4CCN(C4)C(=O)N(C)S(C)(C)C</chem>
(22)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1N(Cc3ccccc3)C4CCN(C4)C(=O)N5CCOCC5S(=O)(=O)N</chem>
(23)	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C1N(Cc3ccccc3)C4CCN(C4)</chem>

Beispiel-Nr.	Struktur
(24)	 <chem>CN1CCOC2=CN3C(=N2)C(=CN3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(25)	 <chem>CN1CCOC2=CN3C(=N2)C(=CN3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(26)	 <chem>CN1CCOC2=CN3C(=N2)C(=CN3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(27)	 <chem>CC(=O)N1CCOC2=CN3C(=N2)C(=CN3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(28)	 <chem>CC(=O)N1CCOC2=CN3C(=N2)C(=CN3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5</chem>

Beispiel-Nr.	Struktur
(29)	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1Oc2cc3ncnc3c2Oc4cc5c(ncn5)C(Cc6ccccc6)N</chem>
(30)	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)N2CCCCC2Oc3cc4ncnc4c3Oc5cc6c(ncn6)C(Cc7ccccc7)N</chem>
(31)	 <chem>NS(=O)(=O)N1CCCCC1Oc2cc3ncnc3c2Oc4cc5c(ncn5)C(Cc6ccccc6)N</chem>
(32)	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)N1CCCCC1Oc2cc3ncnc3c2Oc4cc5c(ncn5)C(Cc6ccccc6)N</chem>
(33)	 <chem>C1CCN(C1)S(=O)(=O)N2CCCCC2Oc3cc4ncnc4c3Oc5cc6c(ncn6)C(Cc7ccccc7)N</chem>

Beispiel-Nr.	Struktur
(34)	

Beispiel 5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

[0043] 1 Dragéekern enthält:

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

Herstellung:

[0044] Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht:	230 mg
Stempel:	9 mm, gewölbt

[0045] Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht:	245 mg.
----------------	---------

Beispiel 6

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

[0046] 1 Tablette enthält:

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

Herstellungsverfahren:

[0047] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zuge-mischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

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

Beispiel 7

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

[0048] 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150.0 mg
Milchzucker pulv.	89.0 mg
Maisstärke	40.0 mg
Kolloide Kieselsäure	10.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
Magnesiumstearat	1.0 mg
	300.0 mg

Herstellung:

[0049] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.

[0050] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 8

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

[0051] 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Maisstärke getr. ca.	180.0 mg
Milchzucker pulv. ca.	87.0 mg
Magnesiumstearat	3.0 mg
ca.	420.0 mg

Herstellung:

[0052] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

[0053] Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg
 Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 9

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

[0054] 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

Herstellung:

[0055] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 10

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

[0056] 100 ml Suspension enthalten:

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

Herstellung:

[0057] Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

[0058] 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

[0059] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50.0 mg
-----------	---------

0.01 n Salzsäure s.q. Aqua bidest ad	10.0 ml
--------------------------------------	---------

Herstellung:

[0060] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 13

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

[0061] 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5.0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	15.0 mg
	20.0 mg

Herstellung:

[0062] Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht:	70.0 mg
Kapselgröße:	3

Beispiel 14

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanz

[0063] 1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2.500 mg
Benzalkoniumchlorid	0.001 mg
1N-Salzsäure q.s. Ethanol/Wasser (50/50) ad	15.000 mg

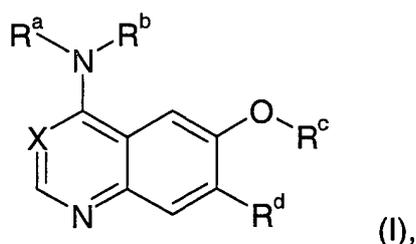
Herstellung:

[0064] Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1 N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters:	4.5 g
--------------------------	-------

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in denen

R^a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

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

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine Heteroaryl-, Heteroaryloxy-, Heteroarylmethyl- oder Heteroarylmethoxygruppe,

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

eine Cyano-, Nitro- oder Aminogruppe, und

R³ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

R^c eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder eine 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyl- oder eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₄-alkylgruppe,

eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-3-C₁₋₃-alkyl-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl- oder eine (2-Oxo-3-C₁₋₃-alkyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Chlor-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, Brom-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, Amino-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Morpholin-4-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl- oder eine (4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkylsulfonylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkyloxycarbonylgruppe,

eine Formyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuran-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-ylcarbonyl-, Amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Homopiperidin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Homomorpholin-4-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (Homopiperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl-, (4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl)-C₁₋₄-alkyl-carbonyl- oder eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₄-alkyl-carbonylgruppe, oder

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyloxy-C₂₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Homopiperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-, Homopiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Homopiperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Homomorpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-sulfonyl-, Homopiperazin-1-yl-sulfonyl- oder eine 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl-sulfonylgruppe darstellen,

eine Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die jeweils durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-C_{1,3}-alkyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-C_{1,3}-alkyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,

eine Azetidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,

R^d ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxygruppe,

eine C_{1,4}-Alkyloxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyloxygruppe,

eine C_{2,4}-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R⁷ eine Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, C_{3,6}-Cycloalkyloxy-, Amino-, C_{1,3}-Alkylamino-, Di-(C_{1,3}-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-C_{1,3}-Alkyl-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder C_{1,3}-Alkyl-homopiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Formylamino-, C_{1,4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1,3}-Alkyloxy-C_{1,3}-alkylcarbonylamino-, C_{1,4}-Alkyloxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C_{1,3}-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C_{1,3}-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C_{1,4}-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt,

eine C_{3,7}-Cycloalkyloxy- oder C_{3,7}-Cycloalkyl-C_{1,4}-alkyloxygruppe,

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

eine Tetrahydrofuran-yl-C_{1,4}-alkyloxy- oder Tetrahydropyran-yl-C_{1,4}-alkyloxygruppe,

eine C_{1,4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R⁸ substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe darstellt,

oder eine C_{1,4}-Alkoxygruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R⁸ substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R⁸ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen jeweils eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch R⁹ mono- oder disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R⁹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine C_{1,3}-Alkyl-, Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen jeweils durch den Rest R⁹ mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1,3}-Alkylgruppen substituiert sein können, und

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

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

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

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine 1-Phenylethylgruppe

R^c eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe und

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1,3}-alkyl-,

Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Aminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₄-alkylgruppe, eine (2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxopiperidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (3-Oxo-morpholin-4-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-imidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-3-methylimidazolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl-, (2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkyl- oder (2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Chlor-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, Brom-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, Amino-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, (Pyrrolidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylsulfonyl-, (Piperidin-1-yl)-C₂₋₄-alkylsulfonyl- oder (Morpholin-4-yl)-C₂₋₄-alkylsulfonylgruppe, eine C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylgruppe, eine Formyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Tetrahydrofuran-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-ylcarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe, oder eine Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-morpholin-4-ylcarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)morpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-ylsulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen, eine Cyclopentylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methyl-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt, eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei R⁴ und R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe, R^d ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe, eine Methoxygruppe, die durch ein bis drei Fluoratome substituiert ist, eine Ethyloxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R⁷ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl- oder eine 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylgruppe, oder eine Formylamino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Piperazin-1-ylcarbonylamino-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-ylcarbonylamino- Morpholin-4-ylcarbonylamino- oder eine C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-Gruppe darstellt, eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und X ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen
 R^a ein Wasserstoffatom,
 R^b eine 1-Phenylethylgruppe
 R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁴-N-R⁵ substituiert ist, wobei R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und
 R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Aminocarbonylmethyl-, Methylaminocarbonylmethyl-, Dimethylaminocarbonylmethyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperidin-1-ylcarbonylmethyl-, Piperazin-1-ylcarbonylmethyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonylmethyl-, Morpholin-4-ylcarbonylmethyl-, 2-(Morpholin-4-yl-carbonyl)ethyl- oder 3-(Morpholin-4-yl-carbonyl)propylgruppe,
 eine Ethyl-, Propyl-, 2-Hydroxyethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Methoxyethyl-, 3-Methoxypropyl-, 2-(Butyloxycarbonylamino)-ethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 2-(Ethylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylcarbonylamino)propyl-, 2-(Propylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Propylcarbonylamino)propyl-, 2-(Ethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Ethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Dimethylaminocarbonylamino)ethyl-, 3-(Dimethylaminocarbonylamino)propyl-, 2-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)ethyl-, 3-(Morpholin-4-ylcarbonylamino)propyl-, 2-(Methylsulfonyl)ethyl-, 3-(Methylsulfonyl)propyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl- oder eine 3-(Methylsulfonylamino)propylgruppe,
 eine 2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxopiperidin-1-yl)ethyl-, 2-(3-Oxo-morpholin-4-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-3-methylimidazolidin-1-yl)ethyl-, 2-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)ethyl- oder eine 2-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)ethylgruppe,
 eine 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxopiperidin-1-yl)propyl-, 3-(3-Oxo-morpholin-4-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-3-methylimidazolidin-1-yl)propyl-, 3-(2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl)propyl- oder eine 3-(2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-yl)propylgruppe,
 eine Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, 3-Chlorpropylsulfonyl-, 2-(Morpholin-4-yl)-ethylsulfonyl- oder eine 3-(Morpholin-4-yl)-propylsulfonylgruppe,
 eine Propyloxycarbonyl- oder Butyloxycarbonylgruppe,
 eine Formyl-, Acetyl-, Ethylcarbonyl-, Propylcarbonyl-, Methoxyacetyl-, (2-Methoxyethyl)carbonyl-, (3-Methoxypropyl)carbonyl-, Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Aminoacetyl-, Methylaminoacetyl-, Dimethylaminoacetyl-, Morpholin-4-ylacetyl-, [2-(Morpholin-4-yl)ethyl]carbonyl-, [3-(Morpholin-4-yl)propyl]carbonyl- oder eine Methylsulfonylacetylgruppe,
 eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, (2-Methoxyethyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-, (3-Methoxypropyl)aminocarbonyl-, N-Methyl-N-(3-methoxypropyl)aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ylcarbonyl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylcarbonyl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder eine Morpholin-4-ylsulfonylgruppe darstellen,
 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe R⁶ substituiert ist, wobei R⁶ eine 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 2-Oxopiperidin-1-yl-, 3-Oxo-morpholin-4-yl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-3-methylimidazolidin-1-yl-, 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-yl- oder eine 2-Oxo-3-methyl-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe darstellt,
 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch den Rest R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder
 eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,
 R^d ein Wasserstoffatom,
 eine Methoxy-, Difluormethoxy- oder Ethoxygruppe,
 eine Ethoxygruppe, die in 2-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ wie vorstehend erwähnt definiert ist und
 R⁷ eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Amino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe, oder

eine Acetylamino-, Ethylcarbonylamino-, Propylcarbonylamino-, Butylcarbonylamino-, Methoxyacetylamino-, Butyloxycarbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-ylcarbonylamino-, Piperidin-1-ylcarbonylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino- oder Butylsulfonylamino-Gruppe darstellt,
 eine Propyloxygruppe, die in 3-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder
 eine Butyloxygruppe, die in 4-Stellung durch einen Rest R⁶ oder R⁷ substituiert ist, wobei R⁶ und R⁷ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und
 X ein Stickstoffatom bedeuten,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen
 R^a ein Wasserstoffatom,
 R^b eine 1-Phenylethylgruppe,
 R^c eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-(Acetyl)-methylamino-, Methoxyacetylamino-, N-(Methoxyacetyl)-methylamino-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonylamino-, N-(Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl)-methylamino-, tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-methylamino-, N-(Ethylaminocarbonyl)-methylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Piperidin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylcarbonylamino-, N-(Morpholin-4-ylcarbonyl)-methylamino-, N-(4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl)-methylamino-, Methylsulfonylamino-, N-(Methylsulfonyl)-methylamino-, Ethylsulfonylamino-, N-(Ethylsulfonyl)-methylamino-, Dimethylaminosulfonylamino-, N-(Dimethylaminosulfonyl)-methylamino-, Morpholin-4-ylsulfonylamino- oder N-(Morpholin-4-ylsulfonyl)-methylamino-Gruppe substituiert ist,
 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe,
 eine Pyrrolidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,
 eine Piperidin-3-ylgruppe,
 eine Piperidin-3-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonylgruppe substituiert ist,
 eine Piperidin-4-ylgruppe,
 eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Morpholin-4-ylcarbonyl)methyl-, 2-(tert.-Butyloxycarbonylamino)ethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Acetylamino)ethyl-, 2-(Methylsulfonylamino)ethyl-, Cyano-, Acetyl-, Methoxyacetyl-, (Dimethylamino)acetyl-, (Morpholin-4-yl)acetyl-, Tetrahydropyran-4-ylcarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, 2-Methylmorpholin-4-ylcarbonyl-, 2,6-Dimethylmorpholin-4-ylcarbonyl-, Homomorpholin-4-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Isopropylloxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl-, Methylsulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl- oder Morpholin-4-ylsulfonylgruppe substituiert ist, oder
 eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl- oder Tetrahydropyran-4-ylgruppe,
 R^d eine Methoxy-, Ethyloxy- oder eine 2-(Methoxy)-ethyloxy-Gruppe, und
 X ein Stickstoffatom bedeuten,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, in denen
 R^a ein Wasserstoffatom,
 R^b eine 1-Phenylethylgruppe,
 R^c eine Piperidin-4-ylgruppe,
 eine Piperidin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Cyano-, Acetyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Methylsulfonyl-Gruppe substituiert ist,
 R^d eine Methoxygruppe und
 X ein Stickstoffatom bedeuten,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

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

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoff-

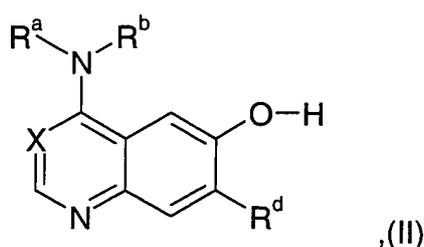
fen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

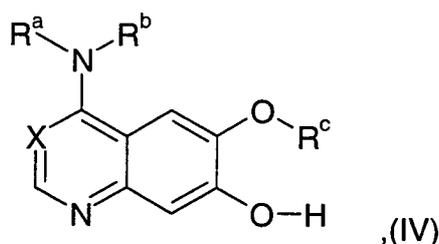
R^a , R^b , R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^c wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und Z^1 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten, gegebenenfalls substituierten Alkyloxygruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



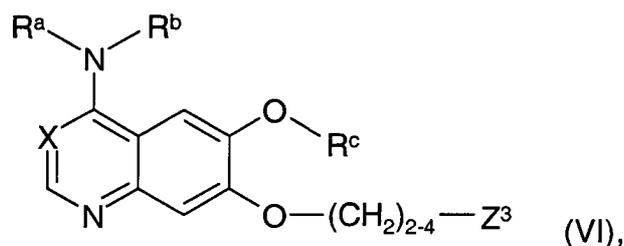
in der R^a , R^b , R^c und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert, sind mit einer mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^d eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch einen Rest R^6 oder R^7 substituiert C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei R^6 und R^7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine in 1-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Homopiperidinylgruppe substituiert ist, oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine in 4-Stellung durch den Rest R^8 substituierte Morpholinylgruppe substituiert ist, wobei R^8 jeweils wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, und Z^2 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Alkyloxygruppen darstellt, die durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Di-alkylaminogruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte, über ein Iminostickstoffatom gebundene heterocyclischen Gruppe substituiert ist,

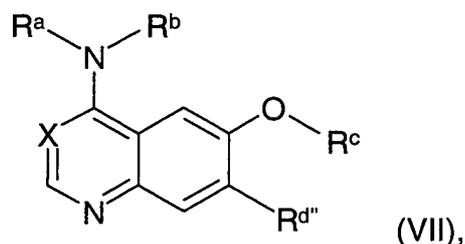
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^c und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt, mit

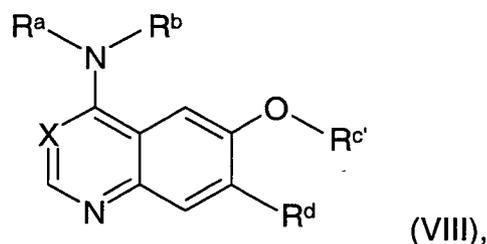
Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^d eine Hydroxygruppe darstellt, ein Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



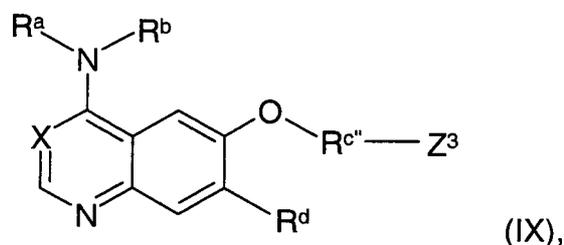
in der R^a , R^b , R^c und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und $R^{d''}$ eine in eine Hydroxygruppe überführbare Gruppe darstellt, abgespalten wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine -NH-Gruppe enthält, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und $R^{c'}$ mit der Maßgabe die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R^c erwähnten Bedeutungen besitzt, daß R^c ein geschütztes Stickstoffatom enthält, abgespalten wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^c eine durch eine gegebenenfalls substituierte Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine über ein Stickstoffatom gebundenene, gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe enthält, ein Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^a , R^b , R^d und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt und $R^{c''}$ mit der Maßgabe, daß ein an ein aliphatisches Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch die Gruppe Z^3 ersetzt ist, die für R^c in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt Bedeutungen besitzt,

mit Ammoniak, einem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Alkylamin, Dialkylamin oder einer Iminoverbindung oder deren geeigneten Salzen oder Derivaten umgesetzt wird und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder

Iminogruppe enthält, mittels Acylierung, Cyanierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl-, Cyano- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Chlor-C₁₋₄-alkylsulfonyl- oder eine Brom-C₁₋₄-alkylsulfonylgruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Amino-C₁₋₄-alkylsulfonylverbindung übergeführt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine tert.-Butyloxycarbonylamino-, N-Alkyl-N-(tert.-butyloxycarbonyl)amino- oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyliminogruppe enthält, mittels Behandlung mit einer Säure in eine entsprechende Amino-, Alkylamino- oder Iminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder
gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen