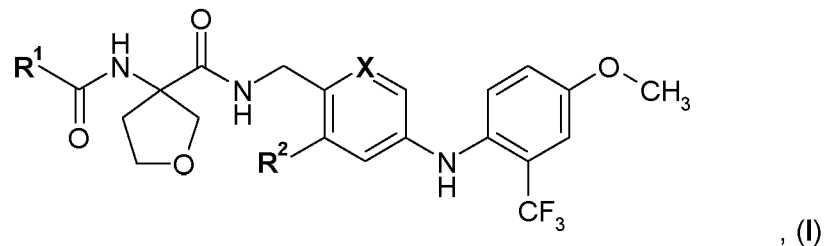


DISUBSTITUIERTE TETRAHYDOFURANYL -VERBINDUNGEN ALS ANTAGONISTEN DES BRADYKININ- B1 -REZEPTORS

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind disubstituierte Tetrahydrofuranyl-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der die Variablen R^1 , R^2 und X wie nachstehend beschrieben definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, Verfahren zu deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel sowie deren Herstellung und deren Verwendung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft disubstituierte Tetrahydrofuran-yl-Verbindungen und deren Verwendung als B1-Rezeptor-Antagonisten, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend diese Verbindungen sowie Methoden zur Verwendung derselben zur Vorbeugung oder Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen und Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen sowie Kopfschmerzen.

STAND DER TECHNIK

In den Patentanmeldungen WO 2009/027450 und WO 2010/057899 werden bereits Verbindungen mit B1-antagonistischer Wirkung beschrieben.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmakologische Wirkstoffe in

- 2 -

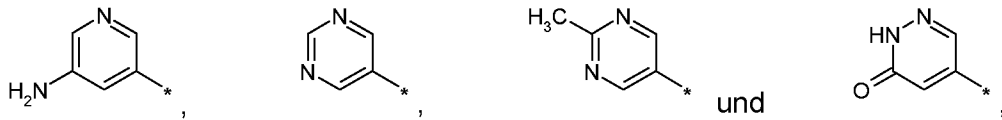
Arzneimitteln eignen, die zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden können, welche zumindest teilweise durch den B1-Rezeptor vermittelt werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

5

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer Ausführungsform **1**

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus



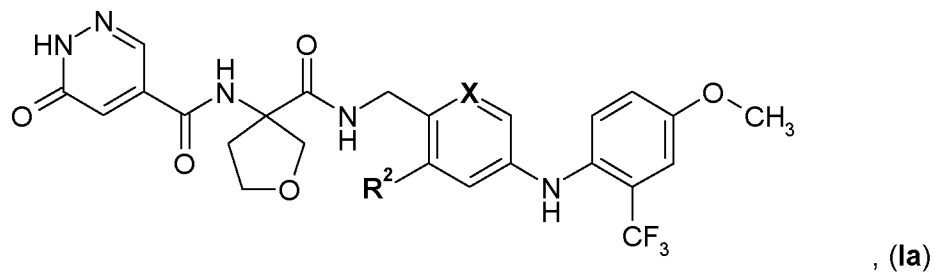
10 **R²** H, Cl oder F und

X CH oder N,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **2** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**

20



in der

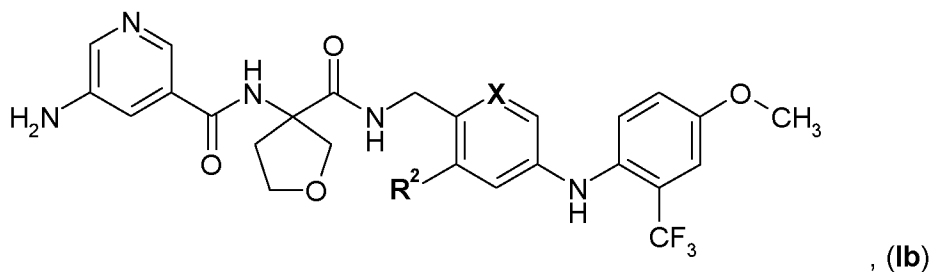
R² H, Cl oder F und

25

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine Ausführungsform **3** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib**



10 in der

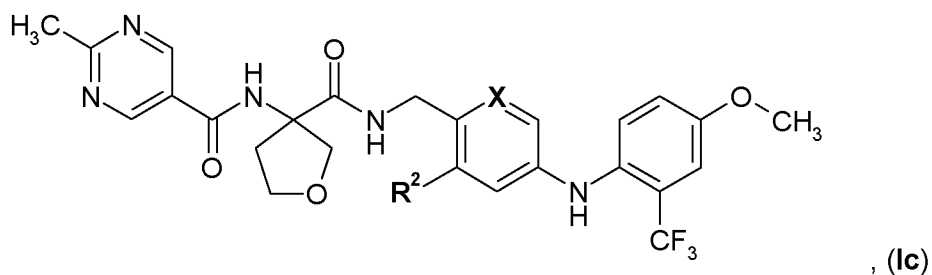
R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 20 Eine Ausführungsform **4** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic**



25 in der

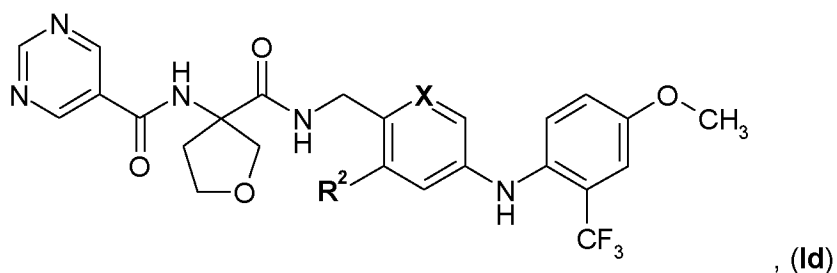
R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

5

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 10 Eine Ausführungsform 5 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Id**



15

in der

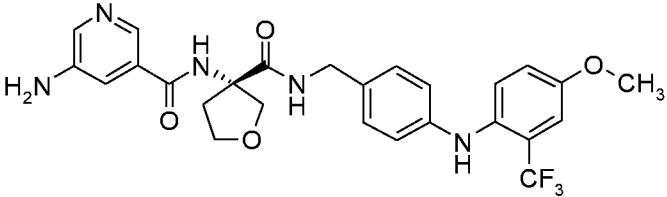
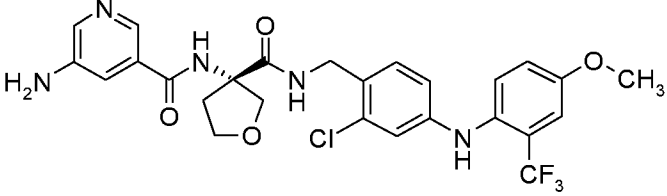
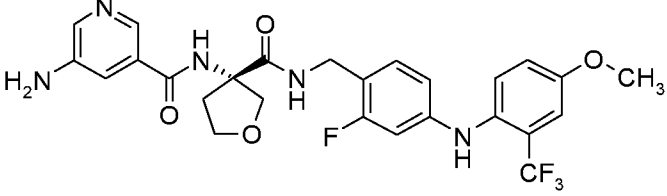
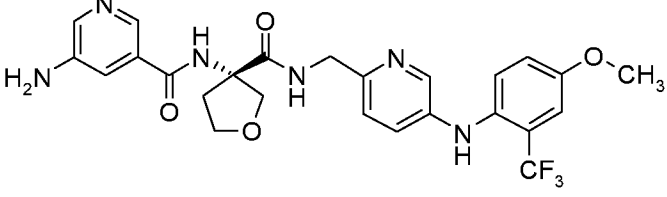
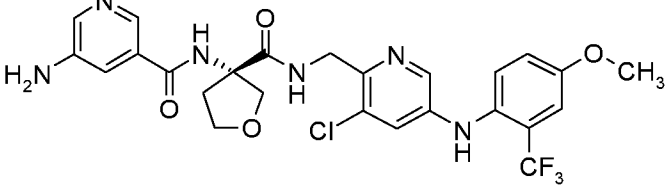
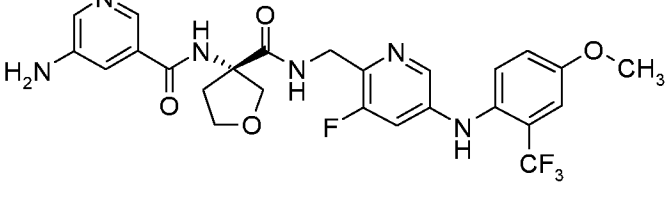
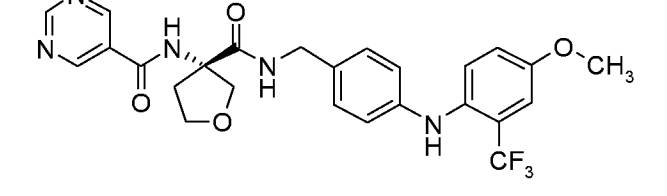
R^2 H, Cl oder F und

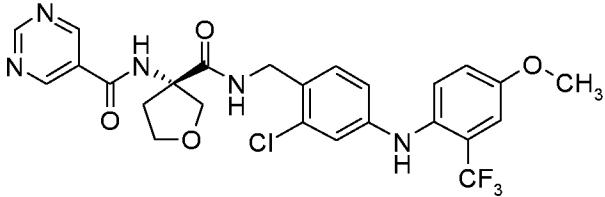
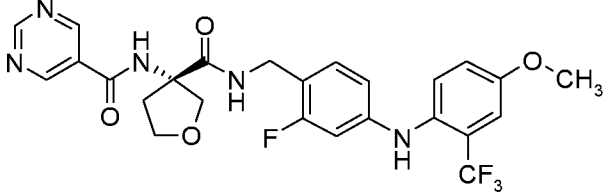
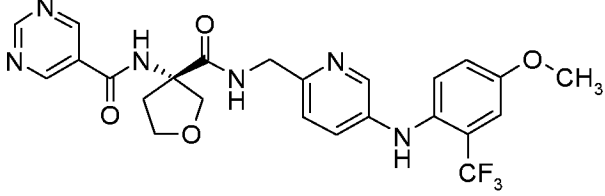
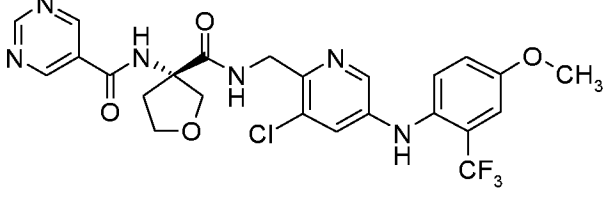
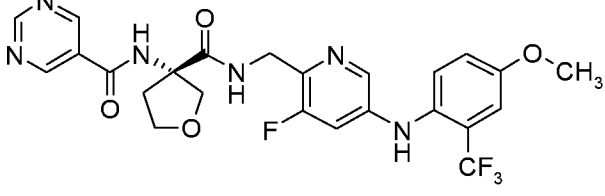
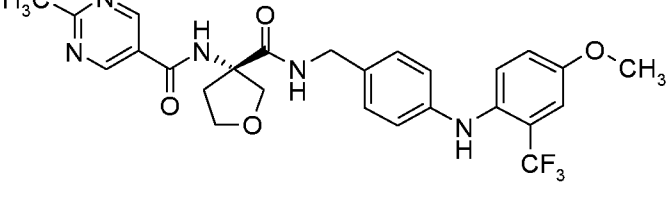
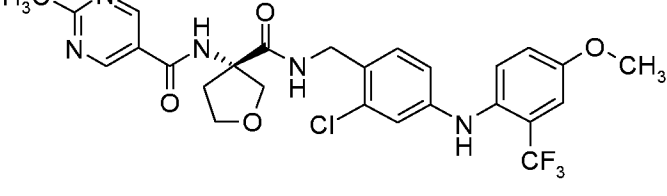
- 20 X CH oder N bedeuten,

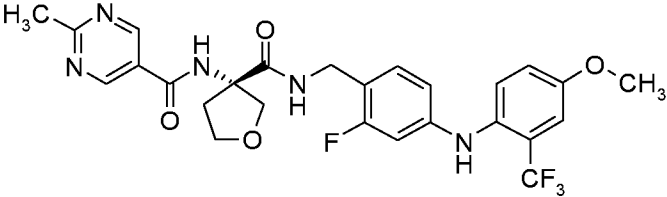
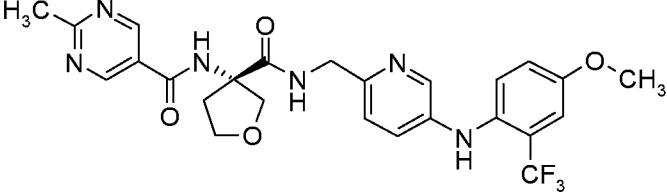
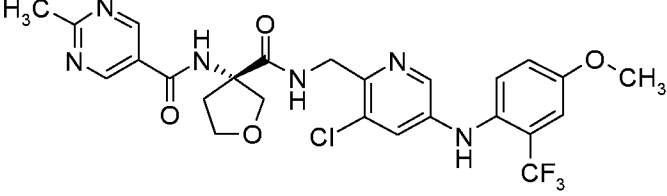
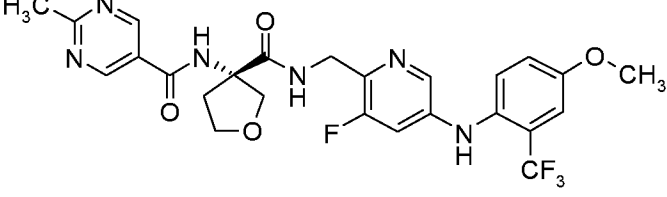
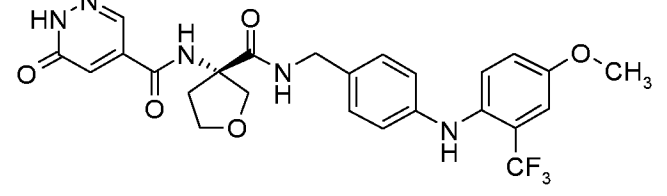
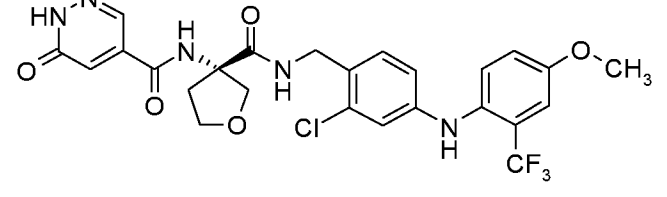
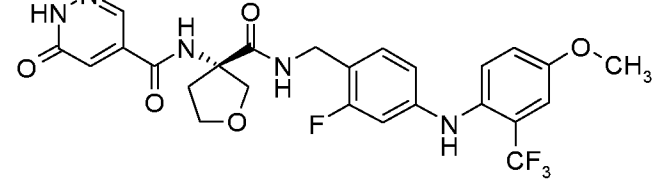
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

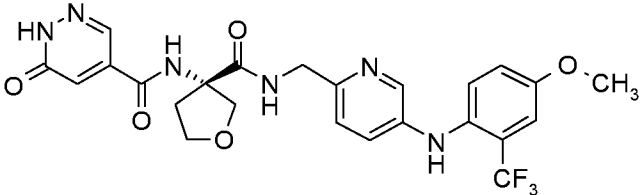
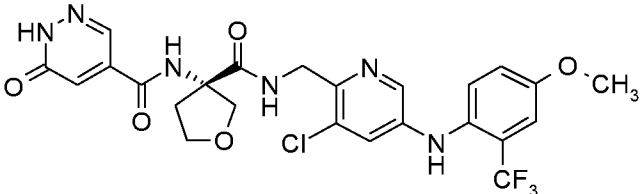
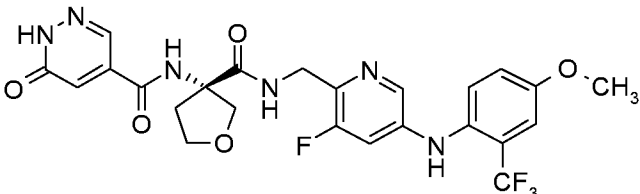
25

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I** seien beispielsweise folgende genannt:

Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

Nr.	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

Soweit nicht anders angegeben, umfasst eine in der Beschreibung oder in einem Anspruch angegebene chemische Formel oder ein Name sowohl alle strukturell möglichen und thermodynamisch stabilen Tautomere als auch alle Stereoisomere, optischen Isomere, geometrische Isomere (z.B. Enantiomere, Diastereomere, E/Z-Isomere etc.), Racemate sowie Mischungen unterschiedlicher Anteile der einzelnen Enantiomere, Mischungen von Diastereomeren oder Mischungen jeder voranstehend erwähnten Form, bei der Isomere und Enantiomere existieren.

Ebenfalls vom Gegenstand der Erfindung umfasst sind Solvate der Verbindungen der allgemeinen Formel I, beispielsweise deren Hydrate.

- 5 Weiterhin vom Gegenstand der Erfindung umfasst sind die Salze der jeweils genannten Verbindungen, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, sowie deren Solvate, wie beispielsweise Hydrate.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern sie geeignete basische
10 Funktionen enthalten, beispielsweise Aminogruppen, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden.

- Unter dem Begriff "physiologisch verträgliches Salz" versteht man im Sinne der
15 vorliegenden Erfindung vorzugsweise Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die physiologisch verträglich sind, d.h. insbesondere zur Anwendung am Menschen und/oder Säugetier geeignet sind.

- Der Begriff "physiologisch verträglich" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung als
20 Hinweis auf diejenigen Verbindungen, Inhaltsstoffe, Zusammensetzungen und/oder Darreichungsformen verwendet, welche im Rahmen einer vernünftigen medizinischen Beurteilung zur Verwendung im Kontakt mit menschlichem oder tierischem Gewebe geeignet sind, ohne übermäßige Toxizität, Irritationen, allergische Reaktionen oder andere Probleme oder Komplikationen, und die einem angemessenen Nutzen-Risiko-
25 Verhältnis entsprechen.

- Als anorganische Säuren kommen hierfür beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure oder Schwefelsäure in Frage, als organische
Säuren kommen beispielsweise Ameisensäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Benzoesäure,
30 Bernsteinsäure, Essigsäure, Ethylendiamintetraessigsäure, Fumarsäure, Glutaminsäure, Hexan-1-sulfonsäure, Kohlensäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Monomethylsebacinsäure, Nicotinsäure, Oxalsäure, 5-Oxoprolin, Saccharinsäure, Sulfonsäuren, wie beispielsweise Methansulfonsäure, Camphersulfonsäure, Ethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure,

Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht (siehe "Pharmaceutical salts", Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Weiterhin lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie geeignete
5 Carbonsäurefunktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in
ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen
überführen. Als anorganische Basen kommen hierfür beispielsweise Alkali- oder
Erdalkalimetallhydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder
Carbonate, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxide in Frage; als organische Amine
10 kommen beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin,
Triethanolamin, Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin in Betracht.

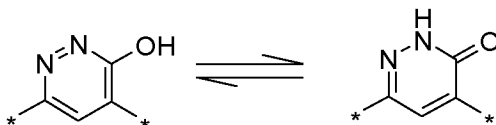
Die physiologisch verträglichen Salze gemäß der vorliegenden Erfindung können
ausgehend von den erfindungsgemäßen Verbindungen, welche eine geeignete basische
15 oder saure Einheit enthalten, über herkömmliche chemische Methoden synthetisiert
werden. Generell können solche Salze durch Reaktion der freien Säure- oder Basegruppe
mit einer notwendigen Menge an Base oder Säure in Wasser oder einem organischen
Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Ethylacetat, Ethanol, Isopropanol,
Acetonitril oder einer Mischung dieser Lösungsmittel, hergestellt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein
Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder
(*S*)-Form gewonnen werden.

25 Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder
deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den
Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch
aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

30 Verbindungen mit einer Kohlenstoff-Doppelbindung können sowohl in der *E*- als auch
Z-Form vorliegen.

Falls eine Verbindung in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann, so ist die dargestellte Verbindung nicht auf eine tautomere Form beschränkt, sondern umfasst alle tautomeren Formen. Dies gilt insbesondere auch bei stickstoffhaltigen Heteroarylen:



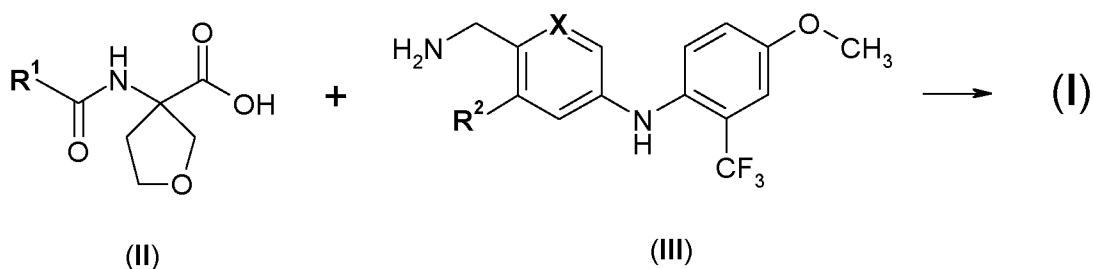
5

HERSTELLVERFAHREN

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

10

(A) Amid-Kupplung:



15 Die dargestellte Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, in der R^1 wie vorstehend erwähnt definiert ist, mit Aminen der allgemeinen Formel III, in der R^2 und X wie vorstehend erwähnt definiert sind, unter Bildung von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel I, in der R^1 , R^2 und X wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann mit herkömmlichen Methoden zur Amidbildung durchgeführt werden.

20

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol

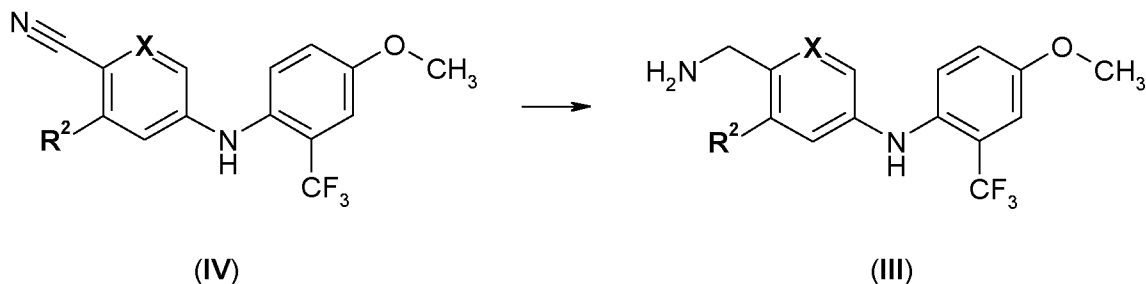
25

(HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen
5 durchgeführt. Sofern erforderlich wird zusätzlich eine Hilfsbase wie beispielsweise Diisopropylethylamin (DIPEA, Hünig-Base) eingesetzt.

Weiter ist es möglich, die Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, in der R^1 wie vorstehend erwähnt definiert ist, in die entsprechenden Carbonsäurechloride zu überführen und diese anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel III, in der R^2 und X wie vorstehend erwähnt definiert sind, umzusetzen. Die Synthese von Carbonsäurechloriden erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E5/1).
10

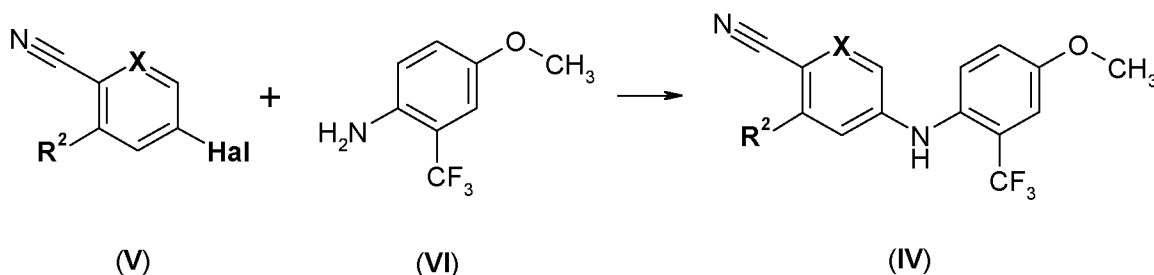
15

(B) Reduktion der Nitrilgruppe:



Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel IV, in der R^2 und X wie vorstehend erwähnt definiert sind, zu einem Amin der allgemeinen Formel III, in der R^2 und X wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann unter Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator, wie beispielsweise Raney-Nickel, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise ammoniakalisches Methanol oder Ethanol, oder mit
20 einem Reduktionsmittel, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewisäure wie Aluminiumchlorid, durchgeführt werden.

(C) nucleophile aromatische Substitution oder Übergangsmetall-katalysierte Kupplung:



- 5 Die Reaktion des Anilins **VI** mit einem Nitril der allgemeinen Formel **V**, in der **R²** und **X** wie vorstehend erwähnt definiert sind und **Hal** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin,
- 10 Natronlauge oder Kaliumcarbonat, bei einer Temperatur von 20°C bis 160°C.

Eine alternative Methode zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **IV** stellt die Palladium katalysierte Reaktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **V**, in dem **Hal** Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit dem Anilin **VI** dar. Reaktionsbedingungen für

15 diese auch als Buchwald-Hartwig Reaktion bekannten Umsetzung sind aus der Literatur bekannt.

Methodenbeschreibung zur cynoBK1-Rezeptorbindung

- CHO -Zellen, die den Cynomolgus B1-Rezeptor exprimieren, werden in „HAM'S F-12
- 20 Medium“ kultiviert. Von konfluenten Kulturen wird das Medium entfernt, die Zellen werden mit PBS-Puffer gewaschen, abgeschabt oder mit Versene abgelöst und durch Zentrifugieren isoliert. Anschließend werden die Zellen in Suspension homogenisiert, das Homogenat zentrifugiert und resuspendiert. Nach Bestimmung des Proteingehalts werden
- 25 200 µl des Homogenats (50 bis 250 µg Protein/Assay) für 60-180 Minuten bei Raumtemperatur mit 0.5 bis 5.0 nM Kallidin (DesArg10,Leu9), [3,4-Prolyl-3,43H(N)] und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch GF/B-Glasfaserfilter, die mit Polyethylenimin (0.3%) vorbehandelt wurden, beendet. Die an das Protein gebundene Radioaktivität wird mit einem TopCount NXT gemessen. Als nichtspezifische Bindung wird

die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1.0 μM (DesArg10) Kallidin definiert. Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurve kann mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung erfolgen, um für die Testsubstanz den entsprechenden K_i -Wert zu ermittelt.

5

Testergebnisse vom cynoBK1-Rezeptorbindungsassay:

Beispiel Nr.	K_i [nM]
(1)	1.0
(3)	4.7
(4)	3.6
(6)	18
(21)	1.6

INDIKATIONEN

- 10 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die wenigstens teilweise durch die Stimulierung von Bradykinin-B1-Rezeptoren hervorgerufen werden, oder in denen eine Antagonisierung des Bradykinin-1 Rezeptors eine Symptomverbesserung bewirken kann.

15

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

- 20 Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung eignen sich die Substanzen zur Behandlung von

- (a) **akuten Schmerzen**, wie beispielsweise Zahnschmerzen, peri- und postoperativen Schmerzen, traumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Verbrennungsschmerzen, Schmerzen bei Sonnenbrand, Trigeminusneuralgie, Schmerzen bei Koliken, sowie bei
25 Spasmen des Magen-Darm-Trakts oder des Uterus;
- (b) **Eingeweideschmerzen**, wie beispielsweise chronischen Beckenschmerzen, gynäkologischen Schmerzen, Schmerzen vor und während der Menstruation, Schmerzen

bei Pankreatitis, bei peptischen Ulzera, bei interstitieller Zystitis, bei Nierenkolik, Cholecystitis, Prostatitis, bei Angina pectoris, Schmerzen bei Kolon irritabile, bei nicht-ulzeröser Dyspepsie und bei Gastritis, Prostatitis, nicht-kardialen Thoraxschmerzen und Schmerzen bei myokardialer Ischämie und Herzinfarkt;

- 5 (c) **neuropathischen Schmerzen**, wie beispielsweise schmerzhaften Polyneuropathien, Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, AIDS-assoziierten neuropathischen Schmerzen, bei nicht-Herpes-assoziiierter Neuralgie, bei Post-Zoster Neuralgie, bei Nervenverletzungen, bei Schädel-Hirn-Trauma, Schmerzen bei Nervenschädigungen infolge von Toxinen oder Chemotherapie, Phantomschmerzen,
- 10 Schmerzen bei multipler Sklerose, bei Nervenwurzelabriss und schmerzhaften traumatisch bedingten Einzelnervenschädigungen, sowie zentralem Schmerz wie z.B. nach Schlaganfall, Rückenmarksverletzungen oder Tumoren;
- (d) **entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen** im Zusammenhang mit Erkrankungen wie beispielsweise Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis,
- 15 rheumatischem Fieber, Tendo-Synovitis, Bursitis, Sehnenentzündungen, Gicht und Gicht-Arthritis, traumatische Arthritiden, Vulvodynie, Schädigungen und Erkrankungen der Muskeln und Faszien, juveniler Arthritis, Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Myositiden, Zahnerkrankungen, Influenza und anderen Virusinfektionen wie Erkältungen, systemischer Lupus erythematodes oder Schmerzen bei Verbrennungen;
- 20 (e) **Tumorschmerzen** im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, wie beispielsweise lymphatischer oder myeloischer Leukämie, Hodgkin Erkrankung, Non-Hodgkin Lymphomen, Lymphogranulomatose, Lymphosarkomen, soliden malignen Tumoren und ausgedehnten Metastasen;
- (f) **Kopfschmerz-Erkrankungen** unterschiedlicher Ursache, wie beispielsweise
- 25 Cluster-Kopfschmerz, Migräne (mit oder ohne Aura) und Spannungskopfschmerz;
- (g) Schmerzzuständen gemischter Ursache, wie beispielsweise chronische Rückenschmerzen, einschließlich Lumbago, oder Fibromyalgie.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen zur Behandlung von

- 30 (h) **entzündlichen und/oder ödematösen Erkrankungen der Haut und Schleimhäute**, wie beispielsweise allergische und nicht-allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Psoriasis, Verbrennungen, Sonnenbrand, bakterielle Entzündungen, Irritationen und Entzündungen ausgelöst durch Chemikalien oder Naturstoffe (Pflanzen,

Insekten, Insektenstiche), Juckreiz; von Zahnfleischentzündungen, Ödemen nach Traumata durch Verbrennungen, Angioödemem oder Uveitis;

- (i) entzündlichen Veränderungen im Zusammenhang mit **Erkrankungen der Atemwege** und der Lunge wie Asthma bronchiale, einschließlich allergischem Asthma
5 (atopisch und nicht-atopisch) sowie Bronchospasmen bei Anstrengung, beruflich-
bedingtem Asthma, viraler oder bakterieller Exazerbation einer bestehenden Asthma-
Erkrankung und anderen nicht-allergisch bedingten asthmatischen Erkrankungen; von
chronischer Bronchitis sowie chronisch obstruktiver Lungen-Erkrankung (COPD)
einschließlich Lungenemphysem, virale oder bakterielle Exazerbation von chronischer
10 Bronchitis oder chronisch obstruktiver Bronchitis, akutem Atemnotsyndrom des
Erwachsenen (ARDS), Bronchitis, Lungenentzündung, allergischer Rhinitis (saisonal und
ganzjährig), vasomotorischer Rhinitis und Staublungen-Erkrankungen wie Aluminose,
Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Siderose, Silikose, Tabakose, Byssinose, exogen
allergische Alveolitiden, Lungenfibrose, Bronchiektasien, Lungenerkrankungen bei
15 alpha1-Antritrypsinmangel und Husten;
- (j) **entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes** einschließlich
Morbus Crohn und Colitis ulzerosa, Reizdarmsyndrom, Pankreatitis;
- (k) **Diabetes Mellitus** und dessen Folgen (wie beispielsweise diabetische
Vaskulopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie) und von diabetischen
20 Symptomen bei Insulitis (beispielsweise Hyperglycämie, Diurese, Proteinurie und erhöhte
renale Nitrit- und Kallikrein-Exkretion);
- (l) **Sepsis und septischem Schock** nach bakteriellen Infektionen oder nach
Trauma;
- (m) **entzündlichen Erkrankungen der Gelenke und des Bindegewebes** wie
25 vaskulären Bindegewebserkrankungen, Zerrungen und Frakturen, sowie
muskuloskeletale Erkrankungen mit Entzündungserscheinungen wie akutes
rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica, reaktive Arthritiden, Rheumatoide
Arthritis, Spondylarthritiden, aber auch Osteoarthritis, sowie entzündliche
Bindegewebserkrankungen anderer Genese, und Kollagenosen jeglicher Genese wie
30 systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, dermatomyositis,
Sjögren Syndrom, Morbus Still oder Felty Syndrom; sowie vaskuläre Erkrankungen wie
Panarteriitis nodosa, Polyarthrititis nodosa, Periarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis,
Wegnersche Granulomatose, Riesenzellarthritis, Arteriosklerose, Erythema nodosum;

- (n) **Erkrankungen und Schädigungen des Zentralnervensystems**, wie beispielsweise Hirnödeme sowie Behandlung und Vorbeugung von psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, zur Behandlung und Vorbeugung von Epilepsie;
- 5 (o) Störungen der **Motilität oder Spasmen** von respiratorischen, genito-urinalen, gastro-intestinalen inklusive biliärer, oder vaskulären Strukturen und Organen;
- (p) post-operativem Fieber;
- (q) zur Behandlung und Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise Bluthochdruck und verwandte Erkrankungen;
- 10 (r) zur Behandlung und Vorbeugung von Arteriosklerose und verwandten Erkrankungen;
- (s) zur Behandlung und Vorbeugung von **Krebs** und verwandten Erkrankungen;
- (t) zur Behandlung und Vorbeugung von **Erkrankungen des Urogenitaltraktes**, wie beispielsweise Harninkontinenz und verwandten Erkrankungen, von benigner Prostata-
- 15 Hyperplasie und hyperaktiver Blase, Nephritis, Zystitis (interstitielle Zystitis);
- (u) zur Behandlung und Vorbeugung von **krankhaftem Übergewicht** und verwandten Erkrankungen.

Die Substanzen eignen sich zur kausalen Behandlung im Sinne einer Verlangsamung
20 oder Unterbrechung des Voranschreitens chronisch progredienter Erkrankungen, insbesondere von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Spondylarthritiden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I zur
25 Herstellung eines Arzneimittels für eine therapeutische Anwendung in den voranstehend genannten Indikationen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis oder COPD eingesetzt.

30

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weiterhin zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Haut, wie beispielsweise allergische und nicht-allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Psoriasis, Verbrennungen, Sonnenbrand, bakterielle Entzündungen, Irritationen und Entzündungen

ausgelöst durch Chemikalien oder Naturstoffe (Pflanzen, Insekten, Insektenstiche), oder Juckreiz eingesetzt.

Unter dem Ausdruck "Behandlung" oder "Therapie" ist eine therapeutische Behandlung
5 von Patienten mit manifester, akuter oder chronischer Indikation zu verstehen, wobei
einerseits die symptomatische (palliative) Behandlung zur Linderung der Krankheits-
symptome und andererseits die kausale oder kurative Behandlung der Indikation mit dem
Ziel, den pathologischen Zustand zu beenden, den Schweregrad des pathologischen
Zustands zu vermindern oder die Progression des pathologischen Zustands zu verzögern,
10 abhängig von der Art oder Schwere der Indikation, eingeschlossen sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer
Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und
prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen,
15 neuropathischen Schmerzen, entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen,
Tumorschmerzen, Kopfschmerz-Erkrankungen und Schmerzzuständen gemischter
Ursache sowie weiterer der voranstehend genannten Erkrankungen. Dabei ist die
Verwendung dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verabreichung einer wirksamen
Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines physiologisch verträglichen
20 Salzes davon an einen Patienten beinhaltet, der einer solchen Behandlung bedarf.

Unter dem Begriff "Patient" wird vorzugsweise ein Mensch verstanden.

Neben der Eignung als Humantherapeutika, sind diese Substanzen auch nützlich in der
25 veterinärmedizinischen Therapie von Haustieren, exotischen Tieren und Nutztieren.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend
wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I sowie
gegebenenfalls geeignete Zusatzstoffe und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls
30 weitere Wirkstoffe.

Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung variiert in
Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem
Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise beträgt die zu verabreichende

Wirkstoffmenge bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils einmal bis dreimal täglich.

- 5 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I gegebenenfalls geeignete inerte Zusatzstoffe und/oder Hilfsstoffe, wie beispielsweise Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Sie können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste
10 Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden.

- Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral, peroral,
15 parenteral, intradermal, buccal, rektal oder topisch, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat,
20 Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Tropfen, Säfte, Sirupe, Pulver, Suspensionen, Lösungen,
25 Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

KOMBINATIONEN

- Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen
30 Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden.

Für eine Kombinationstherapie kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise Propionsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Alminoprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen und Tiaprofensäure; Essigsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Indomethacin, Acemetacin, Alcofenac, Isoxepac, Sulindac und Tolmetin; Fenaminsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure und Tolfenaminsäure; Biphenyl-Carboxylsäure-Derivate; Oxicame, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meloxicam, Piroxicam und Tenoxicam; Salicylsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Acetylsalicylsäure und Sulfasalazin; Pyrazolone, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Apazon und Feprazon); Coxibe, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Celecoxib und Etoricoxib.

Opiat Rezeptor Agonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus wie Morphin, Darvon, Tramadol und Buprenorphin.

Cannabinoid Agonisten, wie beispielsweise GW-1000.

Natriumkanalblocker, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Carbamazepin, Mexiletin, Pregabalin, Tectin und Ralfinamide.

N-Typ Calciumkanalblocker, wie beispielsweise Ziconotid.

Serotonerge und noradrenerge Modulatoren, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Duloxetine und Amitriptylin.

Corticosteroide, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Betamethason, Budesonid, Cortison, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon.

Histamin H1-Rezeptorantagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripelennamin, Hydroxyzin, Promethazin, Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin,
5 Loratadin, Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin.

Leukotrien Antagonisten und 5-Lipoxygenasehemmer, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast und Zileuton.

10 Lokalanästhetika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Ambroxol und Lidocain.

TRPV1 Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus AZD-1386, JTS-653 und PHE-377.

15

Nikotinrezeptor Agonisten, wie beispielsweise A-366833.

P2X3-Rezeptor Antagonisten, wie beispielsweise A-317491.

20 anti-NGF Antikörper und NGF Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus JNJ-42160443 und PPH 207.

NK1 und NK2 Antagonisten, wie beispielsweise CP-728663.

25 NMDA Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus CNS-5161, AZ-756 und V-3381.

Kaliumkanal Modulatoren, wie beispielsweise CL-888.

30 GABA Modulatoren, wie beispielsweise Baclofen.

Anti-Migräne Therapeutika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan und Eletriptan.

Zur Behandlung von einer oder mehrerer der voranstehend genannten Atemwegserkrankungen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Atemwegserkrankungen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Bevorzugt gelangen hierbei solche Wirkstoffe zur Anwendung, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor-Antagonisten, Inhibitoren von MAP-Kinasen, EGFR-Hemmern, H1-Rezeptor Antagonisten, H4-Rezeptor-Antagonisten, PAF-Antagonisten, PI3-Kinase Inhibitoren, CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor-Antagonisten und Substanzen gegen Husten.

Als **Betamimetika** gelangen erfindungsgemäß 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 und Zinterol oder

- 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,
- 5 • 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,
- 10 • 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,
- 15 • 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,
- 20 • 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-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,
- 25 • [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-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamid,
- 30 • 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-(hydroxymethyl)-phenyl]ethyl)amino)propyl]phenyl}acetamid,
- 5 • (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,
- 10 • (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 15 • (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxy-chinolin-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-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 20 • (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5I5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino}ethyl)phenol,
- (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]formamid,
- 25 • (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-(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,
- 30 • (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-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
- 4-((1R)-2-[[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- 5 • (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)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-hydroxyethyl)-2-(hydroxyl-10 methyl)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,
- 15 • 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.

20 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.

25

Als **Anticholinergika** gelangen erfindungsgemäß 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,

30 Acridiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trosipiumsalzen, 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
5 sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

Weitere Anticholinergika können ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus

- 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-Methobromid,
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid,
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid,
- 10 • 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretrophenolester-Methobromid,
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 15 • 3,3'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 20 • 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 25 • 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid,
- 30 • 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,

- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, und
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid.

5 Als **Corticosteroide** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon und Tipredane oder

- 10 • Pregna-1,4-dien-3,20-dion, 6-Fluor-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethyliden)-bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6- α ,11- β ,16- α)-(9CI) (NCX-1024)
- 16,17-Butylidendioxy-6,9-difluor-11-hydroxy-17-(methylthio)androst-4-en-3-on (RPR-106541),
- 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure-(S)-fluormethylester,
- 15 • 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester, und
- 6- α ,9- α -Difluor-11- β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-
- 20 cyanomethylester,

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

25 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.

30 Als **PDE4-Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast und Tetomilast oder

- 5-[(N-(2,5-Dichlor-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-chinolin (D-4418),
- 5-[N-(3,5-Dichlor-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluormethyl)-chinolin (D-4396 (Sch-351591)),
- N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid
5 (AWD-12-281 (GW-842470)),
- 9-[(2-Fluorphenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluormethyl)-9H-purin-6-amin (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-pyridin (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-Tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzo-diazepin-3-yl]-4-pyridincarboxamid (PD-168787),
- 10 • 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-pyridinon (T-440),
- 2-[4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-phthalazinon (T-2585),
- (3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purin (V-11294A),
- 15 • beta-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamid (CDC-801),
- Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-on, 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),
- 20 • 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-Dichlor-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,
- 25 • (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],
- 30 • 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-cyclohexan-1-on,
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol],
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate,

- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate,
 - 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-
 - 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-
- 5 [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

10 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 erfindungsgemäß vorzugsweise
- 15 Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast und Zafirlukast, oder
- (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorphenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-on (MEN-91507),
 - 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-
 - 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)-
 - 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-
 - [2-[[2-(4-*tert*-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure,
- 20 buttersäure (MN-001),
- 25 thio)methylcyclopropan-essigsäure,
- hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure und

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

30 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.

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

- Bentamapimod (AS-602801)
- Doramapimod,
- 5-Carbamoylindole (SD-169),
- 10 • 6-[(Aminocarbonyl)(2,6-difluorphenyl)amino]-2-(2,4-difluorphenyl)-3-pyridincarboxamid (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]benzodiazocin-10-
- 15 Carboxylsäure (CEP-1347), und
- 4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin (SC-409),

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

20 Hydrate.

Als **EGFR-Hemmer** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, Gefitinib, Canertinib und Erlotinib

25 oder

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)-amino]-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin,
- 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]-methyl}-furan-2-yl)chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin ;
- [4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, und
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/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 **Histamin H1 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Olopatadine, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die 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.

- 5 Als **Histamin H4 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie beispielsweise (5-Chlor-1H-indol-2-yl)-(4-methyl-1-piperazinyl)-Methanon (JNJ-7777120), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt
- 10 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
- 15 Als **PAF-Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lexipafant und den Verbindungen
- 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin und
 - 20 • 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,
- 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
- 25 bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- Als **PI3-Kinase Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur
- 30 Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
- 5-(Quinoxalin-6-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione (AS-605240),
 - 2-[(6-amino-9H-purin-9-yl)methyl]-5-methyl-3-(2-methylphenyl)-4(3H)-Quinazolinone (C-87114) und

- 2-Methyl-2-[4-[3-methyl-2-oxo-8-(chinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]chinolin-1-yl]phenyl]propionitrile (BEZ-235),

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

Als **CXCR1 oder CXCR2 Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 3-[[3-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[[(R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]cyclobut-3-en-1,2-dion (SCH-527123), gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

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

Zur Behandlung von **entzündlichen und/oder ödematösen Erkrankungen der Haut und Schleimhäute** können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise mit Substanzen kombiniert werden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methotrexat, Cyclosporin, topischen Steroiden, topische Calcineurin Inhibitoren, Vitamin-D-Analoga, Fumuraten, PDE4-Inhibitoren und TNF-Antagonisten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Calcineurin Inhibitoren gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tacrolimus und Pimecrolimus.

Als Vitamin-D-Analogon gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Calcipotriol zur Anwendung.

Als Fumurat gelangt erfindungsgemäß vorzugsweise BG 12 (orales Fumurat) zur Anwendung.

Als TNF-Antagonisten gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur
5 Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Etanercept (Enbrel),
Infliximab (Remicade) und Adalimumab (Humira).

Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise
10 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils einmal, zweimal oder dreimal täglich. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem
15 oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchezucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten
20 Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

25 Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Massenspektren und/oder ¹H-NMR-Spektren vor. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei Ammoniak beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von Ammoniak in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen
30 verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35 bis 70 µm) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63 bis 200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

	DC	Dünnschichtchromatogramm
	DIPEA	Diisopropylethylamin
5	DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
10	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0)
	RP	Reverse Phase
	R _t	Retentionszeit
	<i>tert</i>	tertiär
	TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
15	TEA	Triethylamin
	THF	Tetrahydrofuran
	XPhos	2-Dicyclohexyl-phosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl

Folgende analytische HPLC-Methoden wurden verwendet:

20

Methode 1: Säule: Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

25

Methode 2: Säule: Waters, Sunfire C18, 4.6 x 30 mm; 3.5 µm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure
 Fließmittel B: Methanol / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 60°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95	5	4.0
0.15	95	5	4.0
1.7	0	100	4.0
2.25	0	100	4.0

- 5 Methode 3: Säule: Waters, Xbridge, C18, 4.6 x 30 mm; 3.5 µm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure
 Fließmittel B: Methanol / 0.1% Trifluoressigsäure
 Temperatur: 60°C
 Gradient:

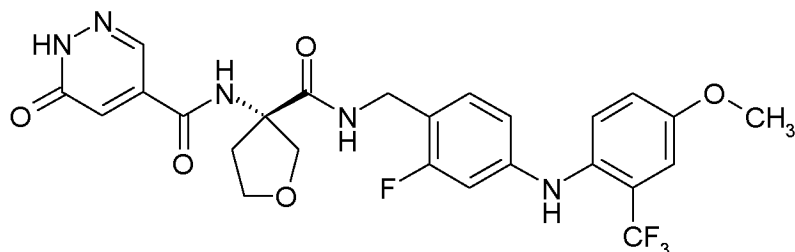
Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95	5	4.0
0.15	95	5	4.0
1.7	0	100	4.0
2.25	0	100	4.0

- 10 Methode 4: Säule: Agilent, StableBond, C18, 3 x 30 mm; 1.8 µm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure
 Fließmittel B: Acetonitril
 Temperatur: 60°C
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95	5	2.2
0.05	95	5	2.2
1.40	0	100	2.2
1.80	0	100	2.2

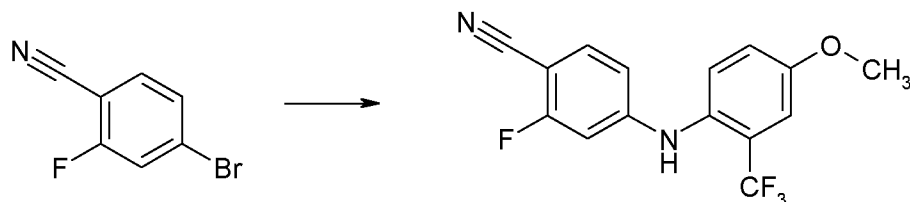
Beispiel 1

(S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure- {3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



5

1a) 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril



Zu einer Lösung von 4-Brom-2-fluor-benzonitril (10.46 mMol) in 50 mL Toluol wurden unter Stickstoff 2-Amino-5-methoxy-benzotrifluorid (10.46 mMol), K_3PO_4 (15.7 mMol), Xphos (1.05 mMol) und $Pd_4(dba)_3$ (0.314 mMol) gegeben und das Gemisch 20 Stunden bei 110°C Badtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch über ein Glasfaserfilter filtriert, dann das Filtrat mit 150 mL Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 87% der Theorie.

10

$C_{15}H_{10}F_4N_2O$ (310.2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 311$

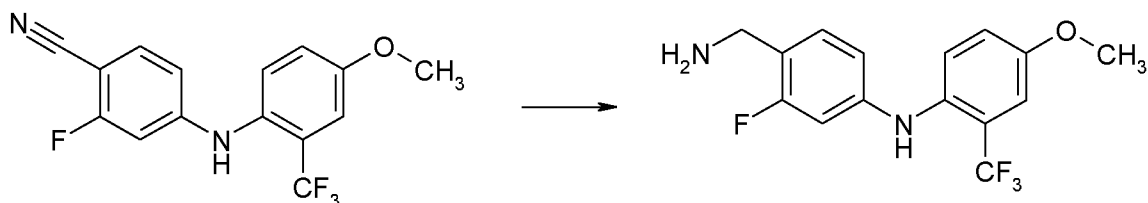
$[M-H]^- = 309$

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Petroether / Essigsäureethylester 7 : 3):

20 $R_f = 0.48$

1b) 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamin

- 43 -



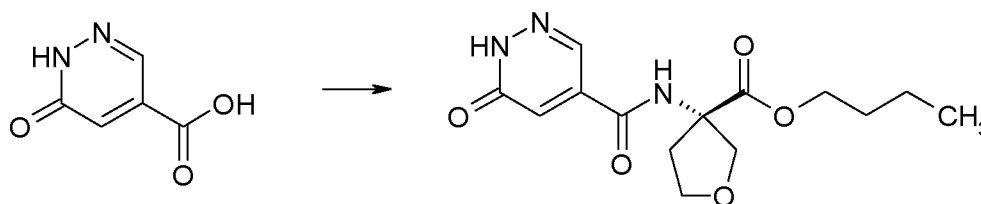
2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril (2.85 g, 9.19 mMol) wurde in 40 mL gesättigter methanolischer Ammoniaklösung nach Zugabe von 300 mg Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 99% der Theorie.

$C_{15}H_{14}F_4N_2O$ (314.3)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1):

$R_f = 0.21$

- 10 1c) (S)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester

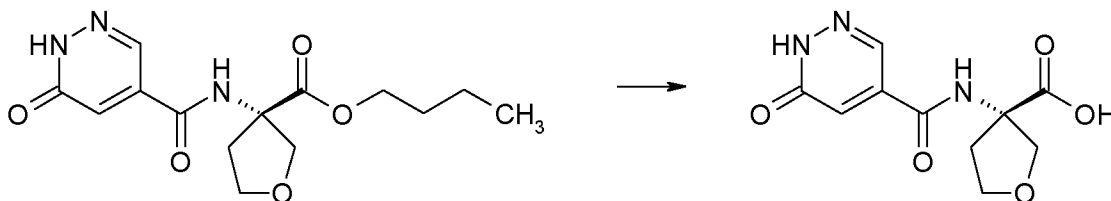


Eine Lösung von 6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure (10.5 g, 74.9 mMol), TBTU (25.3 g, 78.7 mMol), Triethylamin (20.9 mL) und 40 mL DMF in 200 mL THF wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (14.0 g, 74.9 mMol) hinzugegeben und weiter über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch bis zur Trockne im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 200 mL Essigsäureethylester verrührt. Diese Lösung wurde zweimal mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 90% der Theorie.

$C_{14}H_{19}N_3O_5$ (309.3)

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 19 : 1): $R_f = 0.16$

- 25 1d) (S)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydro-furan-3-carbonsäure

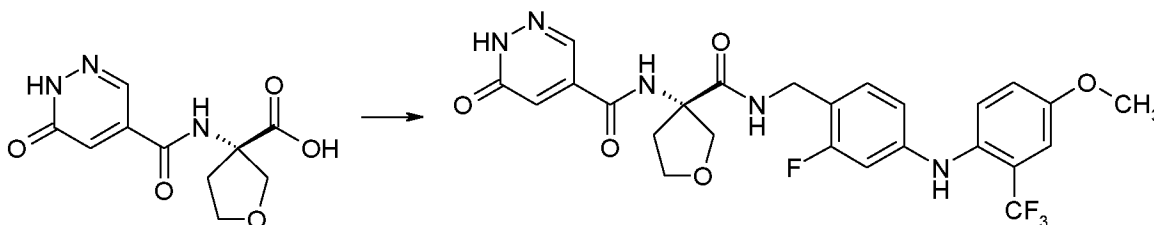


(S)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (21.0 g, 67.9 mMol) wurde in 200 mL 1N Natronlauge 1 Stunde heftig gerührt. Das Gemisch wurde dann zweimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert, die alkalische wässrige Phase dann mit 50 mL 4N Salzsäure versetzt. Das Gemisch wurde dann bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 150 mL Ethanol verrührt. Ungelöste Bestandteile wurden dann abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 71% der Theorie. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter verarbeitet.

10 $C_{10}H_{11}N_3O_5$ (253.2)

^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ = 2.32 (m, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.95 (d, 1H); 4.12 (d, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 9.21 (breites S; 1H).

15 1e) (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure- {3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



(S)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (0.55 mMol) wurde in einem Gemisch aus 30 mL Tetrahydrofuran, 4 mL DMF und 0.15 mL Triethylamin gelöst, dann wurde TBTU (0.19 g, 0.58 mMol) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamin (0.17 g, 0.55 mMol, aus 1b) hinzugefügt und weitere zwei Stunden gerührt. Da noch nicht-umgesetztes Amin enthalten war, wurden noch 10 mg der Säure und 20 mg TBTU hinzugegeben und über Nacht weitergerührt. Danach wurden die Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol / Ammoniak: 95 / 5 / 0.5). Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 19% der Theorie.

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_5$ (549.5)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 550$

$[M-H]^- = 548$

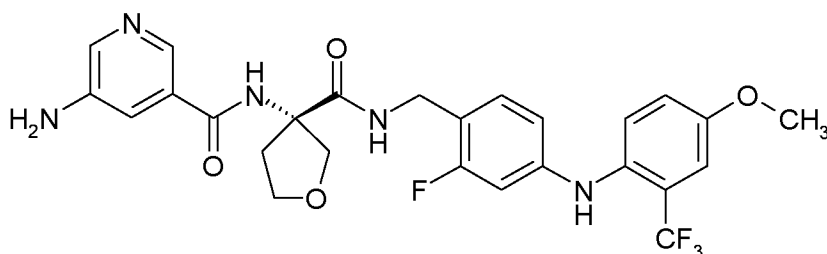
Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / Ammoniak: 9 / 1 /

5 0.1):

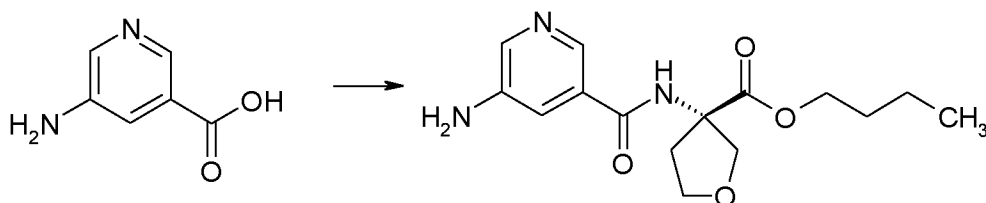
$R_f = 0.46$

Beispiel 2

(S)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-
10 tetrahydro-furan-3-yl}-nicotinamid



2a) (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-
15 *n*-butylester



Analog Beispiel 1c) wurde 5-Aminopyridin-3-carbonsäure (72.4 mMol) mit (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (72.4 mMol) umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 96% der Theorie.

20 $C_{15}H_{21}N_3O_4$ (307.3)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 308$

$[M-H]^- = 306$

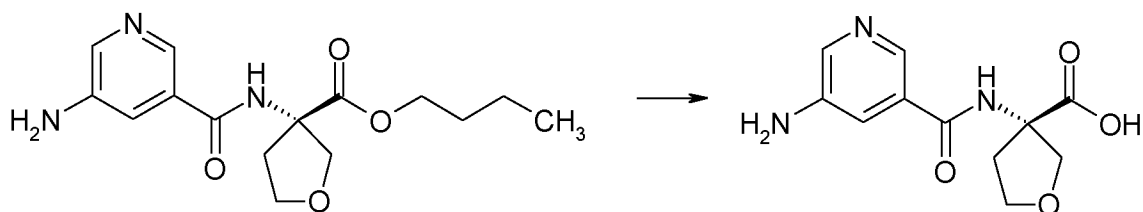
Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Essigsäureethylester / Ethanol 9 : 1):

$R_f = 0.58$

25

2b) (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure

- 46 -



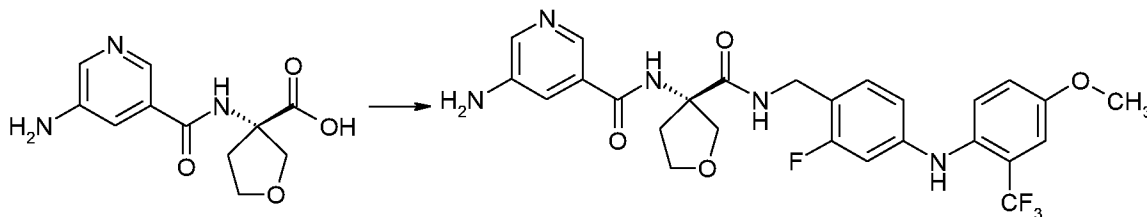
Analog Beispiel 1d) wurde (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (69.9 mMol) mit Natronlauge verseift. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 86% der Theorie.

5 $C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 252$

^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 2.33$ (m, 2H); 3.82 (m, 2H); 5.48 (breites s, 2H); 7.27 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.60 (breites s, 1H) ppm.

10 2c) (S)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydro-furan-3-yl}-nicotinamid



Analog Beispiel 1e) wurde (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (0.55 mMol) mit 2-Fluor-4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamin (0.55 mMol, aus 1b) umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 27% der Theorie.

$C_{26}H_{25}F_4N_5O_4$ (547.5)

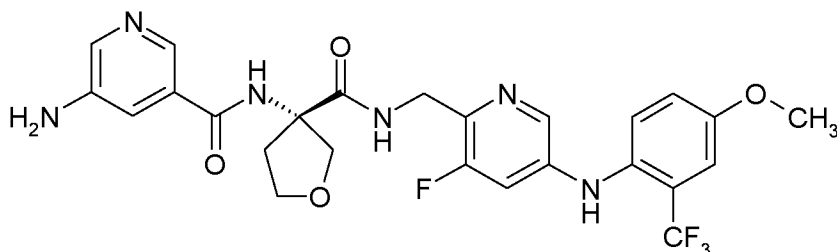
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 548$

$[M-H]^- = 546$

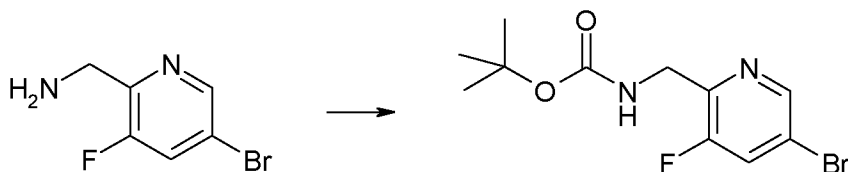
20 HPLC: $R_t = 2.44$ min (Methode 1)

Beispiel 3

(S)-5-Amino-N-(3-[[3-fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



3a) (5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

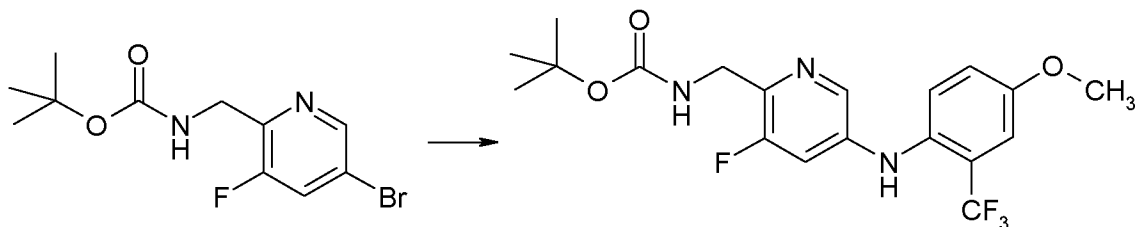


- 5 Eine Lösung von 2-Aminomethyl-3-fluor-5-brompyridin (185 mg, 0.77mMol) in 8 mL Dichlormethan wurde unter Eisbadkühlung mit 0.32 mL Triethylamin und Di-*tert*-butyl-dicarbonat (167.2 mg, 0.77 mMol) versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Standard-Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 72% der Theorie.

10 $C_{11}H_{14}BrFN_2O_2$ (305.14)
 MS (ESI): $[M+H]^+ = 305/7$
 HPLC: $R_t = 2.31$ min (Methode 1)

3b) [3-Fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

15



- Analog Beispiel 1a) wurde (5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (0.55 mMol) mit 4-Methoxy-2-trifluormethyl-anilin umgesetzt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Säule: Varian Pursuit XRS C18; 10 μ M; 41.4 x 250 mm. Gradient: Acetonitril / Wasser / CF_3COOH : 10 / 90 / 0.1 $\rightarrow$ 100 / 0 / 0.1). Man erhielt so das Produkt in einer Ausbeute von 26% der Theorie.

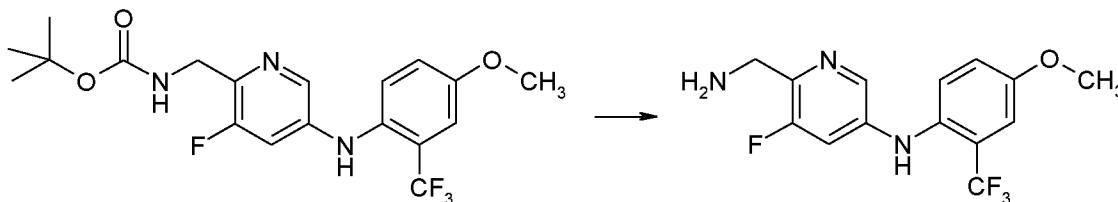
20

$C_{19}H_{21}F_4N_3O_3$ (415.4)

MS (ESI): $[M+H]^+ = 416$

HPLC: $R_t = 2.77$ min (Methode 1)

3c) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



5

[3-Fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (0.13 mMol) wurde zwei Stunden bei 60°C in einem Gemisch aus 2 mL halbkonzentrierter Salzsäure und 3 mL Dioxan gerührt. Danach wurde bis zur Trockne eingedampft, dann der Rückstand mit 3 mL Toluol verrührt und erneut eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (89% der Theorie) wurde ohne Reinigung weiter eingesetzt.

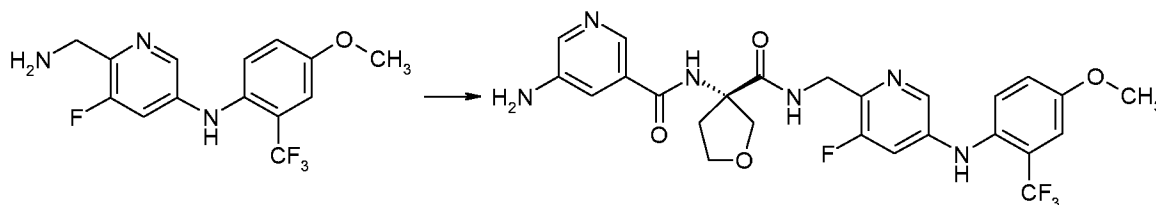
10

$C_{14}H_{13}F_4N_3O$ (315.3)

MS (ESI): $[M+H]^+ = 316$

3d) (S)-5-Amino-N-(3-[(3-fluor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydro-furan-3-yl)-nicotinamid

15



Analog Beispiel 1e) wurde (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 2b) mit (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 34% der Theorie.

20

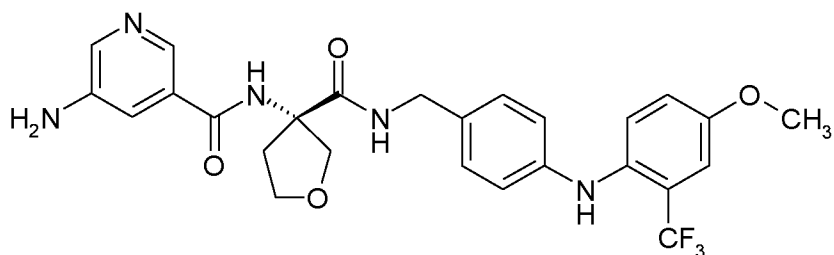
$C_{25}H_{24}F_4N_6O_4$ (548.5)

MS (ESI): $[M+H]^+ = 549$

HPLC: $R_t = 2.55$ min (Methode 1)

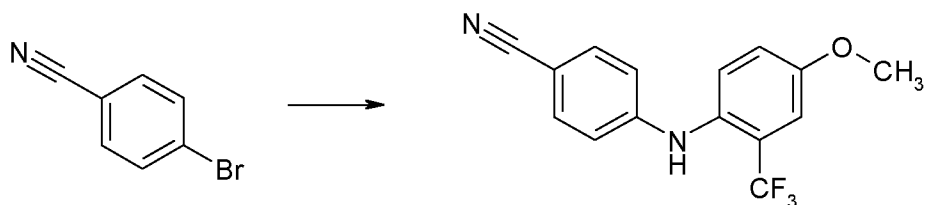
25 Beispiel 4

(S)-5-Amino-N-{3-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid



5

4a) 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril



Analog zu Beispiel 1a) wurde 4-Brombenzonitril mit 2-Trifluormethyl-4-methoxy-anilin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Petrolether mit 10 bis 30% Essigsäureethylester) erhielt man das 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril in einer Ausbeute von 60.5% der Theorie.

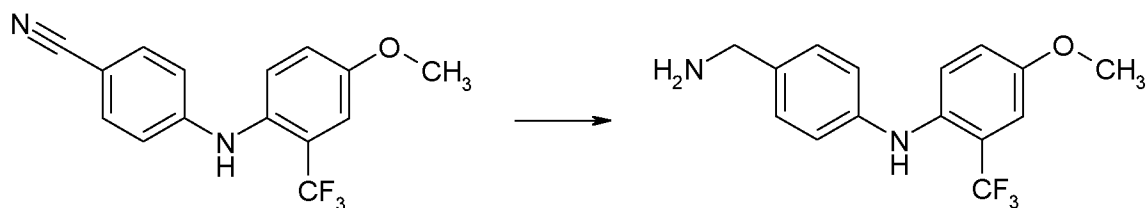
$C_{15}H_{11}F_3N_2O$ (292.3)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 293$

$[M-H]^- = 291$

15

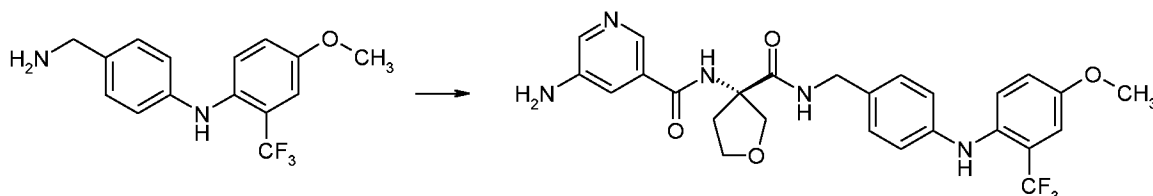
4b) (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



3.7 g (12.7 mMol) 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril wurden in einer 7N-Lösung von Ammoniak in Methanol (100 mL) unter Zusatz von Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_{15}H_{15}F_3N_2O$ (296.3)

4c) (S)-5-Amino-N-{3-[4-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid



- 5 Analog zu Beispiel 1e) wurde (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (1.00 mMol) mit (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin (1.00 mMol, aus Beispiel 4b)) umgesetzt. Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 32% der Theorie.

$C_{26}H_{26}F_3N_5O_4$ (529.5)

10 Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 530$

$[M-H]^- = 528$

HPLC: $R_t = 0.842$ min (Methode 4)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1 + 1% NH_4OH):

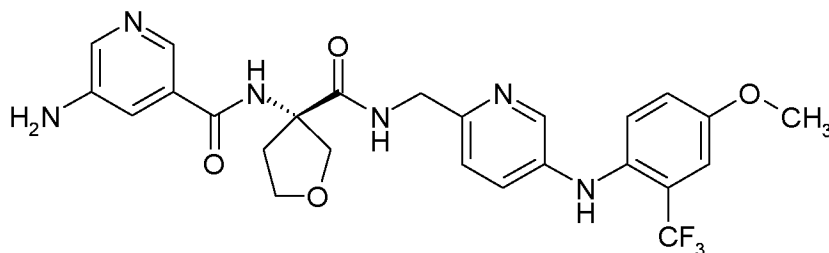
$R_f = 0.25$

15

Beispiel 5

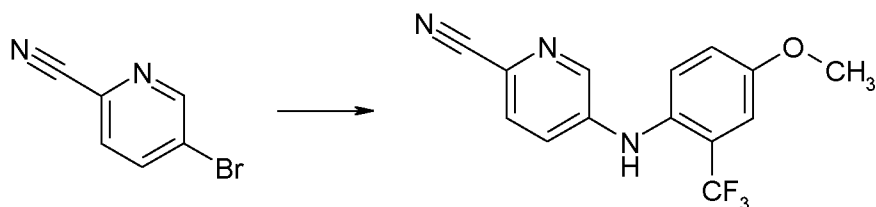
(S)-5-Amino-N-(3-[(5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

20



5a) 5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril

- 51 -



Analog zu Beispiel 1a) wurde 5-Brom-pyridin-2-carbonitril mit 2-Trifluormethyl-4-methoxy-anilin umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Petrolether mit 10 bis 30% Essigsäureethylester) erhielt man das 4-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzonitril in einer Ausbeute von 97.4% der Theorie.

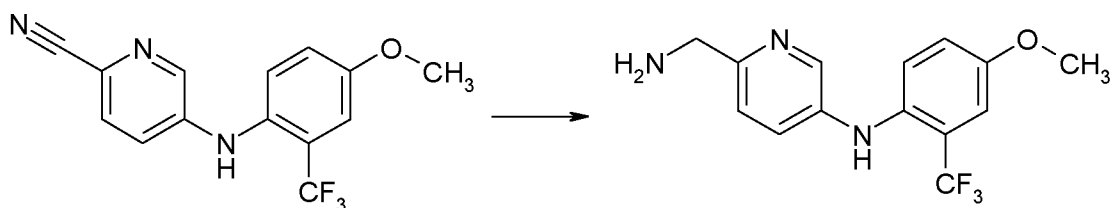
$C_{14}H_{10}F_3N_3O$ (293.2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 294$

$[M-H]^- = 292$

^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 3.87$ (s, 3H); 6.88 (dd, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.47 (d, 1H); (7.67 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.62 (s, 1H) ppm.

5b) (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Analog zu Beispiel 4b) wurde 5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril (1.71 mMol) in einer 7N-Lösung von Ammoniak in Methanol (30 mL) unter Zusatz von Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

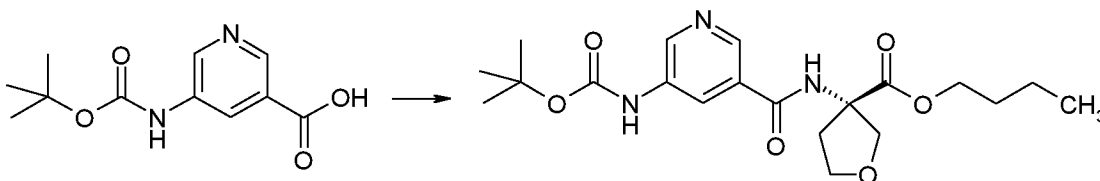
$C_{14}H_{14}F_3N_3O$ (297.3)

Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1):

$R_f = 0.11$

5c) (S)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester

- 52 -



Eine Suspension von 5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonsäure (2.5 mMol) in 20 mL Tetrahydrofuran wurde mit *N,N*-Carbodiimidazol (2.75 mMol) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von (*S*)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (2.5 mMol) in 4 mL Tetrahydrofuran hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht weiter gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan mit 1-25% Ethanol).

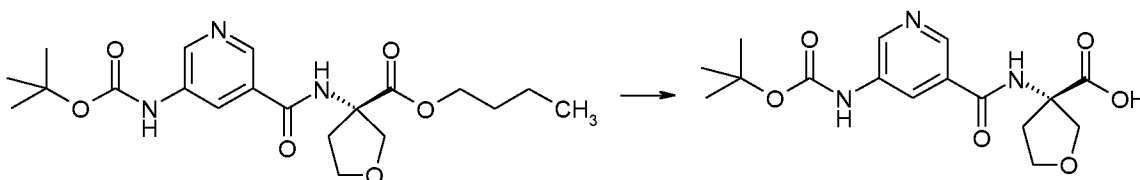
Ausbeute: 31% der Theorie

10 $C_{20}H_{29}N_3O_6$ (407.5)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 408$

$[M-H]^- = 406$

15 5d) (*S*)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



Eine Lösung von (*S*)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-*n*-butylester (29.7 mMol) in 150 mL Methanol wurde mit 60 mL 1N Natronlauge versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Methanol abdestilliert, die Lösung dann mit 50 mL *tert*-Butylmethylether gewaschen und anschließend mit 4N Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Das daraufhin ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

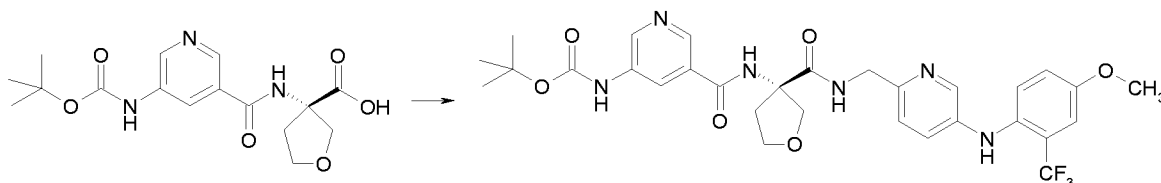
Ausbeute: 94% der Theorie

25 $C_{16}H_{21}N_3O_6$ (351.4)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 352$

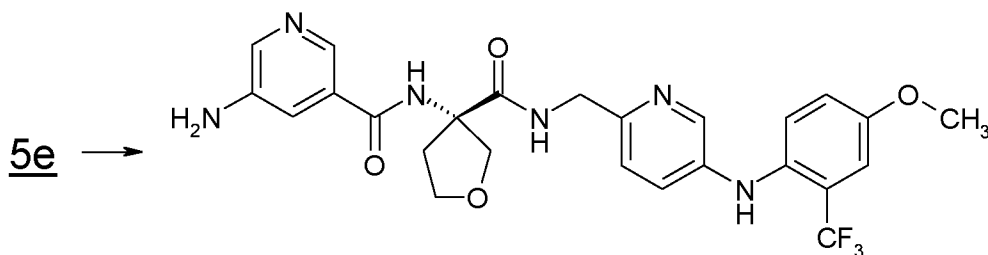
$[M-H]^- = 350$

- 5e) (S)-[5-(3-[[5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester



- 5 Analog zu Beispiel 1e) wurde (S)-3-[(5-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (Produkt aus Beispiel 5d, 1.7 mMol) mit (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin (Produkt aus Beispiel 5b, 1.7 mMol) umgesetzt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan mit 0-10% Methanol).
- 10 Ausbeute: 69% der Theorie
 $C_{30}H_{33}F_3N_6O_6$ (630.6)
 Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1):
 $R_f = 0.46$

- 15 5f) (S)-5-Amino-*N*-(3-[[5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

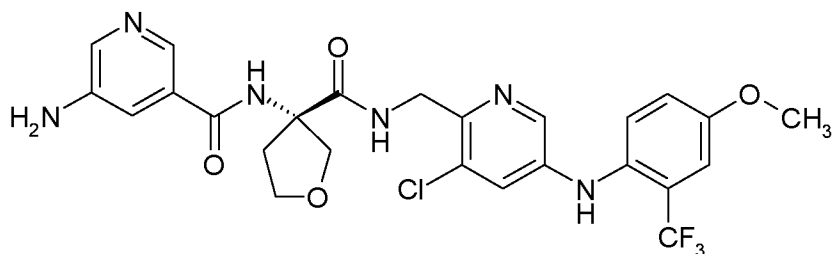


- (S)-[5-(3-[[5-(4-Methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-ylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Produkt aus Beispiel 5e, 1.2 mMol) wurde mit einer 4N HCl-Lösung in Dioxan (20 mL) zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit ca. 20 mL Diethylether verrieben und abgesaugt.
- Ausbeute: 82% der Theorie
 $C_{25}H_{25}F_3N_6O_4$ (530.5)
- 25 Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 531$
 $[M-H]^- = 529$

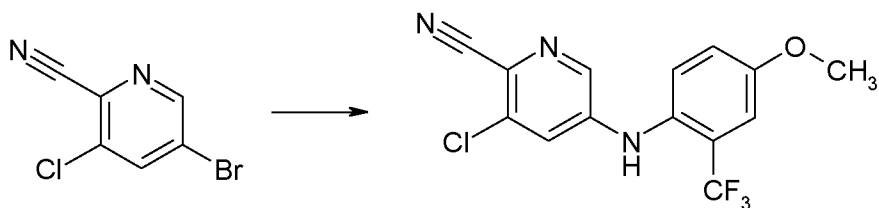
HPLC: $R_t = 1.014$ min (Methode 3)

Beispiel 6

- 5 (S)-5-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



- 10 6a) 3-Chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril



- 5-Brom-3-chlor-pyridin-2-carbonitril (2.3 mMol) wurde analog zu Beispiel 1a) mit 4-Methoxy-2-trifluoranilin (2.3 mMol) umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Petrolether mit 15 bis 30% Essigsäureethylester) erhielt man das Produkt in einer Ausbeute von 27% der Theorie.

$C_{14}H_9ClF_3N_3O$ (327.7)

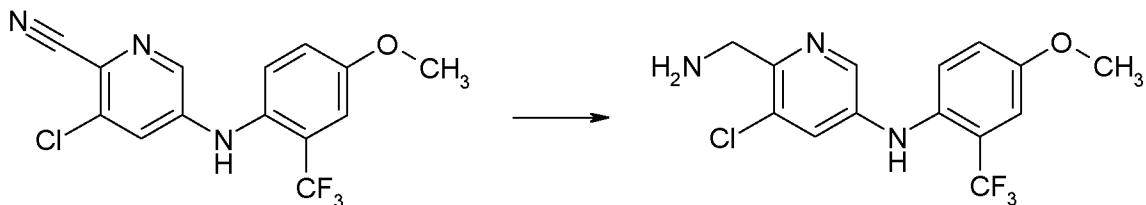
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 328$

$[M-H]^- = 326$

HPLC: $R_t = 1.558$ min (Methode 2)

20

- 6b) (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Eine Lösung von 3-Chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril (0.64 mMol) in 10 mL Ethanol und 0.1mL Salzsäure (37%) wurde mit 30 mg Pd/Kohle (10%) versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das so erhaltene Produkt wurde ohne

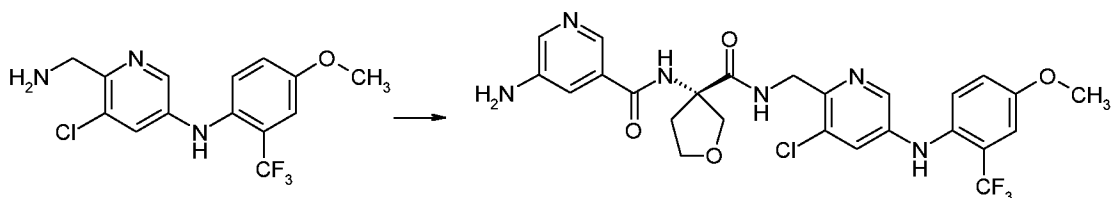
5 Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3O$ (331.7)

HPLC: $R_t = 1.167$ min (Methode 2)

10 6c) (S)-5-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(4-methoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



Analog zu Beispiel 1e) wurde (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-amin (1.3 mMol) mit (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure (Produkt aus Beispiel 2b, 1.3 mMol) umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 mit 3-8% Ammoniak) wurde das Produkt in einer Ausbeute von 13% der Theorie erhalten.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_4$ (564.9)

^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 2.27$ - 2.46 (m, 2H); 3.78 - 3.88 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.94 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.24 - 4.38 (m, 2H); 5.49 (m 2H); 6.97 (d, 1H); 7.27-7.31(m, 3H); 7.35-7.41 (m, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.95 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.80 (s, 1H) ppm.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Darreichungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, ohne jedoch den Umfang der vorliegenden Erfindung darauf einzuschränken:

Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	75.0 mg
	Mannitol	500 mg
5	Wasser für Injektionszwecke ad	10.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

10

Beispiel II

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

15 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Milchzucker	98.0 mg
	(3) Maisstärke	50.0 mg
20	(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	2.0 mg
		215.0 mg

Herstellung:

25 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

30 Beispiel III

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

- 57 -

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Milchzucker	136.0 mg
	(3) Maisstärke	80.0 mg
5	(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	4.0 mg
		600.0 mg

Herstellung:

- 10 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

15 Beispiel IV

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

20	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2.0 mg
25		160.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
- 30 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel V

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
		430.0 mg

10

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln

15 Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel VI

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

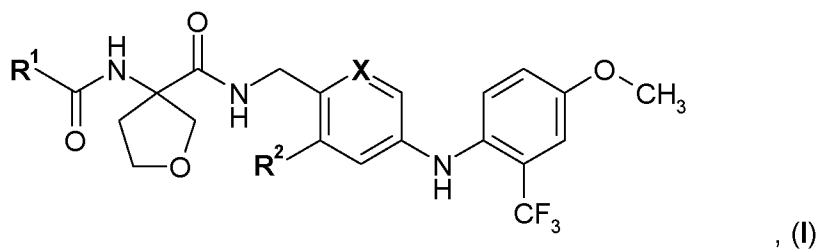
20

1 Zäpfchen enthält:

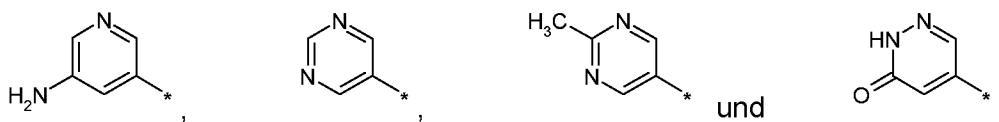
	Wirkstoff	100.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
25	Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
		2000.0 mg

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



R^1 eine Gruppe ausgewählt aus

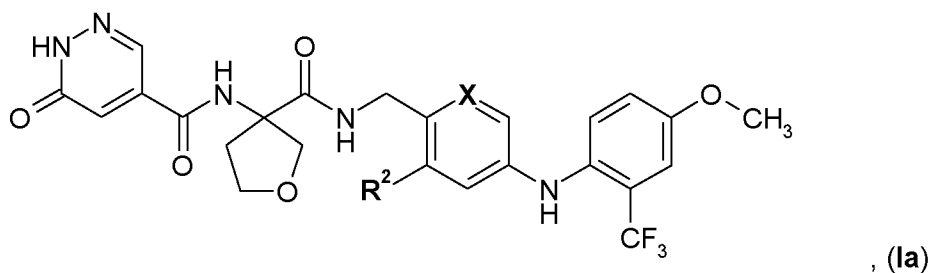


R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



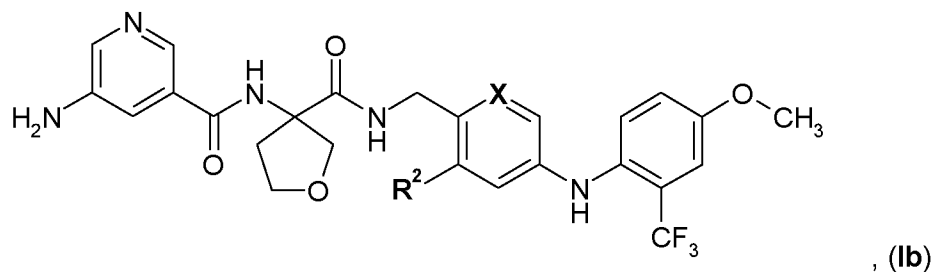
in der

R^2 H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**



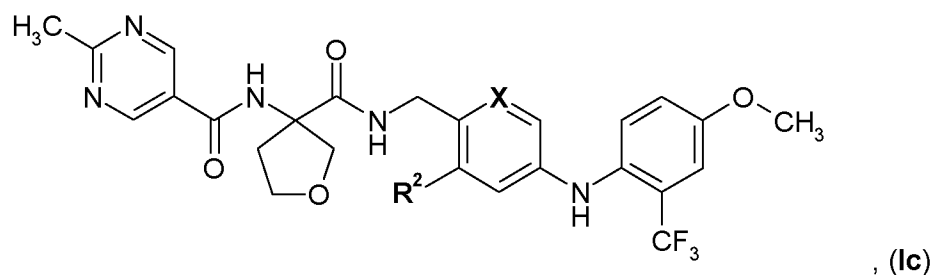
in der

R² H, Cl oder F und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel **1c**



- 61 -

in der

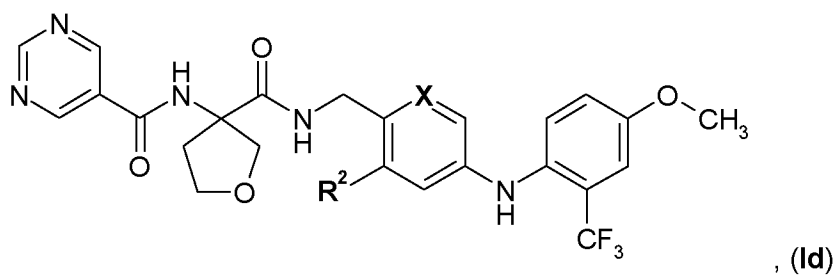
R^2 H, Cl oder F und

5 **X** CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

10

5. Verbindungen der allgemeinen Formel **Id**



15

in der

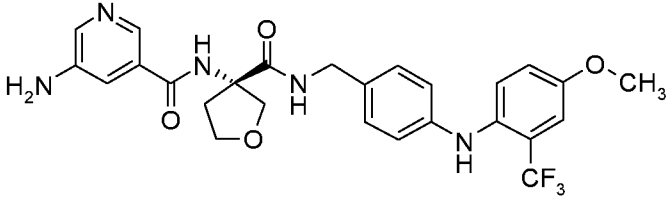
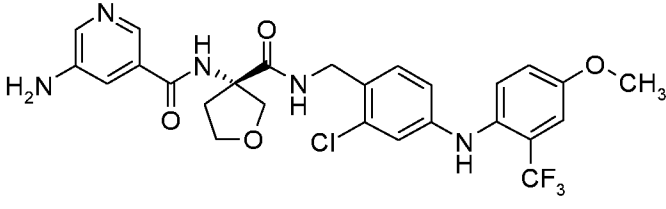
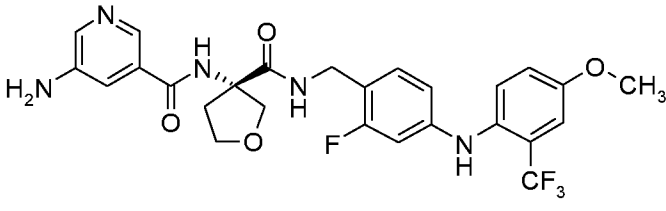
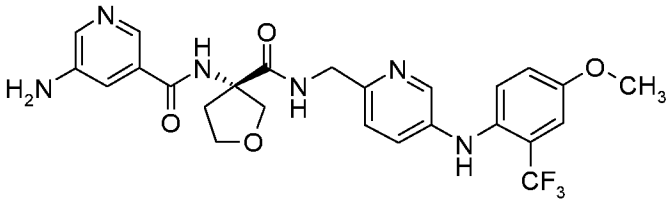
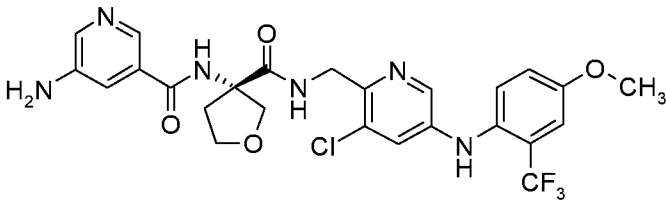
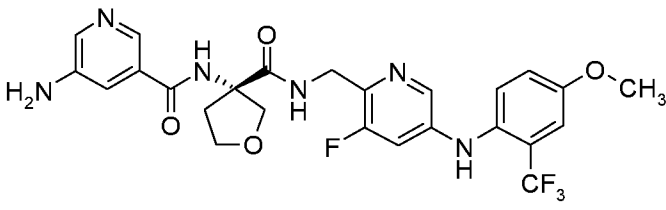
R^2 H, Cl oder F und

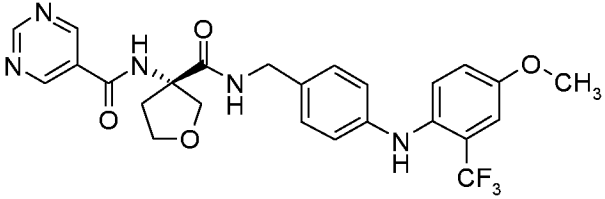
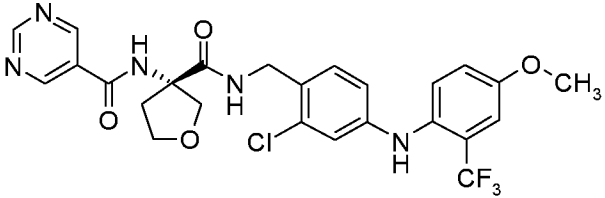
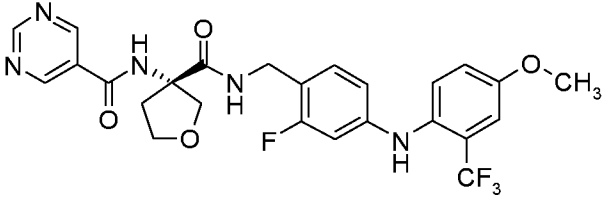
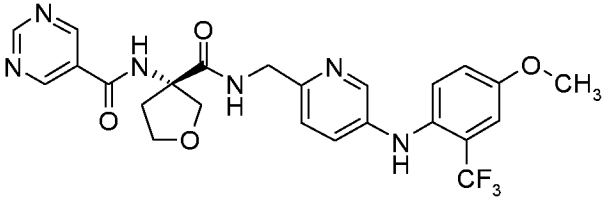
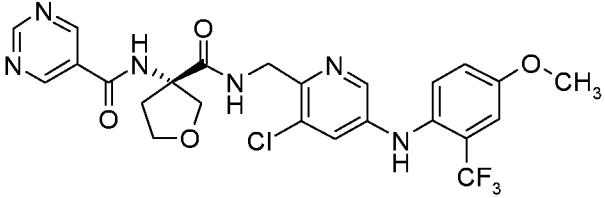
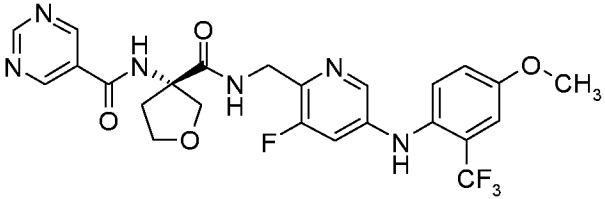
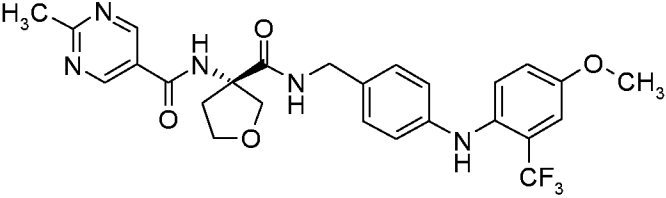
20 **X** CH oder N bedeuten,

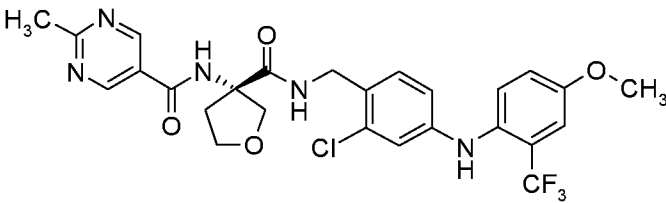
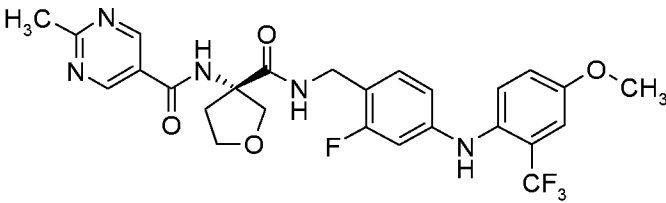
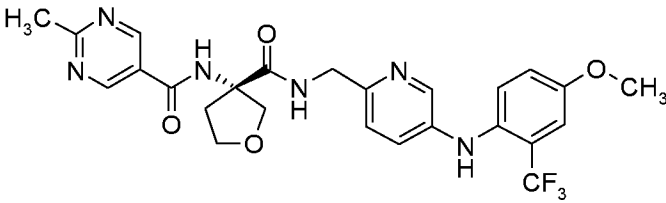
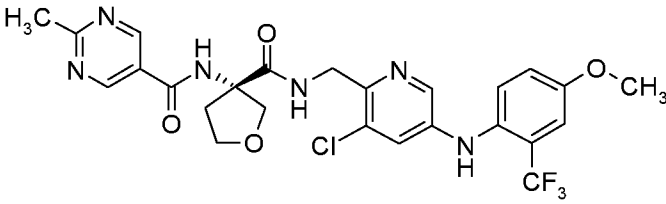
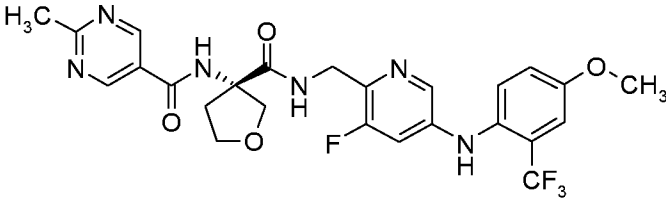
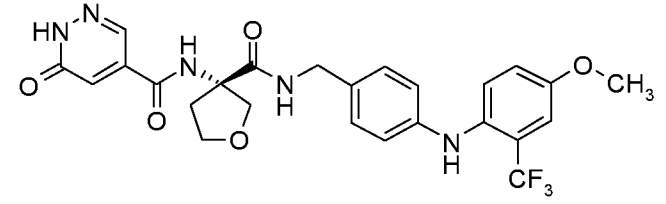
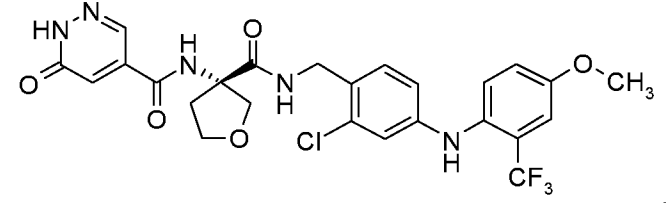
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

25

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	

Nr.	Struktur
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	

Nr.	Struktur
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

Nr.	Struktur
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche
10 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben
gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, oder 7 zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen / Schmerzrezeptor-
5 vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen und Kopfschmerz-Erkrankungen.
11. Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Osteoarthritis.
- 10 12. Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Asthma oder chronischer Bronchitis oder COPD.
- 15 13. Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 zur Behandlung von allergischen und nicht-allergischen Dermatitiden, atopische Dermatitis, Psoriasis, Verbrennungen, Sonnenbrand, bakteriellen Entzündungen, Irritationen und Entzündungen ausgelöst durch Chemikalien oder Naturstoffe (Pflanzen, Insekten, Insektenstiche), und Juckreiz.
- 20 14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.