

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

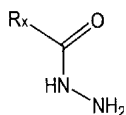
(21) Anmeldenummer: A 122/2010 (51) Int. Cl. : **A61K 31/4409** (2006.01)
(22) Anmeldetag: 29.01.2010 **A61K 31/15** (2006.01)
(43) Veröffentlicht am: 15.06.2011 **A61P 11/06** (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2008/121670A1
WO 2000/073280A1
WO 2009/145360A1
WO 2004/080377A2
US 2003/0225102A1
WO 2002/006224A1
WO 2007/026215A1
WO 2005/123688A2
DE 102006005179A1
US 5571846A EP 323590A2
WO 2001/032156A2
WO 2005/085185A1 US 4082846A

(73) Patentanmelder:
PLANTA NATURSTOFFE VERTRIEBS-
GES.M.B.H.
A-1120 WIEN (AT)

(54) **VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON ASTHMA BRONCHIALE**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Hydrazid mit der allgemeinen Formel (I):

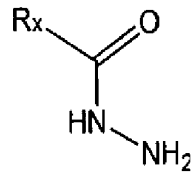


zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen, wobei Rx ein heterozyklischer oder aromatischer Rest ist.



Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Hydrazid mit der allgemeinen Formel (I):



(I)

zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen, wobei R_x ein heterozyklischer oder aromatischer Rest ist.



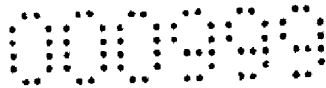
Die gegenständliche Erfindung betrifft Verbindungen zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, die in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen.

Humane Enzyme der Klasse der Peroxidasen sind Teil der unspezifischen Immunabwehr. Sie werden bei der Abwehr von pathogenen Mikroorganismen in hohen Konzentrationen freigesetzt und katalysieren diverse Oxidationsreaktionen von Biomolekülen, wodurch Eindringlinge wie Bakterien und Viren inaktiviert werden. Oftmals kommt es dabei aber durch eine Überproduktion dieser Proteine auch zu oxidativen Schädigungen körpereigener Gewebe und Entzündungen sind die Folge.

Diese Enzyme werden daher mit vielen Krankheiten in Zusammenhang gebracht, die in unserem Kulturkreis eine bedeutende Rolle spielen. Das sind sogenannte „autoenzyminduzierte“ Erkrankungen, wobei insbesondere die körpereigenen Proteine MPO (Myeloperoxidase) und EPO (Eosinophile Peroxidase; EC Nummer: 1.11.1.7) mit der Pathogenese vieler entzündlicher Krankheiten in Verbindung gebracht werden (siehe Tabelle 1). Zusätzlich enthält Milch Laktoperoxidase (LPO), welche antimikrobielle und antioxidative Eigenschaften aufweist.

Tabelle 1: Beispiele für „autoenzyminduzierte“ Erkrankungen, an deren Verlauf Peroxidasen durch Überproduktion beteiligt sind (siehe auch Davies, M.J. et al. Antioxidants & Redox Signaling 10 (2008) 1199 - 1234).

Krankheit	Enzym
Asthma (chronisch)	<u>EPO</u>
Raucherlunge (COPD)	MPO
Alzheimer	MPO
Multiple Sklerose (MS)	MPO, <u>EPO</u>
Artherosklerose	MPO
Cystische Fibrose	<u>EPO</u>
Colitis ulcerosis	<u>EPO</u>
Mastidien (vet. Med.)	LPO
Krebs (nach Infektionen)	<u>EPO</u>



Bluthochdruck (NO-Signal)

EPO

Deshalb ist es von Vorteil gegen MPO und EPO, die prominentesten und aggressivsten Vertreter dieser Enzymklasse, spezifische Hemmstoffe (Inhibitoren) zu entwickeln, die in der Folge als Basis für neue Medikamente und Therapien für inflammatorische Erkrankungen dienen.

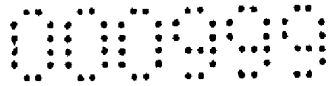
Die EPO gilt als Hauptursache für viele Erkrankungen, insbesondere den chronischen Verlauf von Asthma bronchiale. Durch einen gut verträglichen Inhibitor könnte erstmals ein echter Heilungsansatz für chronisches Asthma bronchiale zur Verfügung. Ähnliches gilt für Multiple Sklerose, Colitis ulcerosa, Cystische Fibrose und andere inflammatorische Prozessen, bei welchen EPO als Hauptverursacher beteiligt ist. Diese schwerwiegenden und in der westlichen Welt stark zunehmenden Erkrankungen zeigen meist einen chronischen Verlauf und konnten bisher nur mit sehr geringem Erfolg therapiert werden.

Das körpereigene Protein Eosinophile Peroxidase (EPO) wird ausgeschüttet sobald Eosinophile Blutkörperchen (weißen Blutzellen d.h. Leukozyten) stimuliert werden (z.B. beim Eindringen von pathogenen Substanzen oder Parasiten d.h. Infektionen). Gleichzeitig kommt es am membrangebundenen NADHP-Oxidase-Komplex zu einer erhöhten Aufnahme von Sauerstoff ins Phagosom („Respiratory Burst“), wodurch eine Reihe reaktiver Sauerstoffspezies (vor allem Superoxid) freigesetzt werden. Diese werden in der Folge zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) dismutiert und durch Eosinophile Peroxidase zu Wasser reduziert (Mitra, SN. et al. Redox Report 5 (2000) 215-224).

Durch dieses EPO/ H_2O_2 -System kommt einerseits die physiologische Rolle des Enzyms zum Tragen (Abwehr von Pathogenen), andererseits verursacht es unspezifische und spezifische Zellschädigungen.

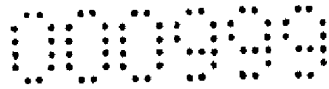
Zu den unspezifischen Gewebeschädigungen gehören die Zerstörung von Zellen/Zellwänden, da EPO aufgrund der sehr hohen positiven Ladung ($pI > 11$) imstande ist, die Lipidmembran von Zellen zu durchdringen. EPO zerstört daher auf dem Weg zu den Zielorten der Infektion Zellen sowie Gewebe und ruft dadurch Entzündungen hervor.

Außerdem tragen Eosinophile Zellen zur Pathogenese von Al-



lergen-gesteuerten Erkrankungen bei wie Asthma bronchiale. Von Asthma bronchiale spricht man bei Entzündung bzw. erhöhter Empfindlichkeit der Schleimhäute der Bronchien, die zur Verengung der Atemwege führt. Diesem Krankheitsbild liegt die Stimulation bestimmter Abwehrzellen sogenannter Mastzellen über Zytokine wie Interleukin 5 (IL 5) zugrunde. Im Fall von Asthma werden Mastzellen und Eosinophile Granulozyten im Bronchialbereich ange lockt. Diese Zellen setzen Substanzen (vor allem Histamin) frei, die unter anderem die Atemwegsmuskulatur zusammenziehen und die Schleimproduktion in den Lungen anregen. Diese Reaktion findet meist sehr schnell statt, innerhalb von 15 bis 30 Minuten nach Kontakt mit dem auslösenden Stoff/oder Stress. Später (innerhalb von zwei bis vier Stunden) wandern dann Entzündungszellen (Eosinophile Granulozyten) in die Wände der Bronchien ein und lösen dort die chronische Verlaufsform (Entzündung) aus. Werden diese Zellen stimuliert, setzen sie cytotoxische Proteine frei, die viele der pathologischen Charakteristika von Asthma fördern: die Denaturierung des Lungen-Epithels, die Zerstörung der Epithel-Morphologie, erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität und Ödeme. Bei der Entstehung einer chronischen Entzündung werden aber ebenso Moleküle freigesetzt, die in das „Remodelling“ (Wiederherstellung) von Gewebe involviert sind. Dadurch wird zerstörtes Gewebe wieder nachgebildet und die Einlagerung von „unelastischem“ Bindegewebe verhindert.

Spezifische Zellschädigungen werden durch eine Reihe von aggressiven Oxidationsprodukten von EPO und diffusionsfähigen freien Radikalen hervorgerufen, die im enzymatischen Reaktionssystem EPO/H₂O₂ produziert werden. Aufgrund des außergewöhnlichen Redoxpotentials einer Enzymzwischenstufe (Compound I-Fe^V) ist EPO in der Lage, diverse kleine Moleküle zu oxidieren. Zu diesen physiologisch relevanten Enzymsubstraten gehören Nitrit (NO₂⁻), Bromid (Br⁻) sowie das Pseudohalogenid Thiocyanat (SCN⁻). Es entstehen in der Folge hochreaktive Substanzen wie Stickstoffdioxid-Radikale (NO₂[·]), hypobromige ([·]OBr) sowie hypothiocyanogene Säure ([·]OSCN) bzw. Cyanat ([·]OCN). Es ist weiters darauf hinzuweisen, dass die biologischen Konsequenzen des EPO/H₂O₂-Systems stark substratspezifisch sind. So ist die physiologisch Serumkonzentration von SCN⁻ wesentlich höher (bzw. kann diätetisch günstig beeinflusst werden) als jene von Br⁻ oder NO₂⁻. Damit aktiviert beispielsweise das Oxidationsprodukt [·]OSCN den Transkrip-



tionfaktor NF- κ B wesentlich stärker als NO_2^* und wirkt daher proinflammatorischer im MAP-Kinase-System (Wang, J. et al. Arch Biochem Biophys 445 (2006) 256-260). Diese hochaktiven Reaktionsprodukte fungieren nun einerseits als Teil der passiven Immunabwehr und greifen in den Körper eingedrungene große Parasiten an, wodurch sie der physiologische Rolle der EPO nachkommen.

Andererseits können diese Substanzen in nicht-enzymatischen Reaktionen große Biomoleküle (z.B. Lipide, Proteine, DNA, RNA) angreifen, wodurch diese in ihrer Struktur und/oder Funktionalität verändert werden. Es kommt zum Einbau von Brom- oder Nitrogruppen speziell an Hydroxy- und Aminogruppen (Bromo- und Nitrotyrosine, Bromohydrine, Bromoaldehyde, Bromonucleotide, Lipidperoxide). So konnten beispielsweise im Sputum von Asthmapatienten 3-Bromotyrosine (Biomarker) nachgewiesen werden (Aldridge, CJ. et al. Free Radical Biology & Medicine 33 (2002) 6, 847-856).

In anderen Fällen konnte eine signifikante Übereinstimmung von chronischen Infektionen/Entzündungen und der Pathogenese von Krebs nachgewiesen werden, welche auf oxidative Schäden an der DNA zurückgeführt werden kann (z.B. *Schistosoma haematobium* und Blasenkrebs, oder *Opisthorcis vicerrini* und Cholangiokarzinom (Gallengangkrebs) (Mitra, SN. et al. Redox Report 5 (2000) 215-224).

Weiters ist EPO an der Biochemie der vasoaktiven d.h. blutgefäßerweiternden Substanz Stickstoffmonoxid (NO) beteiligt, das eine wesentliche Rolle bei der der Angiogenese, der Regulation des Blutdrucks, der Erweiterung der Bronchien (z.B. bei Neugeborenen) sowie anderer physiologischer Phänomene spielt. Es wird vermutet, dass NO von Ferri-EPO reduziert, als NO^+ freigesetzt wird und mit Superoxid zu Peroxynitrit (ONOO^-) reagiert. Diese hochreaktive Verbindung (ein Marker für oxidativen Stress) greift wiederum Lipide und Proteine an, wodurch Nitrotyrosine und Lipidperoxide entstehen. Andererseits steht durch das Abfangen von NO dieses wichtige regulatorische zweiatomige Signalmolekül nicht mehr zur Verfügung, wodurch wichtige biologische Funktionen (z.B. als Botenstoff) nicht mehr oder nur zum Teil erfüllt werden können (Abu-Soud, HM. et al. Biochem 40 (2001) 11866-11875).

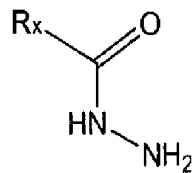
Treten derartige Symptome auf, ist nachgewiesen, dass die Plasma- beziehungsweise Gewebekonzentration an Eosinophiler Pe-



roxidase beziehungsweise deren „Fingerprint“ an Reaktionsprodukten (z.B. bromierte Lipide und Proteine) mit dem Grad der Erkrankung korreliert. Sowohl Eosinophile Blutzellen als auch Eosinophile Peroxidase sind in Blut, Sputum, bronchialem Gewebe und der Bronchoalveolar-Spülung von Asthmatikern zu finden und dienen der Medizin heute als direkter, quantifizierbarer Marker von Asthma sowie als indirekter Indikator einer Entzündung und das Ansprechen eines Patienten auf Asthma-Therapien.

Es ist somit eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung Verbindungen zur Verfügung zu stellen, welche in der Lage sind die Aktivität von Eosinophiler Peroxidase signifikant oder zur Gänze zu inhibieren.

Es hat sich überraschender Weise herausgestellt, dass bestimmte Hydrazide in der Lage sind die Aktivität von Eosinophiler Peroxidase zu inhibieren. Daher betrifft die vorliegende Erfindung Hydrazide mit der allgemeinen Formel (I):



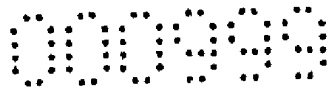
(I)

zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen.

Erfindungsgemäß ist R_x eine heterozyklische Verbindung (heterozyklischer Rest) wie Pyridin, Indol, Pyrazol oder Pyrimidin oder eine aromatische Verbindung (aromatischer Rest) wie Naphthol, Benzol oder Phenylaminoethan .

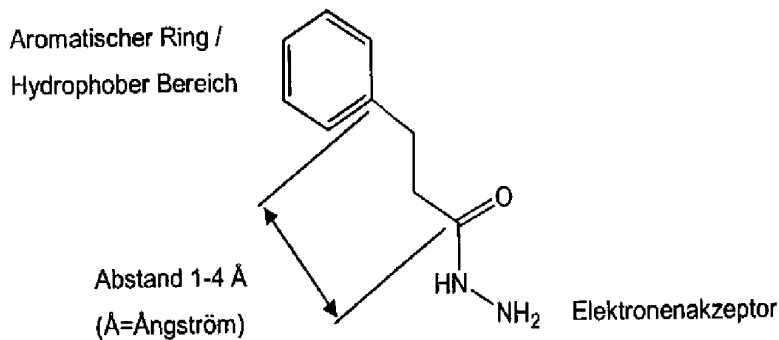
Wesentlich für die inhibitorische Aktivität dieser Verbindungen ist die freie terminale Aminogruppe, die als Elektroneakzeptor fungiert.

Darüber hinaus sind aber noch sterische und/oder elektrochemische Eigenschaften dieser Verbindung für die Bindung und/oder enzymatische Reaktion dieser Verbindungen mit EPO verantwortlich. Ein Pharmakophormodell hat gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Substanzen verschiedene Motive (z.B. Wasserstoffbrücken-



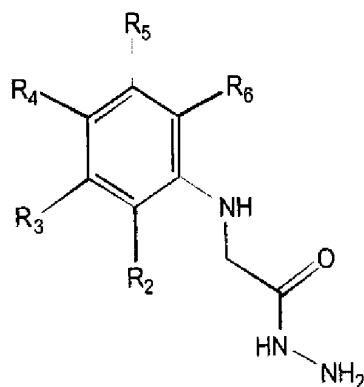
- 6 -

Donoren, Wasserstoffbrücken-Akzeptoren, aromatische Ringe/Bereiche, hydrophobe Bereiche) vorweisen müssen. Daraus ergibt sich folgende beispielhafte Struktur, die auch Bindungslängen und Domänen berücksichtigt (II):



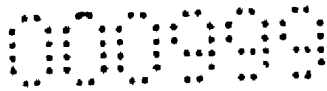
(II)

Die erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen, insbesondere die Phenyl-Amino-Ethan-Hydrazide (PAEH's), welche besonders bevorzugt sind, und deren Derivate entsprechen diesem Modell, wobei der Abstand zwischen Benzolring und Säurehydrazidgruppe in diesem Fall 2,65 Å beträgt (III):



(III)

Die Substituenten R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ sind unabhängig voneinander vorzugsweise H, F, Cl, Br, I oder eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe.



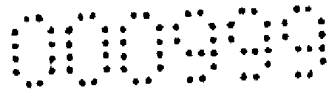
Eine zentrale Schlüsselrolle bei der Produktion der aggressiven, zellschädigenden Substanzen spielt - wie bereits eingangs diskutiert - die Eosinophile Peroxidase, EPO. Um diese Prozesse, insbesondere inflammatorischen Prozesse, bei denen die EPO beteiligt ist, können durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen inhibiert werden, so dass Erkrankungen, die in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen, behandelt werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind selektiv für Eosinophile Peroxidase (Vorkommen in weißen Blutzellen) und die homologe Laktoperoxidase (Vorkommen: in Muttermilch und im Speichel). Diese Verbindungen sind jedoch nicht in der Lage Myeloperoxidase, insbesondere humane Myeloperoxidase, im gleichen Ausmaß zu inhibieren, was den gezielten Einsatz dieser Verbindungen als spezifisches Medikament, selektiv gegen EPO, ermöglicht.

Auf Grund der starken inhibitorischen Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen ist es nämlich möglich, therapeutische Anwendungen mit sehr niedrigen Dosierungen zu entwickeln. Dabei können lokale oder systemische Konzentrationen von etwa 0,001 bis 10 μM ausreichend sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Fachwelt hinreichend bekannt und werden nach bekannten Verfahren hergestellt (siehe z.B. Finger, GC. et al. J Am Chem Soc 81 (1959) 94-101). Die meisten N-Arylglycine werden ebenso wie ihre Ester, Hydrazide und anderer Derivate zur biologischen Überprüfung ihres tuberkulostatischen Potentials hergestellt. p-Alkylaniline und p-Cyclohexylaniline werden mittels Beckmann Umlagerung von Oximen der korrespondierenden p-substituierten Acetophenone hergestellt. p-Alkoxyanilines werden über Alkylierung von p-Benzalaminophenol mit Alkyl-Halogeniden und NaOH in wässrigem Ethanol hergestellt mit nachfolgender Hydrolyse der Aldimine mit HCl. (Tien, NB. et al. Org Chem 23 (1958) 186-8).

Der Begriff „Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen“ bezieht sich auf Krankheiten und Krankheitszuständen, die auf eine erhöhte Aktivität der EPO in einem Individuum zurückzuführen sind (siehe z.B. Davies, MJ. et al. Antioxidants & Redox Signaling 10 (2008) 1199 - 1234; Wang, J. et al. Arch Biochem Biophys 445 (2006) 256-260; Mitra, SN. et al. Redox Report

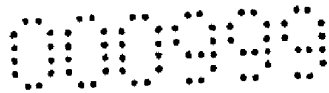


5 (2000) 215-224). Derartige Erkrankungen sind dem Fachmann durchaus bekannt, wie dies auch eingangs diskutiert ist. Der Zusammenhang zwischen der EPO-Aktivität und Krankheiten, die Folge der EPO-Aktivität sind, ist ebenfalls in der Fachwelt hinreichend bekannt. Beispielsweise konnten im Sputum von Patienten, die an Asthma bronchiale leiden, 3-Bromotyrosine (Biomarker) mittels GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektroskopie) nachgewiesen werden, die durch Modifikation von Proteinen mittels $\cdot\text{OBr}$, einem EPO-Oxidationsprodukt, entstanden sind (Aldridge, C.J. et al. Free Radical Biology & Medicine 33 (2002) 847-856).

Thiocyanogene Säure ($\cdot\text{OSCN}$) bzw. $\text{NO}_2\cdot$, Reaktionsprodukte der EPO, aktivieren den Transkriptionsfaktor NF- κB und wirken daher im MAP-Kinase-System pro-inflammatorisch. Transgene Mäuse (EPO-knock-out) zeigten wesentlich geringere Schädigungen durch Colitis ulcerosa. Das gilt auch für andere chronische Entzündungen wie Morbus Crohn oder Cystische Fibrose (Wang, J. et al. Arch Biochem Biophys 445 (2006) 256-260).

Auch Tumorerkrankungen können Folge einer erhöhten EPO-Aktivität sein, da diese zur oxidativen Schädigung der DNA führt, die durch reaktive Sauerstoffspezies (z.B. Bromonucleotide, Singulett-Sauerstoff) nach Infektionen hervorgerufen wird (z.B. *Schistosoma haematobium* und Blasenkrebs, oder *Opisthorcis vicerrini* und Cholangiokarzinom (Gallengangkrebs) (Mitra et al. Redox Report 5 (2000) 215-224). Eine alternative Bezeichnung für „Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen“ sind Erkrankungen, die auf eine erhöhte Aktivität der EPO im Körper beruhen, wobei die erhöhte Aktivität sich auf ein Durchschnittsindividuum bezieht, welcher keine Erkrankungen aufweist, die eine Folge erhöhter EPO-Aktivität darstellt.

Durch Migration von EPO bzw. reaktive Oxidationsprodukte ($\cdot\text{OBr}$ bzw. $\text{NO}_2\cdot$) werden Lipiddoppelschichten sowie Membranproteine Zellwände modifiziert (Bromo- und Nitrotyrosine, Lipid-Peroxide), desintegriert und letztendlich zerstört (Wang, J. et al. Arch Biochem Biophys 445 (2006) 256-260). Dies führt zu Gewebsschädigungen und Nekrosen. Durch den Einsatz der selektiven Inhibitoren wird die gewebsszerstörende Wirkungen der EPO verhindert und gleichzeitig aber die gewebsbildenden Funktionen der Eosinophile Granulozyten aufrechterhalten. Somit kann z.B. der bislang irreversible und chronische Verlauf von Asthma bronchia-



le (EPO-Inhibitor) gestoppt werden und sogar ein Heilungsansatz durch diese neue Arzneimittelgruppe gegeben sein.

Die erfindungsgemäßen Derivate umfassen u.a. pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, unter denen erfindungsgemäß solche Salze zu verstehen sind, die ausgewählt sind aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure, wobei die Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, und Essigsäure besonders bevorzugt sind.

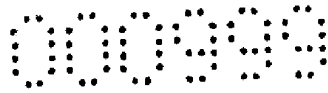
Es hat sich gezeigt, dass die freie Aminogruppe des Hydrazid-Restes der Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) für dessen Wirkung als EPO Inhibitor entscheidend ist. D.h. die erfindungsgemäßen Verbindungen müssen am Wirkort die freie Aminogruppe aufweisen. Es ist jedoch möglich, um die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhöhen die Aminogruppe mit einer Schutzgruppe zu versehen, die gegebenenfalls am Wirkort entfernt wird (Prodrug-Konzept).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die C₁ bis C₅ Alkylgruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und CH₂CH₃.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R₂ F oder H, R₃ Cl, Br oder H, R₄ Cl, F, CH₃ oder H, R₅ und R₆ H.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Hydrazid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 2,4-di-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Chloro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 3-Chloro-4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 3-Bromo-4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Methyl-Phenylaminoethan-Hydrazid, Phenylaminoethan-Hydrazid und Pyridin-4-carbohydrazid.

Mit den erfindungsgemäßen Verbindungen können insbesondere inflammatorische Erkrankungen behandelt werden, deren Ursache in einer überhöhten EPO-Aktivität zu finden ist. Die Eosinophilen Granulozyten und die EPO sind Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr. Besonders bei inflammatorischen Prozessen kommt es zu Anhäufungen dieser weißen Blutkörperchen, die auch chronische Entzündungen hervorrufen können. Die inflammatorische Erkrankung



ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asthma bronchiale, Multiple Sklerose, cystische Fibrose, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Rhinitis, Dermatosen, vorzugsweise Herpes Gastotoinis, Hand-Schüller-Christian-Syndrom (ASCD), Herz-Kreislaufkrankungen, vorzugsweise Endokarditis und Bluthochdruck aufgrund von Entzündungsprozessen der Gefäßwände.

In verschiedenen entzündeten Organen und Geweben sowie daraus gewonnenen Sekreten konnte EPO und/oder deren Reaktionsprodukte (z.B. nitrierte, bromierte Lipide, Proteine, DNA) nachgewiesen werden. Das belegt einerseits die passive Immunantwort durch EPO im Rahmen der Phagozytose, andererseits zeigt sich auch massiv die gewebserstörende Wirkung der EPO und deren Reaktionsprodukten. Beispielsweise wurden im Sputum von Asthmapatienten EPO radioimmunologisch nachgewiesen werden sowie 3-Bromotyrosin mittels Gaschromatographie-Massenspektroskopie (GC-MS) (Aldridge et al. Free Radical Biology & Medicine 33 (2002) 847-856).

In einem Tiermodell (Ratte) wurde gezeigt, dass EPO in Gegenwart von Bromid eine Ursache von Endokarditis ist. (Slungaard, A. et al. J Exp Med. 173 (1991) 117-26). Endokarditis ist eine Entzündung der Herzinnenhaut, die die Herzhöhlen und den herznahen Anteil der Arterien und Venen auskleidet und auch die Struktur der Herzklappensegel bildet. Grundsätzlich kann jeder Mensch an einer Endokarditis erkranken, und unbehandelt ist der Krankheitsverlauf meist tödlich. Antibiotika können zur Behandlung von Endokarditis eingesetzt werden.

Weiters ist Colitis ulcerosa eine von EPO verursachte Erkrankung. Wang et al. hat beobachtet, dass EPO-freie Mäuse (EPO knockout mouse line) im Vergleich zum Wildtyp kaum an Colitis ulcerosa erkranken. Auch bei Morbus Crohn handelt es sich um chronisch entzündliche Erkrankung des Darmbereiches, die mit der unspezifischen Immunabwehr und EPO in Verbindung steht. (Wang, J. et al. Arch Biochem Biophys 445 (2006) 256-260).

Auch bei allergischen Erkrankungen wie Rhinitis (Nasenschleimhautentzündung) ist EPO entscheidend beteiligt (Hrdlickova, B. et al. Int Arch Allergy Immunol. 150 (2009) 184-91).

Weiters ist EPO an der Entstehung von Hauterkrankungen (Dermatosen) beteiligt wie Herpes Gastotoinis, einer im Rahmen der Schwangerschaft entstehende, blasenbildende Autoimmunerkrankung. Eosinophile Dermatosen treten häufig auch bei anderen Säugetie-



ren auf (Hunden, Katzen) (Scheman, AJ. et al. Arch Dermatol. 125 (1989) 1079-83).

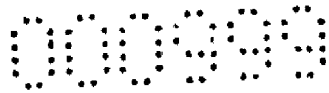
Das Hodgkin-Lymphom (Synonym: Morbus Hodgkin oder Lymphogranulomatose, engl. Hodgkin's disease, abgekürzt HD) ist ein bösartiger Tumor des Lymphsystems. Bei Untersuchungen mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern gegen EPO direkt am Ort des Tumors hat sich gezeigt, dass EPO an der Apoptose beteiligt ist. (Samoszuk, MK. et al. J Nucl Med. 34 (1993) 1246-53).

Das Hand-Schüller-Christian-Syndrom (HSCD) befällt meist 2-5-jährige Kinder, Jugendliche und Erwachsene mittleren Alters. Diese Form macht etwa 15-40 % der Langerhans-Zell-Histiozytosen aus. Bei etwa 30 % der betroffenen Menschen kommt es zum systemischen Befall mit Einbeziehung von Leber, Milz, Lungen, Haut und Lymphknoten. Die klassische Hand-Schüller-Christian-Trias mit Knochenläsionen, Exophthalmus und Diabetes insipidus tritt eher selten auf. Bei systemischem Befall multipler Organe besteht eine schlechte Prognose und die Notwendigkeit einer aggressiven Chemotherapie und evtl. einer Stammzelltransplantation. Ansonsten kann sich die Erkrankung von selbst zurückbilden, falls nötig unter einer Chemotherapie. Bei Studien wurde eine massive Ausschüttung von EPO festgestellt. Letztlich ist EPO die Ursache für die massiven Gewebeschädigungen, die im Rahmen dieser Krankheit hervorgerufen werden (Zabucchi, G. et al. J Pathol. 163 (1991) 225-31).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (PAEH's) können auf unterschiedlicher Weise verabreicht werden. Je nach Erkrankung können die Verbindungen systemisch oder lokal verabreicht werden. Phenyl-Amino-Ethan-Hydrazid (PAEH) bzw. dessen Derivate sind daher vorzugsweise in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform formuliert.

Entsprechend der Verabreichungsart liegt Phenyl-Amino-Ethan-Hydrazid bzw. dessen Derivate vorzugsweise in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vor.

Je nach Darreichungsform umfasst die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung neben Phenyl-Amino-Ethan-Hydrazid oder dessen Derivate Hilfsstoffe, wie z.B. Sprengmittel und Stabilisatoren, Trägerstoffe und Verdünnungsmittel.

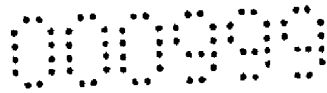


Beispiele für übliche Hilfsstoffe, Trägerstoffe und Verdünnungsmittel sind Gelatine, natürliche Zucker (wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (z.B. Maisstärke) sowie Stärkederivate, Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Gummi arabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (z.B. kolloidale), Lävulose, Traganth, Natriumchlorid, Stearate, Magnesium- und Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (z.B. Stearate), Polyethylenglycol mit einem mittlerern Molekulargewicht zwischen 200 und 20.000, vorzugsweise zwischen 200 und 5.000, insbesondere zwischen 200 und 1000, oder deren Gemische und/oder Polymerisate aus Vinylpyrrolidon und/oder Mischpolymerisate aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat. Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglycol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit usw., die gegebenenfalls auch verethert sein können, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glyzerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykoether mit C₁ bis C₁₂ -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat, Gummi arabicum, Alginsäure, Stearate, Fette und ähnlich wirkende Stoffe. Bei Lösungen, wie z.B. Infusionen, können verschiedene Puffersysteme eingesetzt werden.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Phenyl-Amino-Ethan-Hydrazid oder ein Derivat davon wie hierin beschrieben zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischer Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit eosinophiler Peroxidase stehen.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung liegt vorzugsweise in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vor.

Ein noch weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase ste-



hen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen, durch Verabreichung einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch auf diese beschränkt zu sein.

BEISPIELE:

Beispiel 1:

Um zu testen inwieweit die erfindungsgemäßen Substanzen in der Lage sind EPO zu inhibieren, wurden die Substanzen auf ihr inhibitorisches Potential getestet. Dabei wurde der IC_{50} -Wert als vergleichbarer Parameter bestimmt. IC_{50} ist dabei jene Inhibitor-Konzentration, die benötigt wird, um ein Enzym, hier EPO, zu 50 % zu inhibieren. Diese Konzentration wird UV/vis-spektrophotometrisch bei 290 nm im Steady-state mit einem Monochlorodimedon-MCD-Assay bestimmt.

Bestimmung der inhibitorischen Wirkung

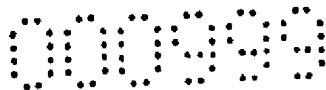
IC_{50} -Werte Bestimmung

Eosinophile Peroxidase bildet eine Vielzahl von unterschiedlichen Enzym-Intermediaten aus und ist in der Lage, eine große Anzahl von Redox-Reaktionen zu katalysieren. Die physiologische Rolle von EPO ist die Oxidation von Bromid bzw. Thiocyanat zu hypobromiger Säure bzw. Hypothiocyante (auch als Halogenierungszyklus bezeichnet). Und genau diese Reaktion gilt es auch zu inhibieren. In Gegenwart phenolischer Substanzen kann das Enzym aber auch den sogenannten Peroxidase-Zyklus durchlaufen.

Um die inhibierenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen zu bestimmen, wurden zwei Methoden verwendet. Dabei wurden die „Peroxidase-Aktivität“ und die Bromierungsaktivität untersucht.

Peroxidase-Aktivität

Durch direkte Bestimmung der Konzentration eines erfindungsgemäßen Inhibitors im Reaktionsansatz wurde ermittelt, ob dieser unter physiologischen Bedingungen durch das Enzym oxidiert wird. Die Menge an oxidierten Inhibitor wurde photometrisch mittels folgendem Assay ermittelt und in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt:



Ansatz:

100 mM Phosphatpuffer, pH 7.0

100 nM EPO

100 μ M HOOH

1 - 500 μ M Inhibitor

Bromierungs-Aktivität

Das Ausmaß der Inhibierung der physiologischen Bromid-Oxidation wurde photometrisch mit Monochlorodimedon bestimmt. Die Halogenierungsrate (Anfangssteigung der Kurve bei 290 nm) mit Inhibitor wurde in Relation zu einem Blindwert (ohne Inhibitor) gesetzt und daraus die Inaktivierungsrate [in %] ermittelt. Diese wurde in einem Diagramm (y-Achse) gegenüber der Inhibitor-konzentration (x-Achse) aufgetragen und aus dem hyperbolischen Fit der Kurve der IC_{50} -Wert für jeden Inhibitor ermittelt.

100 mM Phosphatpuffer, pH 7.0

100 μ M Monochlorodimedon

100 mM Bromid

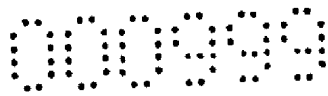
200 nM EPO

100 μ M HOOH

1 - 500 μ M Inhibitor

Phenyl-Amino-Ethanhydrazide

Bei der Untersuchung verschiedener Substanzgruppen, die auf Grund ihrer Struktur voraussichtlich in das katalytische Zentrum der EPO (und der homologen LPO) passen, und dort auch die Aktivität hemmen, hat sich herausgestellt, dass die Substanzgruppe der Phenyl-Amino-Ethanhydrazide (III) besonders aber deren Derivate und halogenierten Derivate davon sehr gute selektive Inhibitoren der EPO sind. Beispiele für entsprechende Derivate, vor allem aber halogenierte Derivate sind wie folgt zu nennen: Tabelle 2 zeigt an Hand mehrerer Beispiele die Selektivität der Phenyl-Amino-Ethanhydrazide für EPO (und auch für die homologe LPO) nicht aber für MPO:



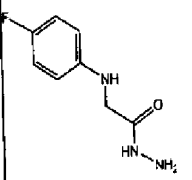
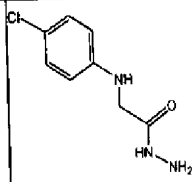
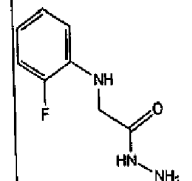
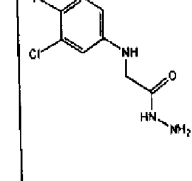
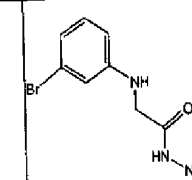
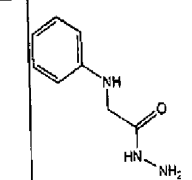
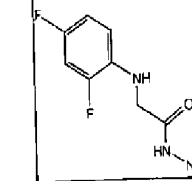
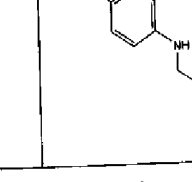
Phenyl-Amino-Ethan-Hydrasid (PAEH's)	Strukturformel	EPO+Br [µM]	LPO+Br [µM]	MPO+Br [µM]	MPO+Cl [µM]
(1) 4-Fluoro- Phenylaminoethan-Hydrasid		0,240	0,540	4,120	5,430
(2) 4-Chloro Phenylaminoethan-Hydrasid		0,024	0,030	1,200	1,970
(3) 2-Fluoro Phenylaminoethan-Hydrasid		0,009	0,100	1,900	8,800
(4) 4-Fluoro 3-Chloro Phenylaminoethan-Hydrasid		0,019	0,140	0,547	2,400
(5) 3-Bromo Phenylaminoethan-Hydrasid		0,017	0,040	1,600	3,700
(6) Nicht halogeniertes Phenylaminoethan-Hydrasid		2,290	4,967	84,56	46,04
(7) 2,4-di-Fluoro Phenylaminoethan-Hydrasid		0,034	0,322	2,040	6,550
(8) Nicht halogeniertes 4-Methyl Phenylaminoethanhydrazid		2,270	2,773	29,40	32,19

Tabelle 2: Beispiel für Phenyl-Amino-Ethanhydrazid Derivate und das inhibitorische Potential (IC₅₀: Konzentration, bei der 50 % der Enzymaktivität inhiert sind)

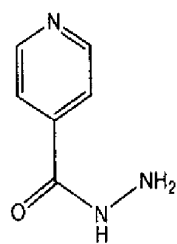
Die Verbindung (3) 2-Fluorophenyl-NH-Ethanhydrazid hat einen IC_{50} -Wert für EPO von $0,009 \mu\text{M}$ aber für MPO einen wesentlich höheren IC_{50} -Wert von $1,900$ bzw. $8,800 \mu\text{M}$. Das heißt, diese Substanz stellt für EPO einen sehr guten Inhibitor dar, nicht aber für MPO aus der gleichen Enzymfamilie der humanen Peroxidasen.

Weiters kann man aus Tabelle 2 entnehmen, dass halogenierte Phenyl-Amino-Ethanhydrazid Derivate stärker inhibieren, als nicht halogenierte.

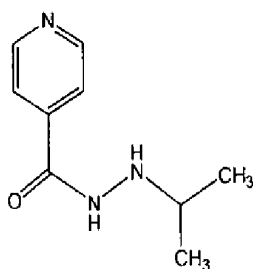
Verbindung (6) Phenyl-Amino-Ethanhydrazid zeigt einen IC_{50} von $2,290 \mu\text{M}$. Dieses Potential kann bereits bei guter Verträglichkeit als Inhibitor zur therapeutischen Anwendung führen. Jedoch zeigt Beispiel Nummer (3) 2-Fluorophenyl-NH-Ethanhydrazid mehr als das 200fache Potential mit einem IC_{50} von $0,009 \mu\text{M}$. Dadurch sind sehr geringe therapeutische Konzentrationen möglich, die dadurch auch eventuell auftretende unerwünschte Nebenwirkungen minimieren.

Beispiel 2:

In einer weiteren Testreihe wurde untersucht inwieweit weitere Substanzen mit der allgemeinen Formel (I) in der Lage sind die Aktivität von EPO zu inhibieren. Als Beispiel wurde Isoniazid (Pyridin-4-carbohydrazid) herangezogen, bei der R_x in der allgemeinen Formel (I) ein Pyridin-Rest darstellt. Die Versuche wurden wie in Beispiel 1 dargestellt durchgeführt.



Isoniazid



Isoproniazid

Es wurde festgestellt das Isoniazid einen IC_{50} -Wert von $6,04 \mu\text{M}$ aufweist.

Um zu den Einfluss der freien Aminogruppe am Hydrazid-Rest der allgemeinen Formel (I) auf die inhibitorischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen auf EPO zu untersuchen wurde ein Derivat von Isoniazid, nämlich N'-Isopropylisonicotinohydrazid (Iproniazid), untersucht. Dabei

000999

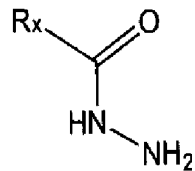
- 17 -

wurde überraschender Weise festgestellt, dass Iproniazid einen IC_{50} -Wert von über 500 μM aufweist.

Dies belegt, dass für die starke Inhibierung der EPO Aktivität neben anderen Eigenschaften (II) jedenfalls die freie Aminogruppe der Substanzen gemäß der allgemeinen Formel (I) maßgeblich ist. Am Beispiel der strukturverwandten Substanzen Isoniazid und Iproniazid konnte dies eindrucksvoll gezeigt werden. Die Derivatisierung der freien Aminogruppen führt zu einem Verlust der Hemmstärke.

Ansprüche:

1. Hydrazid mit der allgemeinen Formel (I):

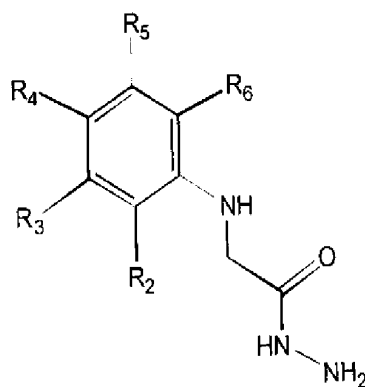


(I)

zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen, wobei Rx ein heterozyklischer oder aromatischer Rest ist.

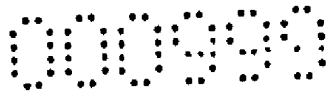
2. Hydrazid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der heterozyklische Rest ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridin, Indol, Pyrazol und Pyrimidin.

3. Hydrazid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der aromatische Rest ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Naphthol, Benzol und Phenylaminoethan, wobei das Hydrazid mit dem Phenylaminoethan-Rest die allgemeine Formel (III) aufweist



(III)

wobei R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I oder eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe sind.



4. Hydrazid gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die C₁ bis C₅ Alkylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und CH₂CH₃.

5. Hydrazid gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ F oder H, R₃ Cl, Br oder H, R₄, Cl, F, CH₃ oder H, R₅ und R₆ H ist.

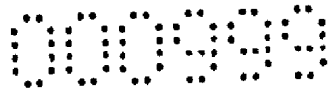
6. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 2,4-di-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Chloro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 3-Chloro-4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 3-Bromo-4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Methyl-Phenylaminoethan-Hydrazid, Phenylaminoethan-Hydrazid und Pyridin-4-carbohydrazid.

7. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die inflammatorische Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Asthma bronchiale, Multiple Sklerose, cystische Fibrose, Colitis ulcerose, Herz-Kreislaufkrankungen, vorzugsweise Endokarditis, Morbus Crohn, Rhinitis, Dermatosen, vorzugsweise Herpes Gastotoinis, Hand-Schüller-Christian-Syndrom (ASCD), Bluthochdruck aufgrund von Entzündungsprozessen der Gefäßwände.

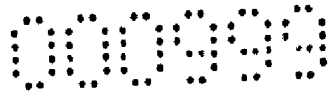
8. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform vorgesehen ist.

9. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vorliegt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend zumindest ein Hydrazid wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen.



11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die inflammatorische Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Asthma bronchiale, Multiple Sklerose, cystische Fibrose, Colitis ulcerose, Herz-Kreislaferkrankungen, vorzugsweise Endokarditis, Morbus Crohn, Rhinitis, Dermatosen, vorzugsweise Herpes Gastotoinis, Hand-Schüller-Christian-Syndrom (ASCD), Bluthochdruck aufgrund von Entzündungsprozessen der Gefäßwände.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform vorgesehen ist.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vorliegt.
14. Verwendung eines Hydrazids gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere inflammatorischen Erkrankungen, welche in Zusammenhang mit Eosinophiler Peroxidase stehen.
15. Verwendung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die inflammatorische Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Asthma bronchiale, Multiple Sklerose, cystische Fibrose, Colitis ulcerose, Herz-Kreislaferkrankungen, vorzugsweise Endokarditis, Morbus Crohn, Rhinitis, Dermatosen, vorzugsweise Herpes Gastotoinis, Hand-Schüller-Christian-Syndrom (ASCD), Bluthochdruck aufgrund von Entzündungsprozessen der Gefäßwände.
16. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid od in einer Menge von 0,01 - 2000 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht, noch mehr bevorzugt 0,1 bis 500 mg/kg Körpergewicht, verabreicht wird.

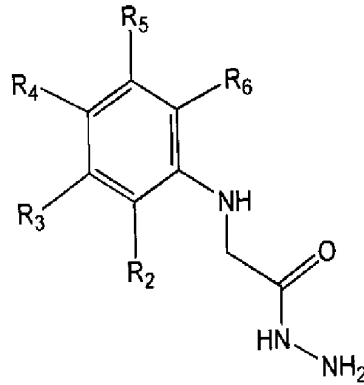


17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform vorgesehen ist.

18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vorliegt.

Ansprüche:

1. Hydrazid mit der allgemeinen Formel (III):



(III)

wobei R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I oder eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe sind, zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prävention von Asthma bronchiale.

2. Hydrazid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die C₁ bis C₅ Alkylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und CH₂CH₃.

3. Hydrazid gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ F oder H, R₃ Cl, Br oder H, R₄, Cl, F, CH₃ oder H, R₅ und R₆ H ist.

4. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 2,4-di-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 4-Chloro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 3-Chloro-4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid, 3-Bromo-4-Fluoro-Phenylaminoethan-Hydrazid und Phenylaminoethan-Hydrazid.

5. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform vorgesehen ist.

NACHGEREICHT

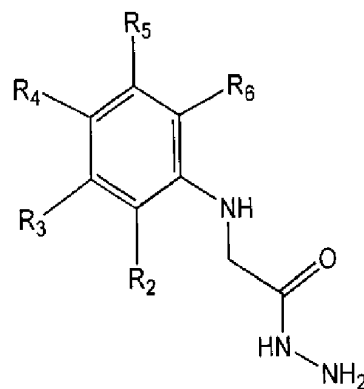
6. Hydrazid gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vorliegt.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend zumindest ein Hydrazid wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung von Asthma bronchiale.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform vorgesehen ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrazid in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vorliegt.

10. Verwendung eines Hydrazids mit der allgemeinen Formel (III):



(III)

wobei R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I oder eine C₁ bis C₅ Alkylgruppe sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Asthma bronchiale.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament in einer intravenösen, intrakavitären, oralen, intraperitonealen, inhalativen und topischen Darreichungsform vorgesehen ist.

NACHGEREICHT

000745

- 18 -

12. Verwendung gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament in Form einer Infusion, Tablette, Kapsel, Creme, Gel, Emulsion oder eines Pflasters vorliegt.

NACHGEREICHT