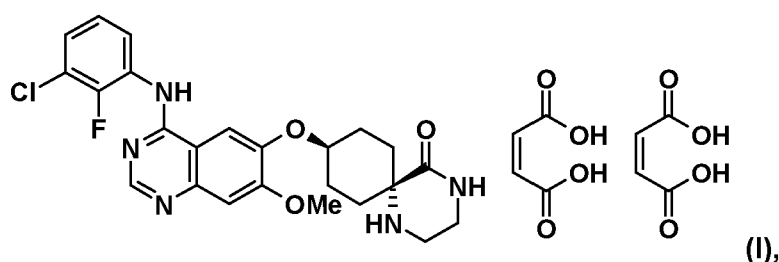


9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on dimaleat, dessen Verwendung als Arzneimittel und dessen Herstellung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I),



10

welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, Verfahren zur stereoselektiven Herstellung dieser Verbindung, insbesondere für die Inhalation geeignete pharmazeutische Formulierungen und deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, der benignen Prostatahyperplasie sowie von

15

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Chinazolinderivate sind aus dem Stand der Technik als Wirkstoffe beispielsweise zur Behandlung von Tumorerkrankungen als auch von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege bekannt. Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten werden in WO03082290 und WO07068552 beschrieben. WO2009098061 offenbart die Base (Verbindung (II)) des erfindungsgemäßen Dimaleatsalzes (Verbindung (I)).

25

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Salz des 9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on bereitzustellen, welches aufgrund seiner pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosin-Kinase Hemmer zur Anwendung auf therapeutischem Gebiet, d.h. zur Behandlung von

pathophysiologischen Prozessen, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden, geeignet ist.

Die in der vorliegenden Erfindung bereitgestellte Verbindung soll den Anforderungen an die physikalische und chemische Stabilität und an weitere Eigenschaften, wie beispielsweise kristalline Stabilität, Abwesenheit von Polymorphie und geringe Hygroskopie, insbesondere hinsichtlich Abwesenheit von Polymorphie, an einen Arzneimittelwirkstoff genügen.

Desweiteren ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung bereitzustellen.

10

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Tabelle 1: Röntgenreflexe bis $30^\circ 2\theta$ inklusive Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (I)

15

Abbildung 1: Röntgenpulverdiagramm der Verbindung (I)

Abbildung 2: DSC/TG-Diagramm der Verbindung (I)

Abbildung 3: Sorptionsisothermen der Verbindung (I): a.) kinetischer Plot, b.) isothermer Plot

20

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung löst die vorstehend genannten Aufgaben durch Bereitstellung der, insbesondere für die orale Applikation geeigneten, Verbindung der Formel (I), welche hoch kristallin ist, eine geringe Hygroskopie und eine geringe Polymorphie aufweist, deren pharmazeutische Formulierung und das im Folgenden beschriebene Syntheseverfahren.

Unter kristalliner Stabilität im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist zu verstehen, dass Röntgenpulverdiagramme der Verbindung der Formel (I) scharfe Reflexe mit hoher Intensität bis in den oberen 2θ -Bereich, vorzugsweise bis zu $20 - 40^\circ 2\theta$, aufweist.

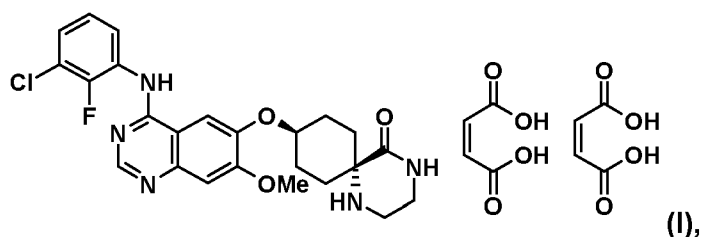
30

Unter geringer Hygroskopie im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist zu verstehen dass in Sorptionsexperimenten der Verbindung der Formel (I) eine Wasseraufnahme von kleiner als 1 % im untersuchten Luftfeuchtebereich von 10 – 90 % beobachtet wird.

Unter geringer Polymorphie im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist zu verstehen, dass nach Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln der Verbindung der Formel (I) maximal 5 andere Kristallmodifikationen, vorzugsweise maximal 3 andere Kristallmodifikationen, insbesondere bevorzugt keine anderen Kristallmodifikationen, erhalten werden.

5

Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I)



gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Bevorzugt ist eine kristalline Verbindung der Formel (I), wobei Reflexe im Röntgenpulverdiagramm mit d_{hkl} -Werten von 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 und 3.61 Å auftreten.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist oben genannte Verbindung zur Verwendung als Arzneimittel, vorzugsweise zur Behandlung von entzündlichen oder allergischen Erkrankungen der Atemwege, insbesondere bevorzugt zur Behandlung von chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) oder/und chronischer Bronchitis.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung handelt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus akuter Bronchitis, Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion oder Pilzen oder Helminthen, allergischer Bronchitis, toxischer Bronchitis, Asthma (intrinsisch oder allergisch), pädiatrischem Asthma, Bronchiektasien, allergischer Alveolitis, allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, zystischer Fibrose oder Mukoviszidose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Husten, Lungenemphysem, interstitieller Lungenerkrankungen, Alveolitis, hyperreaktiver Atemwege, Nasenpolypen, Lungenödemen, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese wie Strahlen-induziert oder durch Aspiration oder infektiöse, Kollagenosen wie Lupus eryth, systemische Sklerodermie, Sarkoidose und M.

Boeck, sowie zur Behandlungen von Exazerbationen bei Asthma und COPD, die viral,

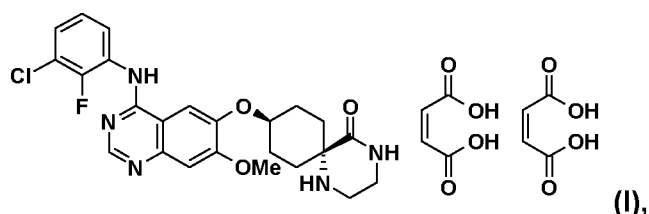
bakteriell oder durch andere Ursachen ausgelöst wurden, zur Behandlung von viralen oder bakteriellen Infektionen der Atemwege oder Lunge.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I), wobei es sich um entzündliche oder allergische Krankheitszustände handelt, bei denen Autoimmun-

5 Reaktionen beteiligt sind.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung in Form von benignen oder malignen Tumoren handelt.

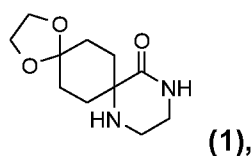
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung
10 der Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate:



wobei das Verfahren die Reaktionsschritte (A) bis (M) umfasst, worin

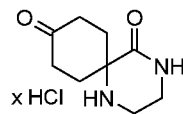
15

(A) die Umsetzung von 1,4-cyclohexandion-mono-ethylenketal zu einer Verbindung der Formel (1)



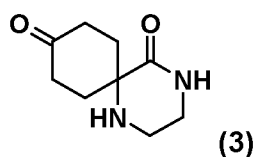
20

(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (1) zu der Verbindung der
25 Formel (2)

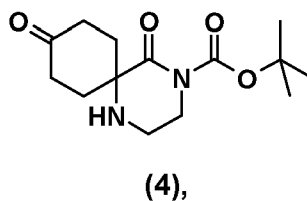


(2),

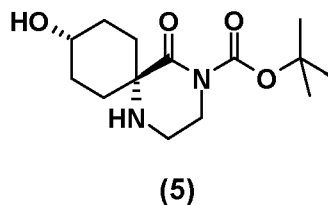
- 5 (C) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (2) zu der Verbindung der Formel (3)



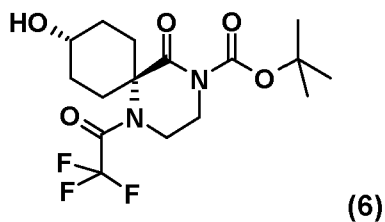
- 10 (D) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (3) mit einem Schutzgruppenreagenz zu der Verbindung der Formel (4)



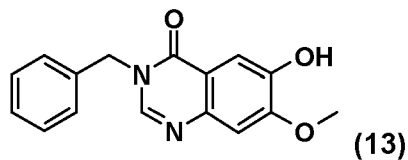
- 15 (E) die Reduktion einer Verbindung der Formel (4) zu der Verbindung der Formel (5)



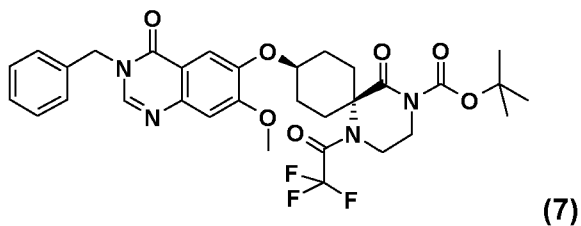
- 20 (F) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (5) zu einer Verbindung der Formel (6)
- 25



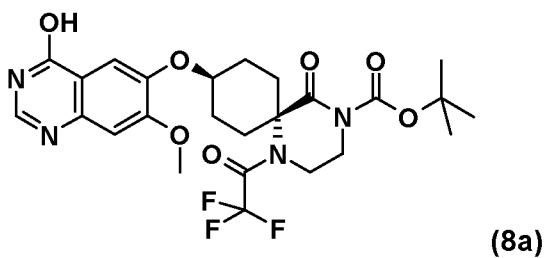
5 (G) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (6) mit einer Verbindung der Formel (13) zu einer Verbindung der Formel (7)



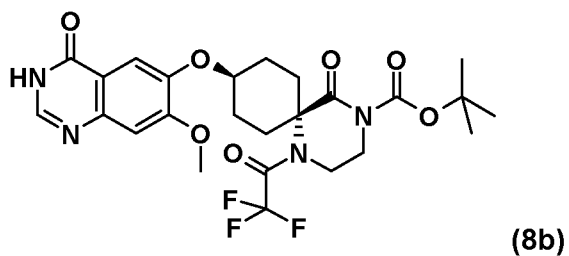
10



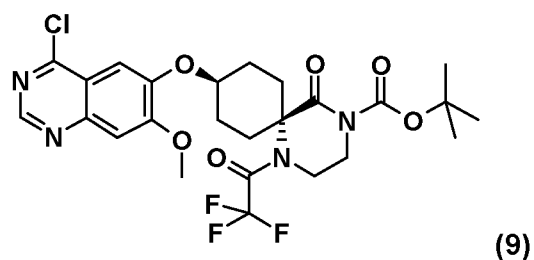
(H) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (7) zu einer Verbindung der Formel (8a) oder ihrer tautomeren Form (8b),



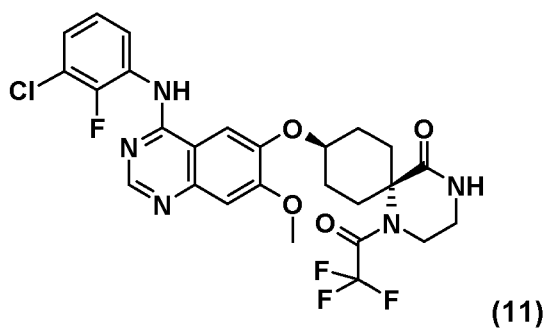
15

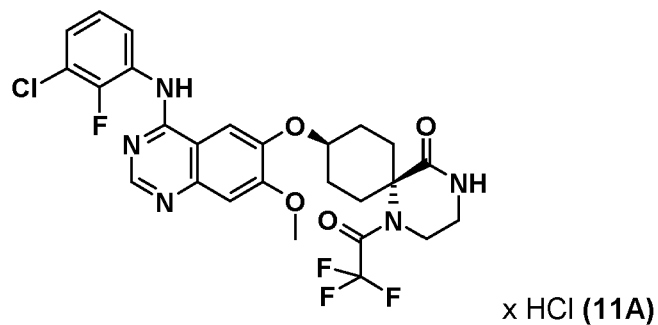


- 5 (I) die Chlorierung der Verbindung der Formel (8a) oder (8b) zu einer Verbindung der Formel (9)



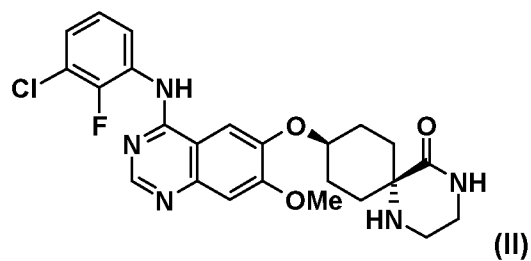
- 10 (J) + (K) die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit 3-Chlor-2-fluoranilin und Abspaltung einer Schutzgruppe zu einer Verbindung der Formel (11) oder (11A)





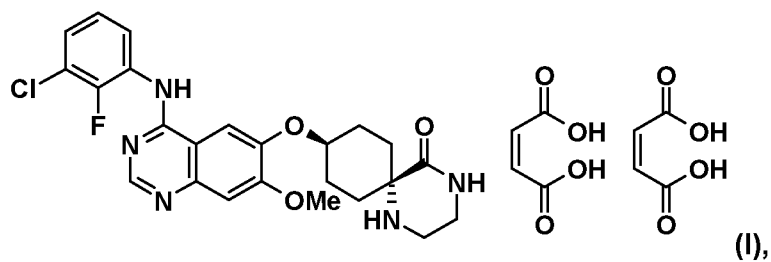
(L) Abspaltung einer weiteren Schutzgruppe zu der Verbindung der Formel (II)

5



(M) Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit Maleinsäure zu einer Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate,

10



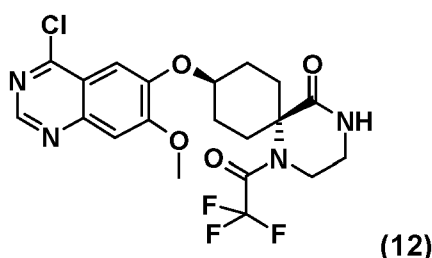
15

bedeutet,
wobei die Verfahrensschritte (A) bis (M) in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung der Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate, umfassend die Verfahrensschritte (A) bis (M),

wobei die Verfahrensschritte (J+K) durch die Schritte (N+O) ersetzt werden, worin

- 5 (N+O) die Abspaltung einer Schutzgruppe der Verbindung der Formel (9) unter Bildung der Verbindung der Formel (12) und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-fluoranilin zur Verbindung der Formel (11) oder (11A)



10

bedeutet.

- Bevorzugt ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wobei das Verfahren aus den Verfahrensschritten (I), (J), (K), (L), und (M) oder
 15 aus den Verfahrensschritten (I),(N), (O), (L) und (M) besteht, wobei die Verfahrensschritte (I) bis (M) jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

- Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung
 20 der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren aus den Verfahrensschritten (I), (J), (K) und (L), oder aus den Verfahrensschritten (I),(N), (O) und (L) besteht, wobei die Verfahrensschritte (I) bis (L) jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

Insbesondere bevorzugt ist Verfahrensschritt (G).

- 25 Weiterhin insbesondere bevorzugt ist Verfahrensschritt (I).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (6), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (7), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (8), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (9), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (11) oder (11A), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung der Formel (I). Bevorzugt ist eine oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung der Formel (I).

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor Antagonisten, LTB4-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren von MAP

15 Kinasen, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten, und Substanzen gegen Husten oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

- 20 In Verfahrensschritten A, C bis L und N können alternative Reagenzien ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den im folgenden gelisteten Reagenzien eingesetzt werden:
In Verfahrensschritt

- A: in Ergänzung zu Ethylendiamin und Chloroform :
vorzugsweise Benzyltriethylammoniumchlorid /NaOH, Tetrabutylammoniumchlorid/
25 KOH, Benzyltriethylammoniumchlorid /KOH, Tetrabutylammoniumchlorid/ NaOH, insbesondere bevorzugt Benzyltriethylammoniumchlorid/ NaOH;
- C: vorzugsweise Alkoholatbasen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NaO^tBu, KO^tBu und NaOEt , Carbonatbasen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cs₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃ und Na₂CO₃, insbesondere bevorzugt Natriummethylat;
- 30 D: in Ergänzung zu Di-tert-butylidicarbonat und DMAP (4-(Dimethylamino)-pyridin): vorzugsweise K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃ und Na₂CO₃, insbesondere bevorzugt K₂CO₃;
- E: vorzugsweise NaBH₄ und LiBH₄, insbesondere bevorzugt NaBH₄;
- F: in Ergänzung zu Trifluoressigsäureanhydrid:

- als Base vorzugsweise Triethylamin, Hünigbase, N-Methylmorpholin und N,N-Diethylanilin, insbesondere bevorzugt Triethylamin;
- G: in Ergänzung zu 3-Benzyl-6-hydroxy-7-methoxy-3H-quinazolin-4-one: vorzugsweise Triphenylphosphin/ Azodicarbonsäure-diisopropylester,
- 5 Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester, Tributylphosphin/ 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin, insbesondere bevorzugt Triphenylphosphin/ Azodicarbonsäure-diisopropylester;
- H: Katalysatoren, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pd/C und Pd(OH)₂, insbesondere bevorzugt Pd/C;
- 10 I: vorzugsweise N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination), Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphan, Dichlortriphenylphosphoran und P,P-Dichlorphenylphosphinoxid, insbesondere bevorzugt N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination);
- 15 J+K: in Ergänzung zu 3-Chlor-2-fluoranilin: vorzugsweise HCl, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und HBr, insbesondere bevorzugt HCl;
- L: vorzugsweise Ethanolamin, Ammoniak und Ba(OH)₂, insbesondere bevorzugt Ethanolamin;
- 20 I+N: vorzugsweise N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination), HCl, Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphan, Dichlortriphenylphosphoran, P,P-Dichlorphenylphosphinoxid, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und HBr, insbesondere bevorzugt N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination) und HCl.
- 25

Der Einsatz folgender Lösungsmittel ausgewählt aus der jeweils aufgeführten Gruppe wird in den oben beschriebenen Verfahrensschritten bevorzugt:

In Verfahrensschritt

- 30 A: CH₂Cl₂, CHCl₃, THF (Tetrahydrofuran) und Dioxan;
 B: HOAc, Dioxan, H₂O und wässrige Lösungen folgender Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus EtOH, THF, iPrOH, MeOH, NMP (N-Methyl-2-pyrrolidon) und DMF (Dimethylformamid);
 C: ACN (CH₃CN), EtOH, MeOH, iPrOH, H₂O, THF und NMP;

- D: ACN, EtOH und NMP;
 E: H₂O, MeOH, EtOH, THF und Dioxan;
 F: Me-THF, THF, Toluol, CH₂Cl₂ und Dioxan;
 G: THF, NMP, Dioxan, DMF und CH₂Cl₂;
 5 H: iPrOH, Dioxan, EtOH, MeOH, THF und NMP;
 I: Dioxan/ACN und THF/Dioxan;
 J: ACN, Dioxan, THF und EtOH;
 K: ACN, Dioxan, THF und EtOH;
 L: EtOH, MeOH, iPrOH und Dioxan;
 10 M: EtOH, MeOH und H₂O;
 N: Dioxan/ACN und THF/Dioxan
 O: EtOH, n-PrOH, Dioxan und NMP

Die oben beschriebenen Verfahrensschritte werden vorzugsweise in folgenden Temperaturbereichen durchgeführt:

In Verfahrensschritt:

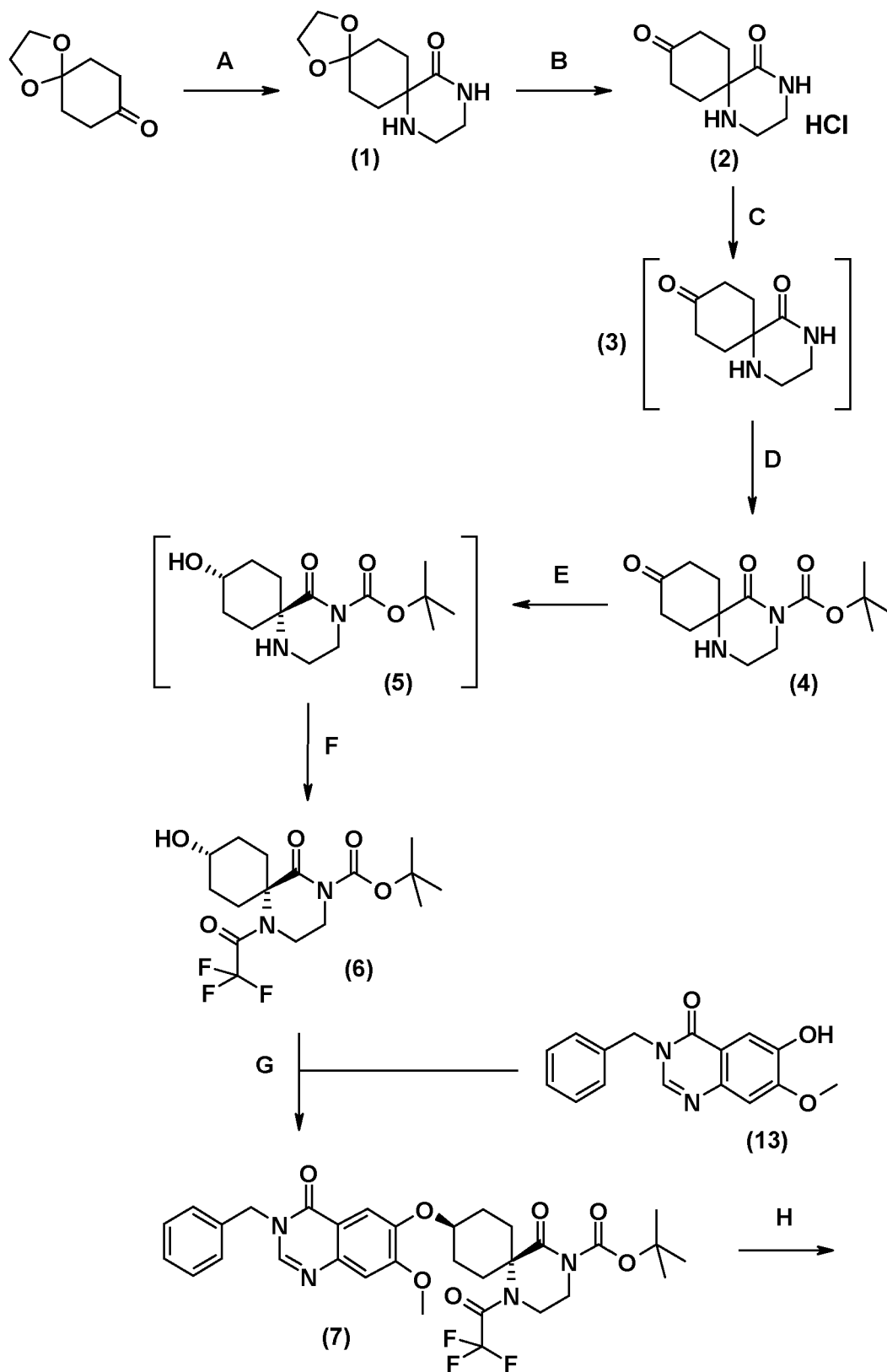
- A: vorzugsweise -15 bis 40 °C, besonders bevorzugt 0 bis 20 °C;
 B: vorzugsweise 0 bis 100 °C, besonders bevorzugt 75 bis 100 °C;
 C: vorzugsweise 0 bis 65 °C, besonders bevorzugt 15 bis 30 °C;
 20 D: vorzugsweise 10 bis 80 °C, besonders bevorzugt 15 bis 35 °C;
 E: vorzugsweise 0 bis 40 °C, besonders bevorzugt 0 bis 15 °C;
 F: vorzugsweise -10 bis 60 °C, besonders bevorzugt 0 bis 35 °C;
 G: vorzugsweise 10 bis 65 °C, besonders bevorzugt 45 bis 60 °C;
 H: vorzugsweise 20 bis 85 °C, besonders bevorzugt 70 bis 85 °C;
 25 I: vorzugsweise 20 bis 100 °C, besonders bevorzugt 70 bis 95 °C;
 J: vorzugsweise 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 50 bis 85 °C;
 K: vorzugsweise 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 50 bis 85 °C;
 L: vorzugsweise 50 bis 80 °C, besonders bevorzugt 70 bis 80 °C;
 M: vorzugsweise 0 bis 75 °C, besonders bevorzugt 0 bis 70 °C.
 30 N: vorzugsweise 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 50 bis 85 °C;
 O: vorzugsweise 50 bis 100°C, besonders bevorzugt 70 bis 80 °C;

Es werden vorzugsweise Schutzgruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, Cbz, Trifluoracetyl und Boc , insbesondere Trifluoracetyl und Boc, eingesetzt.

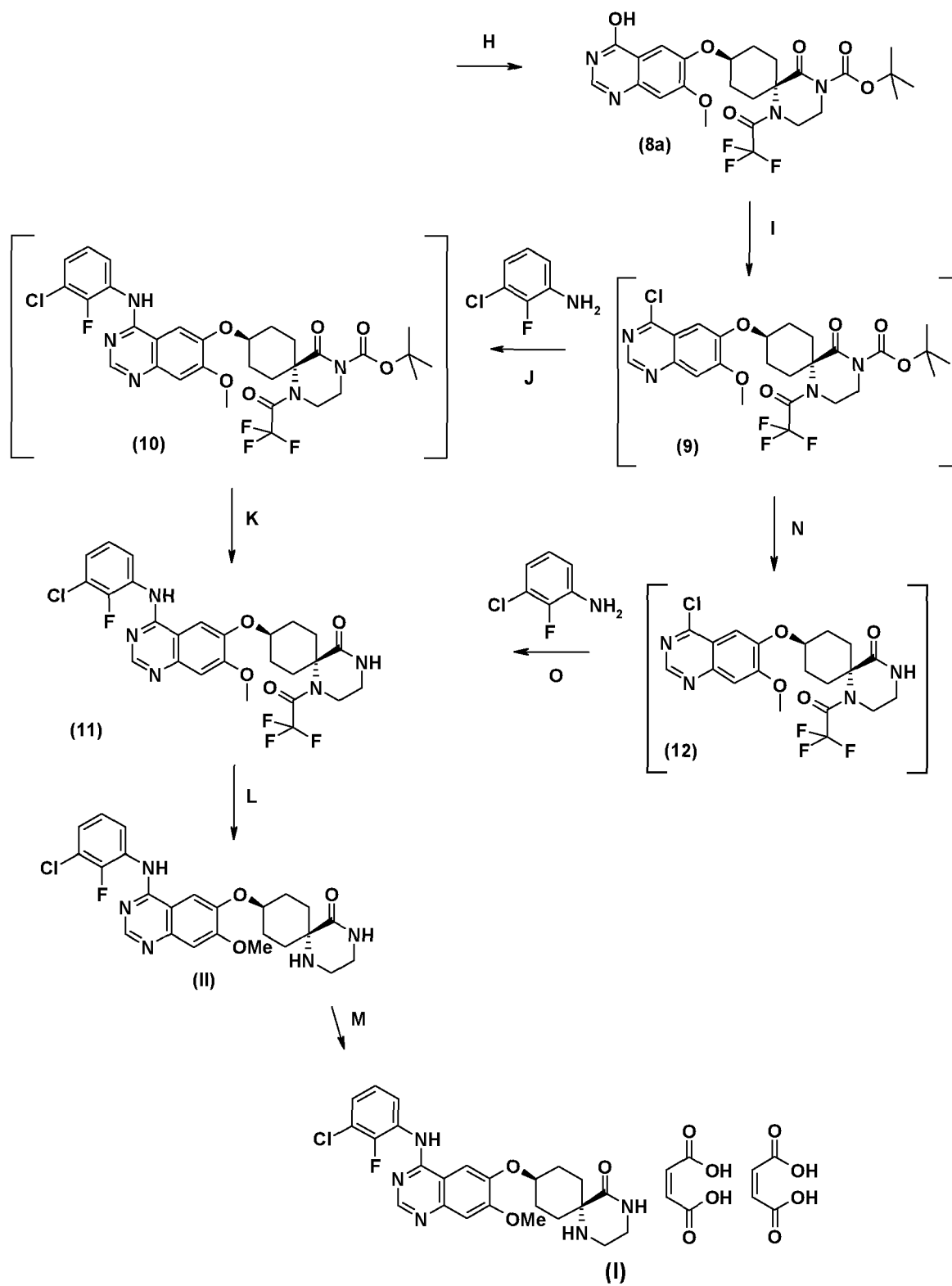
Die in obigen Formeln verwendete Abkürzung Boc bedeutet teriär butyl carbamat und Cbz bedeutet Benzyloxycarbonyl.

Schema 1 illustriert die erfindungsgemäße Synthese. Sämtliche Verbindungen sind in
5 Form ihrer Basen dargestellt.

Schema 1 (Teil 1 von 2) Synthese der Verbindung (I)



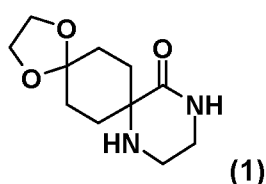
Schema 1 (Teil 2 von 2)



Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration der exemplarisch durchgeführten Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I). Diese Beispiele sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbiges auf deren Gegenstand zu beschränken.

5 Beispiel 1

1,4-Dioxa-9,12-diaza-dispiro[4.2.5.2]pentadecan-13-on



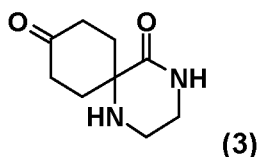
10 **Verfahrensschritt A**

Zu einer Mischung aus 437 g Benzyltriethylammoniumchlorid und 2700 ml Ethylendiamin in 19.2 L Dichlormethan werden bei 5°C 15.1 kg 50%ige Natronlauge zugetropft. Anschließend wird eine Lösung aus 6000 g 1,4-Cyclohexandion-mono-ethylenketal und 6100 g Chloroform in 4.8 L Dichlormethan bei 5-15°C innerhalb der nächsten 4.5 h zuge-
15 tropft. Der Tropftrichter wird mit 3 L Dichlormethan nachgespült. Nach 15 h werden bei 15-25°C 18 L Wasser und 39 L Dichlormethan zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 20 L Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden destillativ aufkonzentriert. Nachdem 72 L Lösemittel abdestilliert sind, werden zu der Suspension 48 L Isopropanol zugegeben und danach weitere 30 L Löse-
20 mittel abdestilliert. Nach Abkühlen auf 3°C wird der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit je 7.5 L kaltem Isopropanol nachgewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 6144 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺

25 Beispiel 2

1,4-Diaza-spiro[5.5]undecane-5,9-dion



Verfahrensschritt B

5 Zu 6085 g 1,4-Dioxa-9,12-diaza-dispiro[4.2.5.2]pentadecan-13-one in 25 kg Essigsäure werden bei 80-100°C 14.5 kg 4M HCl in Dioxan innerhalb von 15 min zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 3 kg Essigsäure nachgespült. Nach 140 min wird die Suspension auf 20°C abgekühlt. Nach 2h wird der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit je 12 L Dioxan gewaschen. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum erhält man 5333 g Produkt als Hydrochlorid.

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 183 [M+H]⁺

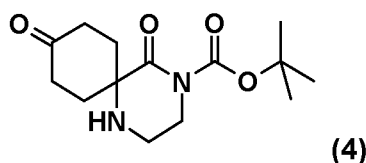
Verfahrensschritt C

15 5200 g 1,4-Diaza-spiro[5.5]undecane-5,9-dione hydrochloride in 52 L Acetonitril werden bei RT innerhalb von 3h mit 4370 ml 30%iger Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt. Der Tropftrichter wird mit 1 L Methanol nachgespült. 250 g Natriumcarbonat werden zugegeben und der Ansatz für 16 h gerührt. Es werden 30 L Lösungsmittel abdestilliert und nach Zugabe von 20 L Acetonitril wird die Suspension filtriert. Der Filterkuchen wird mit 10 L Acetonitril gewaschen. Vom Filtrat werden 22 L Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand, welcher das Produkt enthält, wird direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.

20

Beispiel 3

5,9-Dioxo-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



25

Verfahrensschritt D

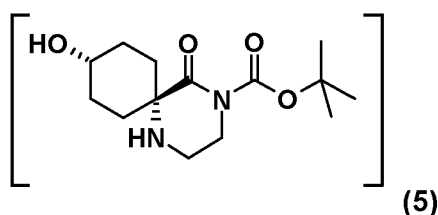
Zu dem Rückstand aus dem vorherigen Ansatz, der das 1,4-Diaza-spiro[5.5]undecane-5,9-dione enthält, werden 6573 g Kaliumcarbonat und 145 g 4-(Dimethylamino)-pyridin

zugefügt. Anschließend werden innerhalb von 30 min 6487 g Di-tert-butylidicarbonat in 8 L Acetonitril zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 2 L Acetonitril nachgespült. Nach 100 min wird der Ansatz bei 10°C auf 20 L Wasser gegeben. Es wird mit 2 L Wasser, 5 L Acetonitril und 16 L Toluol nachgespült. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 10 L Toluol versetzt. Es werden 55 L Lösungsmittel abdestilliert. Nach Zugabe von 30 L Methylcyclohexan und 10 L Toluol wird mit Produkt angeimpft und die Suspension bei 20-30°C für 14h gerührt. Es werden 20 L Methylcyclohexan zugegeben und auf -5°C abgekühlt. Nach 2.5h wird der Niederschlag abfiltriert und mit 10 L Methylcyclohexan gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 5160 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 283 [M+H]⁺

Beispiel 4

(cis)-9-Hydroxy-5-oxo-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



15

Verfahrensschritt E

Zu einer Mischung aus 5000 g 5,9-Dioxo-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester in 35 L Wasser werden bei 3°C innerhalb von 17 min 201 g Natriumborhydrid in 5 L Wasser zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 1.4 L Wasser nachgespült. Nach 15 min werden 30 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Zugabe von 10 L ges. Kaliumcarbonatlösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit 20 L Methyl-Tetrahydrofuran extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 L ges. Kochsalz-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 27.5 L Methyl-Tetrahydrofuran verdünnt. Es werden 55 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden 15 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben und 15 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden 20 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben und 20 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden 20 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben

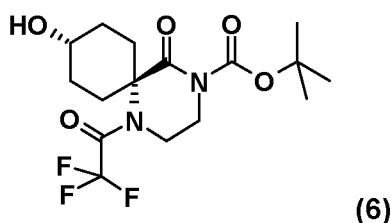
und 20 L Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, der das Produkt enthält, wird direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺

5

Beispiel 5

(cis)-9-Hydroxy-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



10

Verfahrensschritt F

Zur Organischen Phase aus dem vorherigen Ansatz werden 11.1 L Triethylamin zugegeben. Anschließend werden bei 3-25°C 5170 ml Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 15 min werden 12.4 L Methanol zugegeben. Nach 1h werden 30 L Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Anschließend werden 15.3 L Methanol zugegeben und 8 L Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es werden 12.4 L Methanol zugegeben und bei 1-10°C innerhalb von 50min 35 L Wasser zugetropft. Nach 1h bei 2°C wird der Niederschlag abzentrifugiert und mit 10 L eines 2:1-Gemisches aus Wasser und Methanol und danach noch mit 10 L Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei 55°C im Umlufttrockenschrank erhält man 5299 g Produkt als cis-/trans-Gemisch.

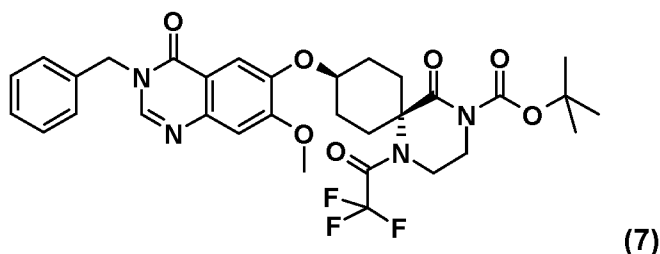
Dieses Rohprodukt wird in 70 L Toluol suspendiert. Anschließend werden 500 ml Lösungsmittel abdestilliert und dann 10 L Toluol zugefügt. Die Lösung wird abgekühlt und bei 52°C wird mit Produkt angeimpft. Nach 3h bei 1°C wird der Niederschlag abzentrifugiert und mit 8 L kaltem Toluol gewaschen. Nach Trocknen bei 55°C im Vakuum erhält man 4398 g Produkt, das noch ca. 4% trans-Produkt enthält.

25

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 381 [M+H]⁺

Beispiel 6

(trans)-9-(3-Benzyl-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



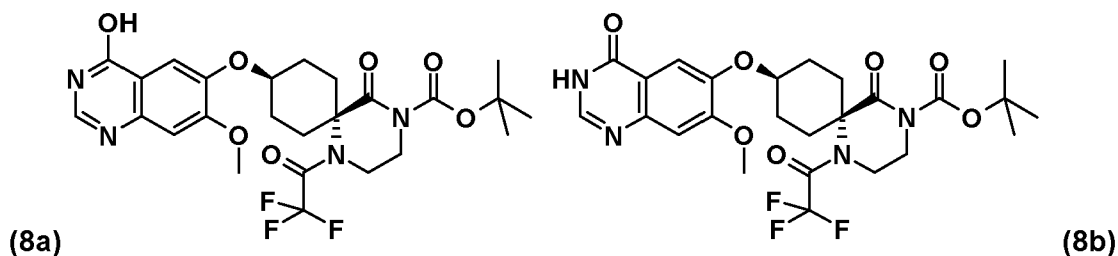
5 Verfahrensschritt G

Zu einer Mischung aus 3500 g (cis)-9-Hydroxy-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester, 2362 g 3-Benzyl-6-hydroxy-7-methoxy-3H-quinazolin-4-one und 3292 g Triphenylphosphin in 45 L Tetrahydrofuran wird bei 50-55°C innerhalb von 100 min 2471 ml Azo-dicarbonsäure-diisopropylester zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 4 L Tetrahydrofuran nachgespült und im Vakuum werden 30 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden, während der kontinuierlichen Zugabe von 60 L Ethanol, weitere 30 L Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert. Es wird mit Produkt angeimpft und langsam auf RT abkühlen lassen. Nach 19 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit 15 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 4710 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 645 [M+H]⁺

Beispiel 7

(trans)-9-(4-Hydroxy-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



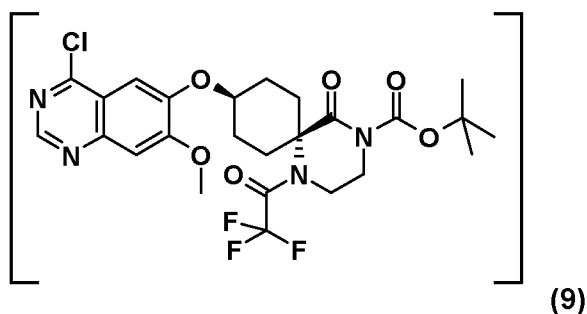
Verfahrensschritt H

Zu einer Mischung aus 4700g (trans)-9-(3-Benzyl-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester in 33 L Isopropanol und 33 L Dioxan werden 470 g Palladium (10%) auf Kohle zugefügt. Nach 4 h Hydrieren bei 80°C wird bei 60°C filtriert und mit einer Mischung aus 10 L Isopropanol und 10 L Dioxan nachgewaschen. Vom Filtrat werden im Vakuum 58 L Lösungsmittel abdestilliert und 32 L tert-Butylmethylether zugefügt. Nach 2 h bei 0-5°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit 15 L tert-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 4153 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 555 [M+H]⁺

Beispiel 8

(trans)-9-(4-Chloro-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester

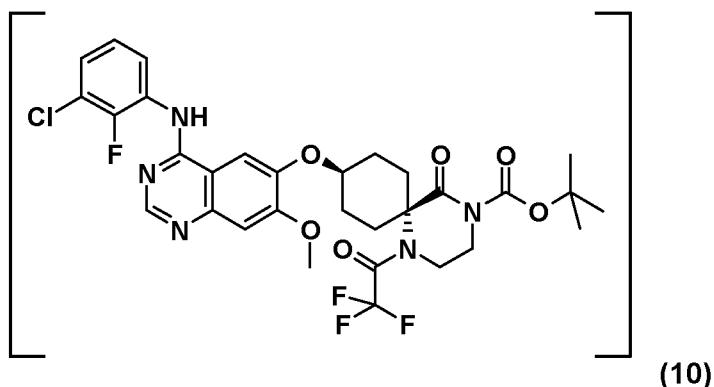


Verfahrensschritt I

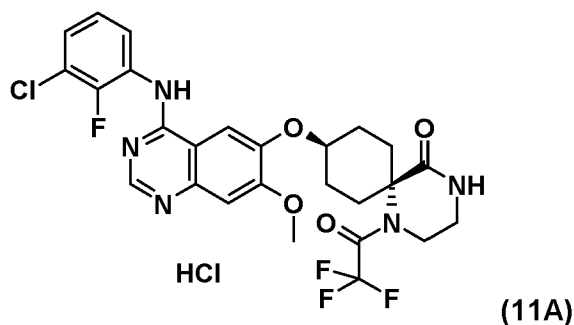
Zu einer Mischung aus 5500 g (trans)-9-(4-Hydroxy-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester und 3122 g Triphenylphosphin in 24 L Dioxan werden bei 60°C 1590 g N-Chlorsuccinimid in 20 L Acetonitril innerhalb einer Minute zugegeben. Der Tropftrichter wird mit 4 L Acetonitril nachgespült und der Ansatz für 30 min auf 80-90°C aufgeheizt. Der Ansatz, der das Produkt enthält, wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 9

(trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



(trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one hydrochloride



10

Verfahrensschritt J+K

Nach 20 min bei 50-60°C werden zum Ansatz 1733 g 3-Chlor-2-fluoranilin zugegeben. Der Tropftrichter wird mit 2 L Acetonitril nachgespült. Anschließend werden 7.8 kg 4 M Salzsäure in Dioxan zugegeben und der Ansatz für 45 min bei 55-80°C gerührt. Nach Ab-

15 kühlen auf 1°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit 10 L Ethanol gewaschen. Der Niederschlag wird in 40 L Ethanol suspendiert und mit 290 g 3-Chlor-2-fluoranilin versetzt. Die Suspension wird für 45 min bei 70-80°C und anschließend für 13 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 10 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei

20 60°C im Vakuum erhält man 4853 g Produkt als Hydrochlorid.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

Oder:

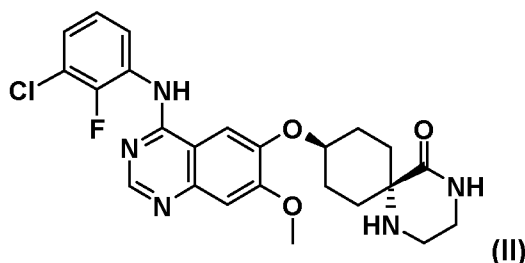
Verfahrensschritt O

- 5 Eine Mischung aus 3.42g (trans)-9-(4-Chloro-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one und 1.25 g 3-Chlor-2-fluoranilin in 40 ml Ethanol wird für 2 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension auf 20°C und 16 h Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit 10 mL Ethanol und 10 mL tert-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen bei 100°C im Vakuum erhält man 3.28 g
10 Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

Beispiel 10

- 15 (trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one



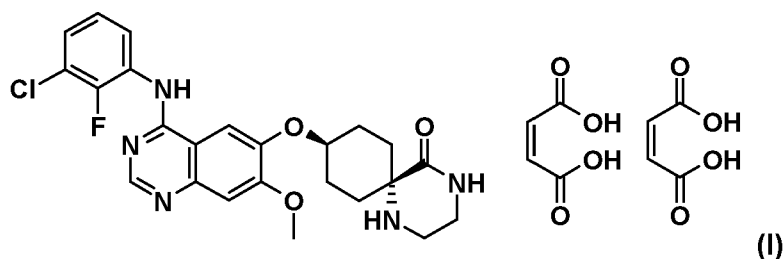
Verfahrensschritt L

- 20 Eine Mischung aus 4700 g (trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one und 5150 g Ethanolamin in 47 L Ethanol wird für 17 h auf 75-80°C erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension auf 20°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit 15 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum erhält man 3776 g Produkt als Mono-Ethanol-Solvat.
- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,44-7,55 (2H, m), 7,37 (1H, s); 7,28 (1H, t); 7,22 (1H, s); 4,63-4,69 (1H, m); 4,33 (1H, t); 3,96 (3H, s); 3,41-3,49 (2H, m); 3,11-3,16 (2H, m); 2,82-2,87 (2H, m); 2,30 (1H, s); 2,14-2,23 (2H, m); 1,84-1,97 (4H, m); 1,44-1,51 (2H, m); 1.06 (3H, t).

Beispiel 11

(trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one Dimaleinsäure-Verbindung

5

**Verfahrensschritt M**

Zu 3500 g (trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one Mono-Ethanol-Solvat in 18 L Ethanol wird bei 77°C eine Lösung von 1680 g Maleinsäure in 7 L Ethanol und 7 L Wasser zugegeben. Der Tropftrichter wird mit 3 L Ethanol nachgespült. Die Lösung wird bei 66°C mit Produkt angeimpft und nach 5 min werden zu der Suspension 35 L Ethanol zugetropft. Die Suspension wird auf 20° abgekühlt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf 1°C abgekühlt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit je 10 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum erhält man 4362 g Produkt.

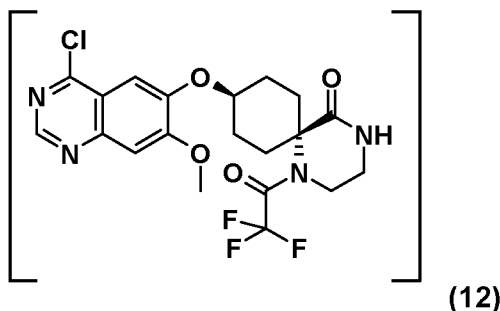
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺
 1H NMR (400 MHz, DMSO): 8.50 (1H, s); 8.24 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.50-7.57 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m); 7.27 (1H, s); 6.15 (4H, s); 4.65-4.71 (1H, m); 3.98 (3H, s); 3.45-3.51 (2H, m); 3.39-3.44 (2H, m); 2.38-2.48 (2H, m); 2.06-2.15 (2H, m); 1.83-2.02 (4H, m).

20

Beispiel 12

(trans)-9-(4-Chloro-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one

25



Verfahrensschritt I+N

Zu einer Mischung aus 60 g (trans)-9-(4-Hydroxy-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester und
 5 37.5 g Triphenylphosphin in 300 mL Dioxan werden bei 60°C 19.6 g N-Chlorsuccinimid in 240 mL Acetonitril innerhalb von zwei Minuten zugegeben. Der Ansatz wird für 100 min auf 80-90°C aufgeheizt. Nach 20 min bei 50-60°C werden zum Ansatz 84 mL 4 M Salzsäure in Dioxan zugegeben und der Ansatz wird für 3 h bei 50-85°C gerührt. Nach Rühren für 17 h bei Raumtemperatur wird auf 5°C abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Der
 10 Filterkuchen wird mit einem 1:1-Gemisch von Dioxan/Acetonitril und mit tert-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C erhält man 40 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

15

Erstellung von Daten

Zur Erstellung der im Anhang aufgeführten Daten werden folgende Geräte und Versuchsbedingungen verwendet:

20 Röntgenpulverdiffraktometer

STOE Stadi P Röntgenpulverdiffraktometer mit einem ortsempfindlichen Detektor im Transmissionmodus mit einem gebogenen Germanium (111) Primärmonochromator; verwendete Wellenlänge: CuK_{α1} mit $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$; Betrieb der Röntgenröhre mit 40 kV, 40 mA; 2 Θ – Bereich: 3 - 40 °

25

Thermoanalyseausrüstung

Ein DSC 822 der Fa. Mettler Toledo wird verwendet. Die folgenden Meßparameter werden angewendet: Heizrate: 10 K/min; Tiegeltyp: gelochte Aluminiumtiegel; Atmosphäre: N₂, 80 ml/min Flußrate; typische Einwaagen: 3 -10 mg.

- 5 Ein TGA/SDTA 851 der Fa. Mettler Toledo, welches mit einem Nicolet FT-IR 4700 Spektrometer (zur Analyse der flüchtigen Anteile) gekoppelt ist, wird eingesetzt. Die folgenden Meßparameter werden angewendet: Heizrate: 10 K/min; Tiegeltyp: offene Aluminiumoxid Tiegel; Atmosphäre: N₂, 20 ml/min Flußrate typische Einwaagen: 15 - 25 mg.
Der Schmelzpunkt der Verbindung (I) kann aus dem DSC/TG-Diagramm der Abbildung 2
10 im Anhang entnommen werden.

Ausrüstung für Wassersorptionsuntersuchungen

- Ein DVS-1 der Fa. Surface Measurement Systems (= SMS) wird eingesetzt um das hygroskopische Verhalten zu untersuchen: folgende Feuchteprofile werden angewendet:
15 von 10 – 90 % r.F. in Stufen von 10 %, Sorptions- so wie auch Desorptionsprofile werden aufgenommen, typische Einwaagen: 10 – 20 mg
Die entsprechende Diagramme (Kinetik - und Isotherm - Plot) der verschiedenen Formen sind in den Abbildungen 3 a) und b) gezeigt.

20 **Biologischer Test**

Die biologischen Eigenschaften der Verbindung (I) werden beispielsweise wie folgt geprüft:

- Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation
25 von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Eine murine hämatopoetische Zelllinie wird derart genetisch verändert, dass sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser Zelllinie kann daher durch EGF stimuliert werden.

- 30 Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Die Zellen werden in RPMI/1640 Medium kultiviert. Die Proliferation wird mit 20 ng/ml humanem EGF (Promega) stimuliert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese Verbindungen in 100% Dimethylsulfoxid

(DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% beträgt. Die Kulturen werden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

- 5 Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung **(I)** wird die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wird in Prozent der Kontrolle berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

10

Tabelle 2

Verbindung	Hemmung der EGFR-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
(I)	4

Indikationen

- 15 Wie gefunden wurde, zeichnet sich die Verbindung der Formel **(I)**, durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäße Verbindung der Formel **(I)**, aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosinkinase-Hemmer bevorzugt zur Anwendung gelangen kann.
- 20 Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel **(I)** hemmt somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und ist 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 neuro-epithelialen Ur-
- 25 sprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).
- Die erfindungsgemäße Verbindung **(I)** ist 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 hervorge-

rufen 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.

- 5 Die Verbindung **(I)** ist 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. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

- Außerdem kann die Verbindung **(I)** zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH),
15 inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

Kombinationen

- 20 Die Verbindung der Formel **(I)**, kann allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequenziell verabreicht werden. Gegebenenfalls kann die Verbindung der Formel **(I)** auch in Kombination mit **W** eingesetzt werden, worin **W** einen pharmakologisch, aktiven Wirkstoff darstellt und (beispielsweise) ausgewählt ist, aus der Gruppe bestehend aus
- 25 Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor (CysLT1, CysLT2, CysLT3) Antagonisten, LTB4-Rezeptor (BLT1, BLT2) Antagonisten, Inhibitoren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, Bradykinin (BK1, BK2) Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten, und Substanzen gegen Husten.
- 30 Weiterhin können zwei- oder dreifach Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel **(I)** kombiniert werden. Beispielhaft genannte Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel 1 wären:
- **W** stellt ein Betamimetikum dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,

- W stellt ein Anticholinergikum dar, kombiniert mit einem Betamimetikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmen oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,
- W stellt ein Corticosteroid dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonist
- 5 • W stellt ein PDE4-Inhibitor dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmer oder LTD4- Rezeptor Antagonist
- W stellt ein EGFR-Hemmer dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Arformoterol, Carmoterol, Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Albuterole, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoetharin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Milveterol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmefamol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalin, Tiaramid, Tolubuterol, Zinterol and

6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-methoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-

1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, N-[2-Hydroxy-5-
 ((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-
 phenyl]-formamid, 8-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-
 phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-chinolin-2-on, 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-
 5 phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-chinolin-2-on, 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-
 methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl]-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-
 chinolin-2-on, [3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-
 ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff, 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-
 benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol, 3-(4-{6-[(2R)-2-
 10 Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-
 benzenesulfonamid, 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-
 ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid, 4-((1R)-2-{6-[4-(3-
 Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-
 phenol, N-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
 15 (hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]propyl]phenyl}acetamid, (1R)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-
 phenyl-ethoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on, (R,S)-4-(2-{[6-
 (2,2-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol ,
 (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-
 (hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-
 20 hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-
 phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-
 Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on, (R,S)-
 [2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-
 (hydroxymethyl)phenol, 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-
 25 hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol , (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-
 {[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino}ethyl)phenol, (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-
 Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamid, (R,S)-
 4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-
 (hydroxymethyl)phenol, (R, S)-N-[3-(1,1 -Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
 30 (hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]-harnstoff, 3-[3-(1,1-Difluor-2-
 {[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)-
 amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion, (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-
 methoxyphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol, 5-((1R)-2-
 {[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on,

- 4-((1R)-2-[[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-(2-[[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2-diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-propionamid, N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-propionamid
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-propylsulfanyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on,
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.
- Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Acridiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen X⁻ können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt. Weiterhin genannte Verbindungen sind:
- 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid, 2-Fluor-2,2-

Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid, 2-Fluor-2,2-
 Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-
 Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-
 Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-
 5 Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-
 Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-
 Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Fluor-
 fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-
 carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-
 10 Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-
 fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-
 Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-
 xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-
 carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-
 15 carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-
 carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 4,4'-
 Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-
 carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-
 Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-
 20 xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-
 carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-
 carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-
 carbonsäurescopinester-Methobromid. Die vorstehend genannten Verbindungen sind im
 Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des
 25 Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für
 X⁻ genannten Bedeutungen haben kann.

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Beclomethason, Betamethason,
 30 Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid,
 Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon,
 Tipredane und Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 6-fluoro-11-hydroxy-16,17-[(1-
 methylethylidene) bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6- α ,11- β ,16-
 α)- (9CI) (NCX-1024), 16,17-butylienedioxy-6,9-difluoro-11-hydroxy-17-

- (methylthio)androst-4-en-3-one (RPR-106541), 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, 6- α , 9- α -difluoro-11-beta-hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbonsäure cyanomethyl ester,
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.
- Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast, Tetomilast, und
- 5-[(N-(2,5-dichloro-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-Chinolin (D-4418),
- N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-Chinolin (D-4396 (Sch-351591)), N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)), , 9-[(2-fluorophenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluoromethyl)-9H-Purin-6-amine (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-Pyridine (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-yl]-4-Pyridinecarboxamide (PD-168787), 4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-Pyridinone (T-440), 2-[4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-Phthalazinone (T-2585), (3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purine (V-11294A), beta-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-Isoindole-2-propanamid (CDC-801), Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-one, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888) 5-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712), 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141) N-(3,5-

- Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, (-)p-[(4aR*, 10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
- Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.
- Als LTB4-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie z.B. Amebulant (= [[4-[[3-[[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenoxy]methyl]phenyl]methoxy]phenyl]iminomethyl]-Carbaminsäure-ethyl ester), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate, Prodrugs oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als LTD4-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast und (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorophenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-

4H-1-benzopyran-4-one (MEN-91507), 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-buttersäure (MN-001), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyloxy)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propylphenylthio)methylcyclopropan-essigsäure, , 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propylthio)methyl)cyclopropanessigsäure , [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.

- Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als MAP Kinase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

Bentamapimod (AS-602801), Doramapimod (BIRB-796), 5-Carbamoylindole (SD-169), , 6-[(aminocarbonyl)(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(2,4-difluorophenyl)-3-Pyridinecarboxamide (VX-702), alpha-[2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-Benzothiazoleacetonitril (AS-601245), 9,12-Epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocine-10-Carboxylsäure (CEP-1347), 4-[3-(4-chlorophenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-Pyrimidine (SC-409),

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Bradykinin Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Icatibant und 1-Piperazinepentanaminium, delta-amino-4-[[4-[[[2,4-dichloro-3-[[2,4-dimethyl-8-chinolinyloxy]methyl]phenyl]sulfonyl]amino]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbonyl]-N,N,N-

trimethyl- ε -oxo-, chloride, hydrochloride (1:1:1), (deltaS)- (MEN-16132), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- 5 Als Endothelin Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Actelion-1, Ambrisentan, Sitaxsentan, N-(2-acetyl-4,6-dimethylphenyl)-3-[[[4-chloro-3-methyl-5-isoxazolyl)amino]sulfonyl]-2-Thiophenecarboxamid (TBC-3214) und Bosentan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in
10 Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- Als Substanzen gegen Husten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodone, Caramiphen,
15 Carbetapentane und Dexamethorphan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- Als Substanzen bevorzugter CXCR1 und /oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten gelangen
20 hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. 3-[[3-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[[R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione (SCH-527123), gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs,
25 Solvate oder Hydrate.

- Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der oben genannten Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroide, PDE4 Inhibitoren, LTB₄ (BLT₁, BLT₂) Rezeptor Antagonisten, LTD₄ (CysLT₁, CysLT₂, CysLT₃) Rezeptor Antagonisten, Inhibi-
30 toren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, Substanzen gegen Husten, CXCR1 und / oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten ebenfalls ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat,

Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

5 Die erfindungsgemäßen Verbindung kann oral, transdermal, inhalativ, parenteral oder sublingual verabreicht werden. Die erfindungsgemäße Verbindung liegt hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, 10 Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 0.1 und 5000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-300 mg/Dosis, bei intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die 15 Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern, ethanolischen oder wässrigen Lösungen bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäße Verbindung als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährlösung einzusetzen.

20 Die erfindungsgemäße Verbindung kann allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder 25 dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie 30 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise

Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei
5 die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangen-
10 extrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspenderhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie *p*-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der
15 Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden
20 Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen De-
25 rivaten, herstellen.

Bei der pharmazeutischen Anwendung wird die erfindungsgemäße Verbindung in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von
30 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung kann diese beispielsweise 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, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

5

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

10

A) Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1	Dragéekern enthält:		
15	Wirksubstanz	75.0	mg
	Calciumphosphat	93.0	mg
	Maisstärke	35.5	mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
20	Magnesiumstearat	1.5	mg
		230.0	mg

Herstellung:

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.

30

Kerngewicht: 230 mg
 Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge glänzt.

5 Dragéegewicht: 245 mg.

B) Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

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:

20 Wirkstoff, Milchsüßholz 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 zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

25

Tablettengewicht: 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

30

C) Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

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

Herstellung:

- 10 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.

- Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tablet-
 15 ten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
 Stempel: 10 mm, flach

20

D) Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

- 1 Kapsel enthält:
- | | | | |
|----|-------------------|-----------|----|
| 25 | Wirkstoff | 150.0 | mg |
| | Maisstärke getr. | ca. 180.0 | mg |
| | Milchzucker pulv. | ca. 87.0 | mg |
| | Magnesiumstearat | 3.0 | mg |
| | ca. | 420.0 | mg |

30

Herstellung:

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

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

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

5 E) Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

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

15 Herstellung:

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

20 F) Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

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

Herstellung:

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
 5 Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

10 G) Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.
 20

H) Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

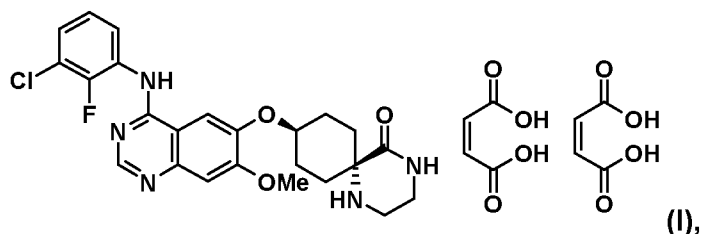
25	Wirkstoff	50.0	mg
	0.01 n Salzsäure s.q.		
	Aqua bidest	ad 10.0	ml

Herstellung:

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

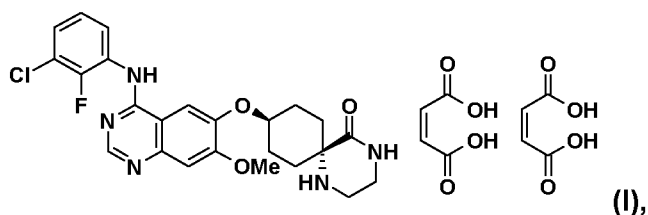
PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel (I)



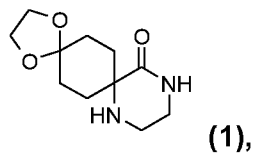
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.

2. Kristalline Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 10 dass Reflexe im Röntgenpulverdiagramm mit d_{hkl} -Werten von 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 und 3.61 Å auftreten.
3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 15 4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von entzündlichen oder allergischen Erkrankungen der Atemwege.
5. Verfahren zur stereoselektiven Herstellung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren:



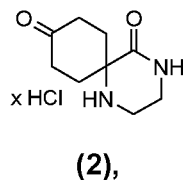
dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren die Reaktionsschritte (A) bis (M) umfasst, wobei

- 25 (A) die Umsetzung von 1,4-cyclohexandion-mono-ethylenketal zu einer Verbindung der Formel (1)



5

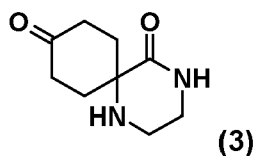
(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (1) zu der Verbindung der Formel (2)



10

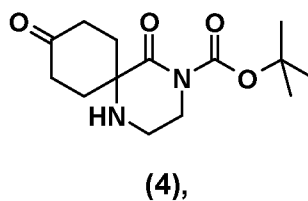
(C) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (2) zu der Verbindung der Formel (3)

15

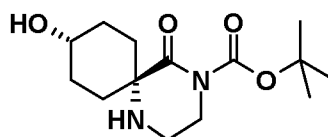


(D) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (3) mit einem Schutzgruppen-reagenz zu der Verbindung der Formel (4)

20

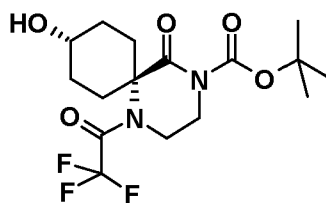


(E) die Reduktion einer Verbindung der Formel (4) zu der Verbindung der Formel (5)



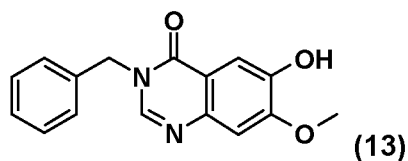
(5)

(F) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (5) zu einer Verbindung der Formel (6)

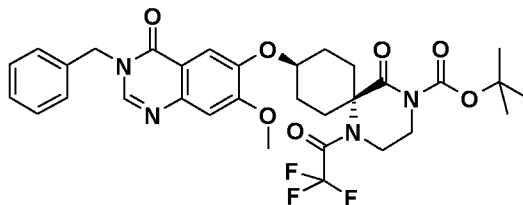


(6)

(G) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (6) mit einer Verbindung der Formel (13) zu einer Verbindung der Formel (7)

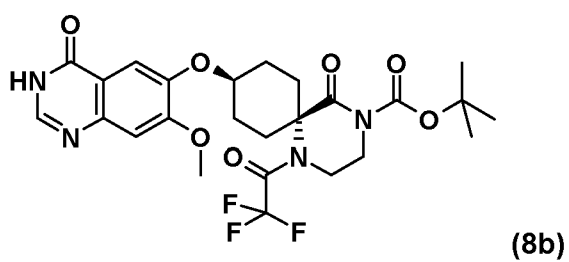
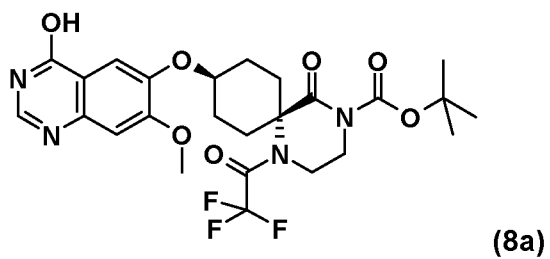


(13)



(7)

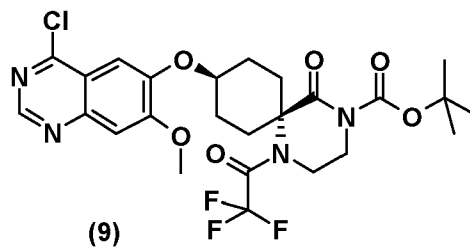
(H) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (7) zu einer Verbindung der Formel (8a) oder ihrer tautomeren Form (8b),



5

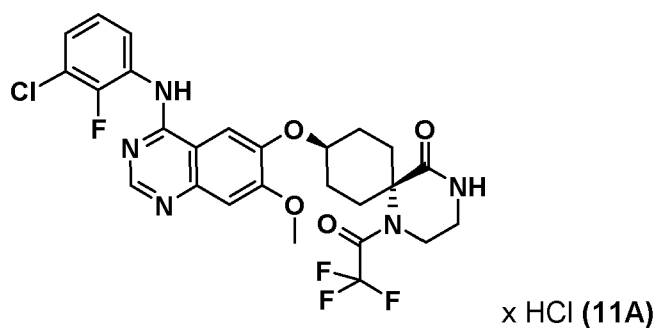
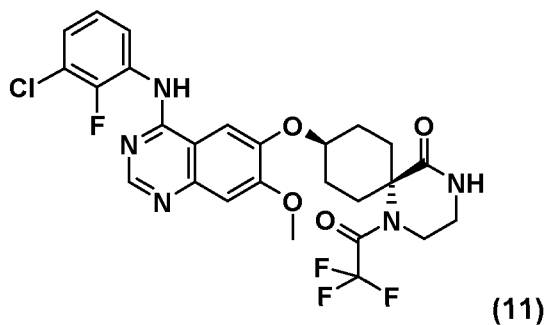
(I) die Chlorierung der Verbindung der Formel (8a) oder (8b) zu einer Verbindung der Formel (9)

10



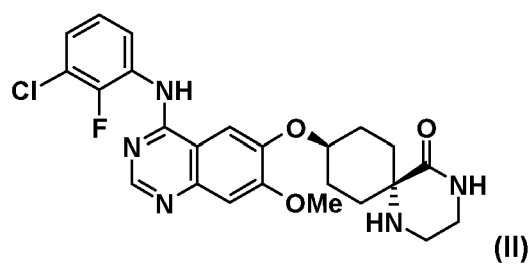
(J) + (K) die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit 3-Chlor-2-fluoranilin und Abspaltung einer Schutzgruppe zu einer Verbindung der Formel (11) oder (11A)

15



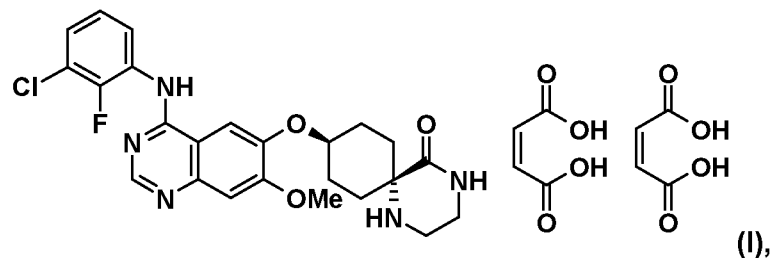
5

(L) Abspaltung einer weiteren Schutzgruppe zu der Verbindung der Formel (II)



10

(M) Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit Maleinsäure zu einer Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren

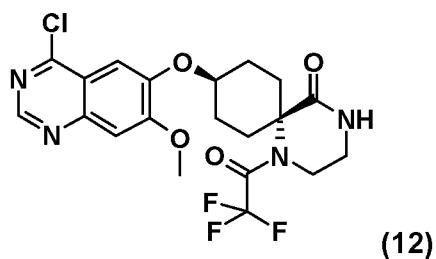


bedeutet,

wobei die Verfahrensschritte (A) bis (M) in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei die Verfahrensschritte (J+K) durch die Schritte (N+O) ersetzt werden, wobei

(N+O) die Abspaltung einer Schutzgruppe der Verbindung der Formel (9) unter Bildung der Verbindung der Formel (12) und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-fluoranilin zur Verbindung der Formel (11) oder (11A) gemäß Anspruch 6



bedeutet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren aus den Verfahrensschritten (I), (J), (K), (L), und (M) oder aus den Verfahrensschritten (I),(N), (O), (L) und (M) besteht, wobei die Verfahrensschritte (I) bis (M) jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7 zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel **(II)**, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren aus den Verfahrensschritten **(I)**, **(J)**, **(K)** und **(L)**, oder aus den Verfahrensschritten **(I)**, **(N)**, **(O)** und **(L)** besteht, wobei die Verfahrensschritte **(I)** bis **(L)** jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.
9. Verfahrensschritt **(G)** gemäß Anspruch 5.
10. Verfahrensschritt **(I)** gemäß Anspruch 5.
11. Intermediat der Formel **(6)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
12. Intermediat der Formel **(7)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
13. Intermediat der Formel **(8)** gemäß Anspruch 65, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
14. Intermediat der Formel **(9)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
15. Intermediat der Formel **(11)** oder **(11A)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung der Formel **(I)** gemäß Anspruch 1.
17. Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel **(I)** gemäß Anspruch 1 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor Antagonisten, LTB4-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren von MAP Kinasen, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, CXCR1 und/ oder

CXCR2 Rezeptor Antagonisten, und Substanzen gegen Husten oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.