

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. September 2009 (24.09.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/115084 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2009/000369

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2009 (20.03.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 016 183.7 20. März 2008 (20.03.2008) DE
10 2008 021 699.2
25. April 2008 (25.04.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHEBO BIOTECH AG [DE/DE]; Netanya-
strasse 3, 35394 Giessen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHEEFERS, Hans
[DE/DE]; Krofdorfer Strasse 59, 35435 Wettenberg (DE).

(74) Anwälte: SEUSS, Thomas et al.; Jungblut & Seuss,
Max-Dohrn Str. 10, 10589 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: NOVEL PYRROLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE PYRROLOPYRIMIDIN-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel pyrrolopyrimidine derivatives that are suitable for the production of pharmaceutical compositions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Pyrrolopyrimidinderivate, die zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet sind.



WO 2009/115084 A2

Neue Pyrrolopyrimidin-Derivate und deren Verwendungen

Die Erfindung betrifft neue Pyrrolopyrimidin-Derivate, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend solche Verbindungen, Verwendungen solcher Verbindungen als
5 Wirksubstanz oder als Pro-Drug, sowie Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen (Wirksubstanzen und Pro-Drugs).

Die vorliegende Patentanmeldung nimmt folgende Prioritäten in Anspruch: DE 102008016183.7 (Anmeldetag: 20.3.2008) und
10 DE 102008021699.2 (Anmeldetag: 25.4.2008).

Aus der Literaturstelle EP 1810715 A2 ist der Einsatz von Pyrrolopyrimidin-Derivaten als Inhibitoren der EGF Rezeptor Tyrosin Kinase bekannt. Diese eignen sich u.a. für die Behandlung verschiedener Krankheiten, insbesondere
15 verschiedener Krebsarten.

Grundsätzlich besteht ein starker Bedarf nach neuen und verbesserten Wirksubstanzen, die in der Lage sind, die Proliferation von Krebszellen und somit das Wachstum neoplastischer Tumore zu hemmen sowie überschießende
20 Abwehrreaktionen des Körpers, wie z.B. septischer Schock, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßungen sowie akute und chronische Entzündungsreaktionen zu inhibieren, und zwar bei gleichzeitig lediglich geringfügiger bis keiner Zytotoxizität gegenüber intakten
25 Zellen. Zusätzlich soll das Wachstum von unizellulären Organismen sowie das Wachstum von neuen, krankhaften

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Gefäßen in der Netzhaut (Hemmung eines schleichenden Sehverlustes (AMD)) gehemmt werden.

Hierzu lehrt die Erfindung eine Verbindung gemäß Anspruch

1. Bevorzugte Ausführungsformen sind den Unteransprüchen
5 zum Anspruch 1 entnehmbar.

Die Alkylgruppen für die in den Ansprüchen beschriebenen Reste können geradkettig oder verzweigt sein und

beispielsweise für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-,
10 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe, sowie die Hexyl-, Heptyl-, Nonyl-, Decylgruppe und ihre beliebig verzweigten Derivate stehen. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt. Die genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein durch
15 1-5 Halogenatome. Für eine teilweise oder vollständig halogenierte, insbesondere fluorierte C₁-C₃-Alkylgruppe, kommen zum Beispiel die folgenden teilweise oder vollständig fluorierten folgenden Gruppen in Betracht: Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluorethyl,
20 1,1-Difluorethyl, 1,2-Difluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Tetrafluorethyl, Pentafluorethyl. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe, wobei die vollständig fluorierte Gruppe auch Perfluoralkylgruppe genannt wird.

25 Die Alkoxygruppen (= Oxyalkyl) können geradkettig oder verzweigt sein und beispielsweise für eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy-, 2-Methylbutoxy- oder 3-Methylbutoxygruppe stehen. C₁-C₅-

Alkoxygruppen sind bevorzugt. Eine Methoxy- oder Ethoxygruppe ist besonders bevorzugt.

Die Cycloalkylgruppe bedeutet eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, (C₁-C₅)-Alkylgruppen, (C₁-C₅)-
5 Alkoxygruppen, NR¹⁰R¹¹-Gruppen, COOR¹²-Gruppen, CHO, Cyano, substituierte gesättigte zyklische Gruppe mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen wie beispielsweise Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, Methylcyclobutyl, Cylopentyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl,
10 Methylcyclohexyl, Cycloheptyl, Methylcycloheptyl.

Unter einer (C₁-C₈)Alkyl(C₃-C₇)cycloalkylgruppe ist ein Cycloalkyl-Gruppe zu verstehen, die über eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₈)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

15 Unter einer (C₂-C₈)Alkenyl(C₃-C₇)cycloalkylgruppe ist ein Cycloalkyl-Gruppe zu verstehen, die über eine geradkettige oder verzweigte (C₂-C₈)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Die Heterocyclylgruppe ist nicht aromatisch und kann
20 beispielsweise Pyrrolidin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Piperidin sein. Auch Perhydrochinolin und Perhydroisochinolin gehören zu den mit umfaßten Heterocyclylgruppen.

Arylgruppen in Sinne der Erfindung sind aromatische oder
25 teilaromatische carbocyclische Gruppen mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, die einen Ring, wie z.B. Phenyl oder Phenylen oder mehrere kondensierte Ringe wie z.B. Naphthyl oder Anthranyl aufweisen. Beispielhaft seien Phenyl,

Naphthyl, Tetralinyl, Anthranyl, Indanyl, und Indenyl genannt.

Die Arylgruppen können an jeder geeigneten Stelle, die zu
5 einem stabilen Stereoisomeren führt, substituiert sein
durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy oder
Halogen.

Eine (C₁-C₈)Alkylarylgruppe ist eine Arylgruppe, wie sie
oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige
10 oder verzweigte (C₁-C₈)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem
verknüpft ist.

Eine (C₂-C₈)Alkenylarylgruppe ist eine Arylgruppe, wie sie
oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige
oder verzweigte (C₂-C₈)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem
15 verknüpft ist.

Eine (C₂-C₈)Alkynylarylgruppe ist eine Arylgruppe, wie sie
oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige
oder verzweigte (C₂-C₈)-Alkynyleinheit mit dem Ringsystem
verknüpft ist.

20 Monozyklische Heteroarylgruppen können beispielsweise
Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazin,
Azaindolizin, 2H- und 4H-Pyran, 2H- und 4H-Thiopyran,
Furan, Thiophen, 1H- und 4H-Pyrazol, 1H- und 2H-Pyrrol,
Oxazol, Thiazol, Furazan, 1H- und 4H-Imidazol, Isoxazol,
25 Isothiazol, Oxadiazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol sein.

Bizyklische Heteroarylgruppen können beispielsweise
Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Indolyl-, Isoindolyl-,
Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Indazolyl-,

Benzothiazolyl-, Indolonyl-, Dihydroindolonyl-,
Isoindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzofuranyl-,
Benzimidazolyl-, Dihydroisochinolinyll-, Dihydrochinolinyll-,
Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Dihydrophthalazinonyl-
5 Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-,
Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyl-,
Dihydrophthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyll-.
Cumarinyll-, Isocumarinyll-, Indolizinyll-, Isobenzofuranyl-,
Azaindolyll-, Azaisoindolyll-, Furanopyridyl-,
10 Furanopyrimidinyll-, Furanopyrazinyll-, Furanopyridazinyll-,
Dihydrobenzofuranyl-, Dihydrofuranopyridyl-,
Dihydrofuranopyrimidinyll-, Dihydrofuranopyrazinyll-,
Dihydrofuranopyridazinyll-, Dihydrobenzofuranyl-,
Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl- oder die
15 Isochromenonylgruppe sein.

Eine (C₁-C₈)Alkylheteroarylgruppe ist eine Heteroarylgruppe,
wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine
geradkettige oder verzweigte (C₁-C₈)-Alkyleinheit mit dem
Ringsystem verknüpft ist.

20 Eine (C₂-C₈)Alkenylheteroarylgruppe ist eine
Heteroarylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die
über eine geradkettige oder verzweigte (C₂-C₈)-Alkenyl-
einheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C₂-C₈)Alkinylheteroarylgruppe ist eine
25 Heteroarylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die
über eine geradkettige oder verzweigte (C₂-C₈)-
Alkinyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C₁-C₈)Alkylheterocyclylgruppe ist eine
Heterocyclylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist,

die über eine geradkettige oder verzweigte (C₁-C₈)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C₂-C₈)Alkenylheterocyclylgruppe ist eine Heterocyclylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist,
5 die über eine geradkettige oder verzweigte (C₂-C₈)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind in den Figuren 1 bis 12 angegeben, wobei die auf den Seiten 1-8 dargestellten Verbindungen erfindungsgemäß bevorzugt sind.

10

Die Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen kann analog der Synthesen, wie in den Literaturstellen DE 10 2006 014 165.2, DE 10 2006 024 834.1 oder DE 10 2006 029 795.4 beschrieben, erfolgen.

15

Die Erfindung lehrt des weiteren eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung. Optional können ein oder mehrere physiologisch verträgliche Hilfstoffe und/oder Trägerstoffe mit der
20 Verbindung gemischt und die Mischung galenisch zur lokalen oder systemischen Gabe, insbesondere oral, parenteral, zur Infusion bzw. Infundierung in ein Zielorgan, zur Injektion (z.B. i.v., i.m., intrakapsulär oder intralumbal), zur Applikation in Zahntaschen (Raum zwischen Zahnwurzel und
25 Zahnfleisch) und/oder zur Inhalation hergerichtet ist. Die Auswahl der Zusatz- und/oder Hilfsstoffe wird von der gewählten Darreichungsform abhängen. Die galenische Herrichtung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann dabei in fachüblicher Weise erfolgen.

30

Als Gegenionen für ionische Verbindungen kommen beispielsweise Ca⁺⁺, CaCl⁺, Na⁺, K⁺, Li⁺ oder

Cyclohexylammonium, bzw. Cl^- , Br^- , Acetat, Trifluoracetat, Propionat, Laktat, Oxalat, Malonat, Malat, Maleinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, 4-Methylbenzenesulfonate usw. in Frage. Geeignete feste oder flüssige galenische

- 5 Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro-) Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder Lösungen zur Injektion (i.v., i.p., i.m., s.c.) oder Vernebelung (Aerosole), Zubereitungsformen zur
- 10 Trockenpulverinhalation, transdermale Systeme, sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler,
- 15 Verwendung finden. Auch ist es möglich, den Wirkstoff in vorzugsweise biologisch abbaubaren Nanokapseln zu verkapseln, beispielsweise zur Herstellung einer Zubereitung zur Inhalation. Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Lactose,
- 20 Mannit und andere Zucker, Talcum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Zellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglycole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole,
- 25 beispielsweise Glycerin, genannt. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist dadurch herstellbar, dass mindestens ein erfindungsgemäß verwendete Substanzkombination in definierter Dosis mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen
- 30 Träger und ggf. weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen mit definierter Dosis gemischt und zu der gewünschten Darreichungsform hergerichtet ist.

Als Verdünnungsmittel kommen Polyglykole, Ethanol, Wasser und Pufferlösungen in Frage. Geeignete Puffersubstanzen sind beispielsweise N,N'-Dibenzylethyldiamin, Diethanolamin, Ethyldiamin, N-Methylglucamin, N-
5 Benzylphenethylamin, Diethylamin, Phosphat, Natriumbicarbonat, oder Natriumcarbonat. Es kann aber auch ohne Verdünnungsmittel gearbeitet werden.

Physiologisch verträgliche Salze sind Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Milchsäure, 10 Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, p-Toluolsulfon-säure, oder mit anorganischen oder organischen Basen, wie z.B. NaOH, KOH, Mg(OH)₂, Diethanolamin, Ethyldiamin, oder mit Aminosäuren, wie Arginin, Lysin, Glutaminsäure usw. oder mit anorganischen Salzen, wie 15 CaCl₂, NaCl oder deren freie Ionen, wie Ca²⁺, Na⁺, Cl⁻, SO₄²⁻ oder Kombinationen hieraus. Sie werden nach Standardmethoden hergestellt.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß durch die Einführung zumindest eines -O- für eine der Gruppen X oder 20 Y eine verbesserte Wirksamkeit erhalten wird, da Verbindungen mit



25 einerseits kompetitiv mit natürlichen Liganden binden und andererseits nicht verstoffwechselt werden können. Die inhibitorische Wirkung wird also erheblich erhöht.

Die Erfindung lehrt weiterhin die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer oder mehrerer Erkrankungen aus der Gruppe bestehend aus „Krebs, wie z.B. Lungenkrebs (NSCLC), Kopf-/Nackenkrebs (HNSCC), Nierenkrebs (RCC, NPC), Leukämie, Eierstockkrebs, Leberkrebs, Sarkome, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs, Hautkrebs, Schilddrüsenkrebs, chronische Entzündungen, Asthma, Allergie, Rhinitis, Uveitis, Urticaria, Arthritis, Osteoarthritis, chronische Polyarthritis, rheumatoide Arthritis, Inflammatory bowel disease, degenerative Gelenkerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Knorpelabbau, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Typ I Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunthrombozytopenie, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Uveitis, Psoriasis, atypische Dermatitis, Kollagenosen, Goodpasture-Syndrom, Erkrankungen mit gestörter Leukozyten-Adhäsion, Cachexie, Erkrankungen durch erhöhte TNFalpha Konzentration, Diabetes, Adipositas, bakterielle Infektionen, insbesondere mit resistenten Bakterien, Herzinsuffizienz und der Chronic Cardiac Failure (CCF)“. Der Begriff der Behandlung umfaßt auch die Prophylaxe.

Im Rahmen der Erfindung sind diverse weitere Ausführungsformen möglich. So kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung mehrere verschiedene, unter die Formel I fallende Verbindungen enthalten. Weiterhin kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen von der Verbindung der Formel I

verschiedenen Wirkstoff enthalten. Dann handelt es sich um ein Kombinationspräparat. Dabei können die verschiedenen eingesetzten Wirkstoffe in einer einzigen Darreichungsform präpariert sein, i.e. die Wirkstoffe sind in der

5 Darreichungsform gemischt. Es ist aber auch möglich, die verschiedenen Wirkstoffe in räumlich getrennten Darreichungsformen gleicher oder verschiedener Art herzurichten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung
10 einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen gemischt und in eine geeignete
15 Darreichungsform gebracht wird.

Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine definierte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I enthält. Bei
20 festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien kann diese Dosis 0,1 bis 1000 mg, bevorzugt 1 bis 300 mg, und bei Injektionslösungen in Ampullenform 0,01 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, betragen.

25 Für die Behandlung eines Erwachsenen, 50 bis 100 kg schweren, beispielsweise 70 kg schweren, Patienten sind beispielsweise Tagesdosen von 0,1 bis 1000 mg Wirkstoff, vorzugsweise 1 bis 500 mg, indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen
30 angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann

sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

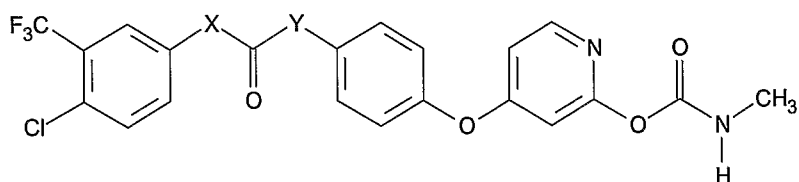
- 5 Möglich ist auch eine Kombination eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Aminooxyacetat (AOA, $\text{NH}_2\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$ oder dessen Salze oder Ester, beispielsweise $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ Alkyl- oder Hydroxyalkylester). AOA ist insbesondere auf kleine Tumore ($< 0,1$ bis 1 cm^3) wirksam bzw. verhindert
- 10 deren Bildung, insbesondere die Metastasenbildung, während erfindungsgemäße Verbindungen insbesondere gegen die großen Tumore wirksam ist. Grund hierfür sind die unterschiedlichen Stoffwechsel in kleinen bzw. großen Tumoren. Die vorstehenden Ausführungen zu Kombinationen gelten analog.
- 15 Des weiteren kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen von der erfindungsgemäßen Verbindung verschiedenen Wirkstoff, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Aldesleukin, Amifostine, Atrasentan, Bevacizumab, Bexaroten, Bortezomib,
- 20 Capecitabine, Carboplatin, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribine, Cyclophosphamid, Cytamid, Dacarbazin, Docetaxel, Droloxifene, Edrecolomab, Epothilone, Erlotinib, Etoposide, Exemestane, Flavopiridol, Fludarabine, Fuorouracil, Formestane, Fulvestrant, Gefitinib,
- 25 Gemcitabine, Idarubicin, Irinotecan, Ixabepilone, Lonafernib, Miltefosine, Mitomycin, Neovastat, Oxaliplatin, Pemetrexed, Porfimer, Rituximab, Tegafur, Temozolomide, Tipifarnib, Topotecan, Trimetrexate, Vorozole, Vinblastine, und Mischungen von zwei oder mehreren solcher Wirkstoffe",
- 30 enthalten.

Weitere Gegenstände der Erfindung

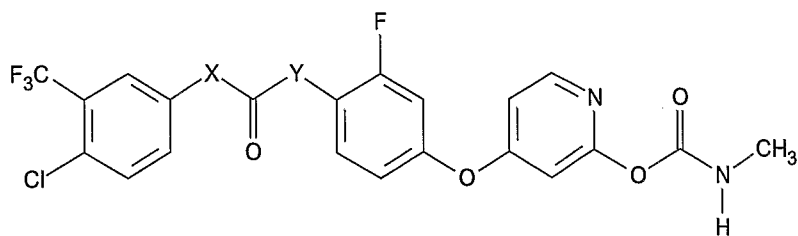
Die Verbindung Aminooxyacetat (AOA, $\text{NH}_2\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$ oder dessen Salze oder Ester, beispielsweise $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ Alkyl- oder Hydroxyalkylester) kann für die Verwendung in der weiter
 5 oben geschilderten Kombinationstherapie, wie auch in der Monotherapie, trans-dermal appliziert werden, beispielsweise durch AOA-haltige Pflaster. Neben der Verwendung in der Krebstherapie ist AOA auch in der Therapie des Myocard-infarktes, des Rheuma und der
 10 rheumatoiden Arthritis wirksam.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von AOA zur Herstellung von Zubereitungen für die transdermale Applikation sowie die Verwendung von AOA zur Herstellung von Zubereitungen für die Therapie von Krebs, Myocard-
 15 infarkt, Rheuma oder rheumatoider Arthritis.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel IIa



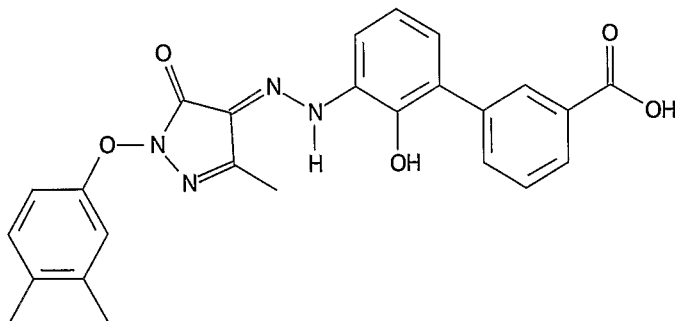
und IIb



wobei X und Y gleich oder verschieden sein können und
entweder für eine Bindung oder für -NH-, -O-, -S-, -(C=O)-,
-O(C=O)- oder -(C=O)-O- stehen, wobei zumindest eine der
Gruppen X oder Y keine Bindung ist. Bevorzugt steht
5 entweder X oder Y für -NH-. In einer weiteren bevorzugten
Ausführungsform stehen X und Y für -NH-.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb sind
ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder
in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindungen
10 der allgemeinen Formel IIa und IIb sind durch
literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die
Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten
Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und
Kombinationen sind analog anwendbar.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der
Formel III

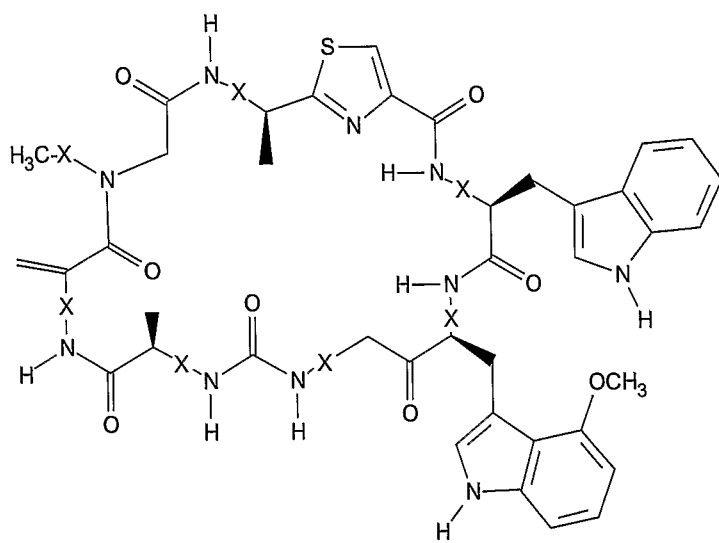


sowie deren C₁-C₅-Ester, C₁-C₅-Amide oder C₁-C₅-Hydroxamate.

Die Verbindung der Formel III ist ebenfalls in der
20 Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit
anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel III ist
durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die
Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten
Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und

Kombinationen sind analog anwendbar. Völlig überraschend sind die Verbindungen der Formel III für die Therapie der Thrombozytopenie geeignet.

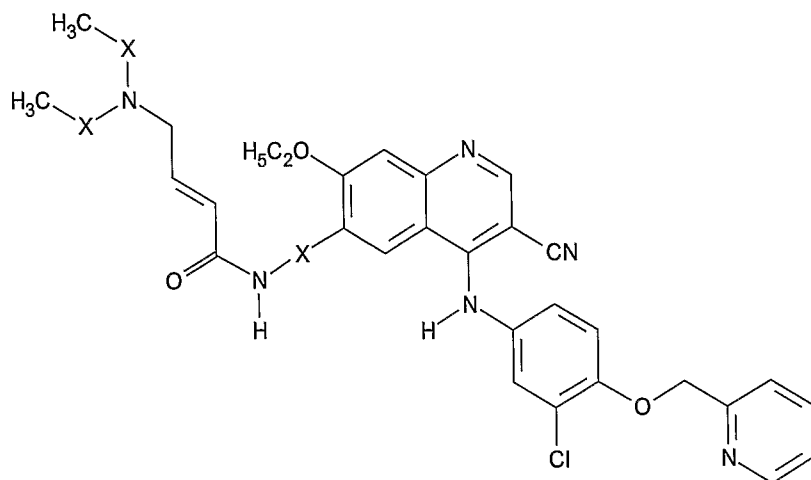
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der
5 allgemeinen Formel IV



worin jedes X unabhängig voneinander für eine direkte
Bindung oder ein Sauerstoffatom steht. Bevorzugt steht
mindestens ein X für ein Sauerstoffatom, besonders
10 bevorzugt steht genau ein X für ein Sauerstoffatom.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind ebenfalls
in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in
Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindungen der
allgemeinen Formel IV sind durch literaturbekannte Methoden
15 herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen
Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen,
Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar.

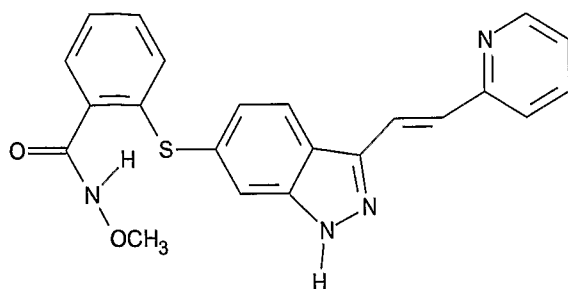
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der
allgemeinen Formel V,



worin jedes X unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom steht. Bevorzugt steht genau ein X für ein Sauerstoffatom.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel V sind ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel V sind durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen Formel I
- 10 geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar.

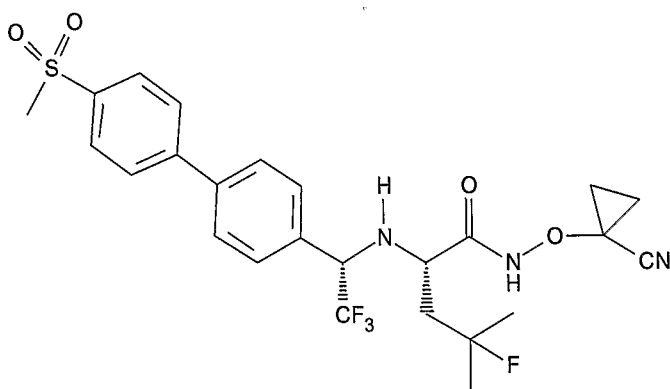
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel VI,



15 Die Verbindung der Formel VI ist ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit

anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel VI ist durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und
5 Kombinationen sind analog anwendbar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel VII,

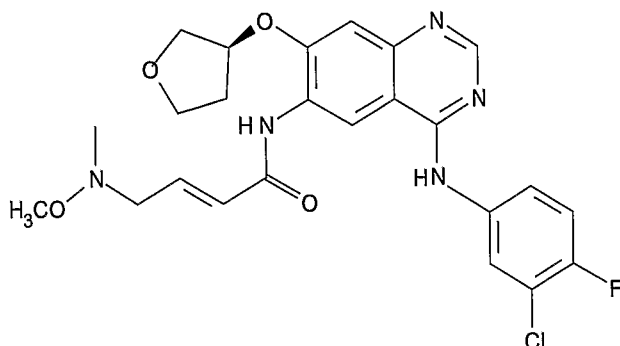


10

Die Verbindung der Formel VII ist ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel VII ist durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die
15 Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar.

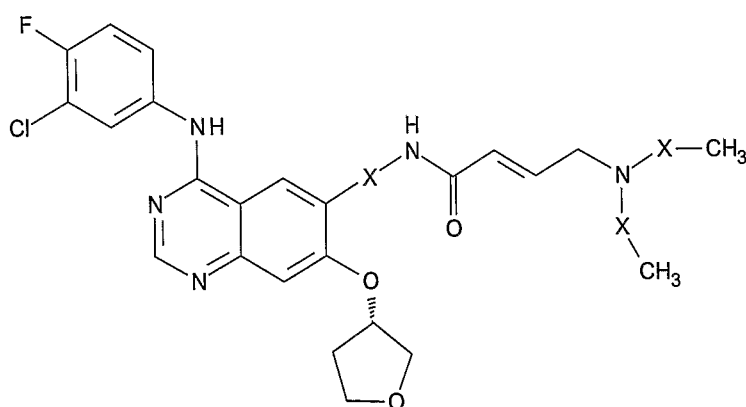
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

20



Die Verbindung der Formel VIII ist ebenfalls in der
Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit
5 anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel VIII ist
durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die
Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten
Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und
Kombinationen sind analog anwendbar.

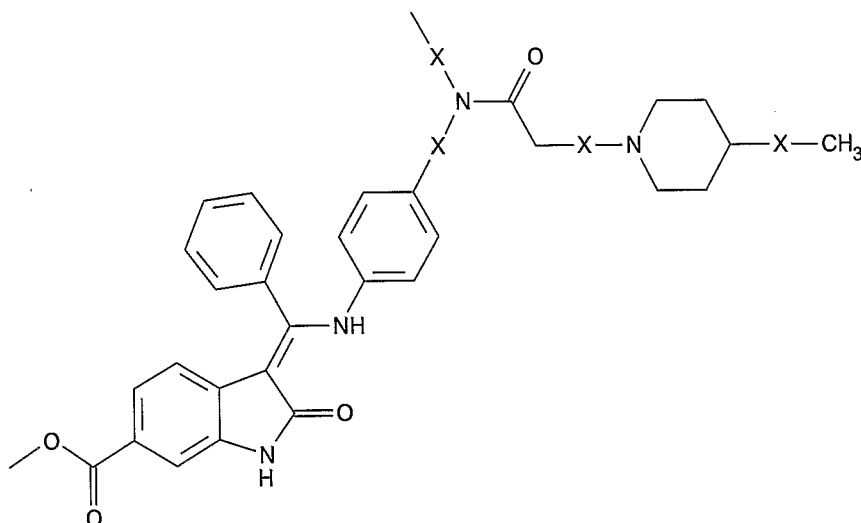
- 10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der
allgemeinen Formel IX ,



- 15 worin jedes X unabhängig voneinander für eine direkte
Bindung oder ein Sauerstoffatom steht. Bevorzugt steht
mindestens ein X für ein Sauerstoffatom, besonders
bevorzugt steht genau ein X für ein Sauerstoffatom.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX sind ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX sind durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel X,



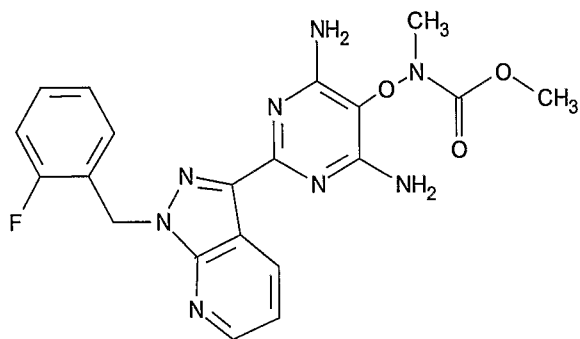
worin jedes X unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom steht. Bevorzugt steht mindestens ein X für ein Sauerstoffatom, besonders bevorzugt steht genau ein X für ein Sauerstoffatom.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X sind ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel X sind durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen Formel I

geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar.

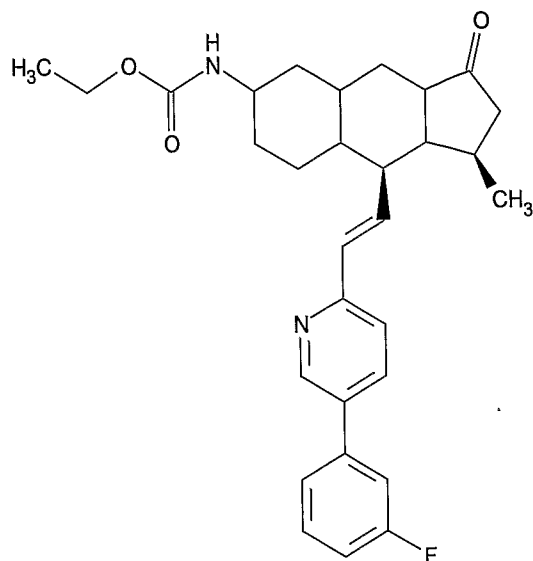
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel XI,

5

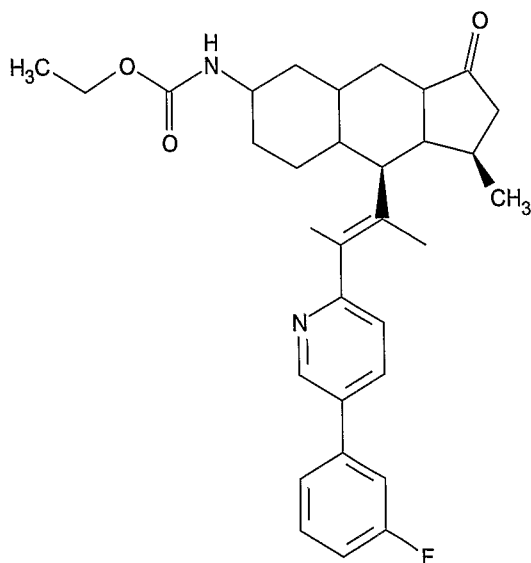


Die Verbindung der Formel XI ist ebenfalls in der
Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit
10 anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel XI ist durch
literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die
Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten
Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und
Kombinationen sind analog anwendbar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel XIIa



und XIIb



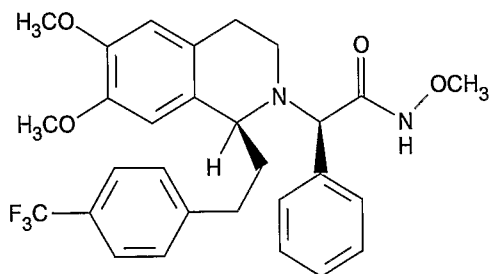
5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIIa und XIIb sind ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIIa und XIIb sind durch

10 literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die

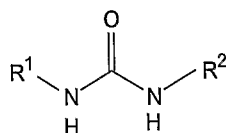
Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar. Völlig überraschend sind die Verbindungen der Formel XIIa und XIIb für die Herstellung von Thrombozytenaggregationshemmern geeignet. Durch diese Eigenschaft sind sie zur Herstellung von Zubereitungen zur Prävention und/oder Behandlung von arthero-thrombotischen Ereignissen (wie Schlaganfällen, Herzinfarkten und anderen thrombenbedingten Durchblutungsstörungen) geeignet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel XIII,



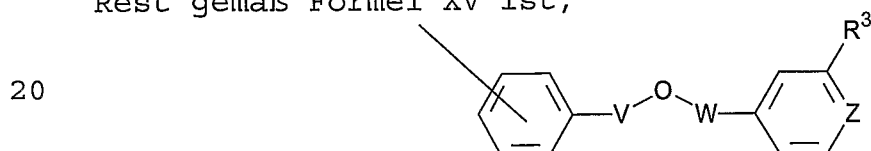
Die Verbindung der Formel XIII ist ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel XIII ist durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar. Völlig überraschend ist die Verbindung der Formel XIII für die Herstellung von Zubereitungen zur Behandlung von Schlafstörungen (Insomnia) geeignet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel XIV,



wobei R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus „2-
 5 oder 3-Pyrrolyl, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-
 Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3- Pyrazinyl, 2-
 oder 4-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, 3-, 4- oder 5-
 Isoxazolyl, 3-Furazanyl, 2-, 3- oder 4-Quinolyl, 1-, 3-
 oder 4-Isoquinolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, einfach oder
 10 mehrfach substituiert oder unsubstituiert, 4-, 5-, 6- oder
 7-Isoindolyl, 1,8-Naphthyridin-2- oder -3- oder -4-yl, und
 Phenyl“, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert,

wobei R² 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, einfach oder mehrfach
 15 substituiert oder unsubstituiert, 4-, 5-, 6- oder 7-
 Isoindolyl, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, einfach
 oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, oder ein
 Rest gemäß Formel XV ist,



wobei Z für C oder N steht,

wobei V und W unabhängig voneinander für eine Bindung oder
 25 für -NH- steht,

wobei R₃ -(CO)-NH-Alkyl, oder -(CO)-O-NH-Alkyl oder -(CO)-NH-Oxyalkyl ist,

wobei der in Formel II linksseitige Ring einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, gleich oder verschieden, mit

5 Halogenatomen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, substituiert sein kann,

und Stereoisomere, Salze oder Metaboliten solcher Verbindungen der allgemeinen Formel I. Zu den Metaboliten zählen insbesondere Glucuronate der vorstehenden Verbindung
10 sowie N-Pyridinoxid.

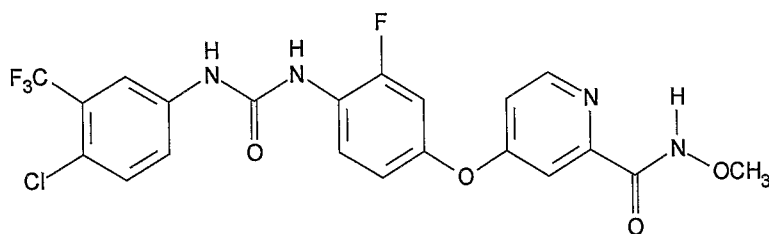
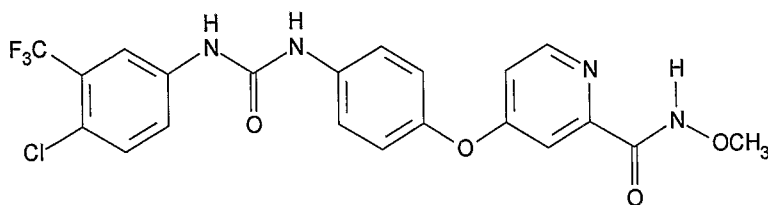
R₁ kann einfach, zweifach oder dreifach mit -F, -Cl, -Br, -I, (C₁-C₈)-Alkyl, ggf. einfach oder mehrfach mit -F, -Cl, -Br, oder -I, halogeniert, oder (C₁-C₈)-Oxyalkyl substituiert sein, wobei die Substituenten gleich oder
15 verschieden sein können.

R₁ ist bevorzugt Phenyl, Quinolyl, oder 1,8-Naphthyridin-4-yl, insbesondere mit -F, -Cl-, Br-, -I, und/oder (C₁-C₈)-Alkyl, ggf. einfach oder mehrfach mit -F, -Cl, -Br, oder -I, halogeniert, substituiert. Weiterhin bevorzugt ist R₁ 4-Bromo-, 4-Chloro-, oder 4-Fluoro-3-(C₁-C₃)-Alkylphenyl,
20 wobei für (C₁-C₃)-Alkyl einfach, zweifach oder dreifach mit -F, -Cl, oder -Br halogeniertes Methyl oder Ethyl besonders bevorzugt ist.

R₂ kann im Falle von Indoyl, Isoindoyl oder Benzoxazolyl
25 einfach, zweifach oder dreifach mit -F, -Cl, -Br, -I, (C₁-C₈)-Alkyl, ggf. einfach oder mehrfach mit -F, -Cl, -Br, oder -I, halogeniert, oder (C₁-C₈)-Oxyalkyl substituiert sein, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können. Es kann sich insbesondere um einen N-Substituenten

handeln, beispielsweise N-Methyl. Im Falle des Benzoxazolyl kann es sich um einen 2-Substituenten handeln.

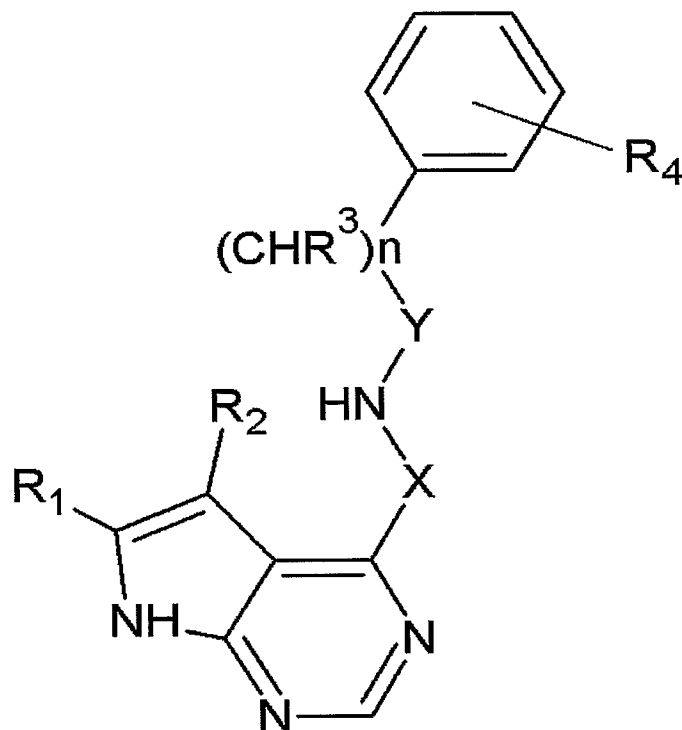
Weitere Details zu den bevorzugten Gruppen R1 und R2 sind der WO 2008/000252 A1 zu entnehmen. Besonders bevorzugte
5 Verbindungen der allgemeinen Formel XIV sind nachfolgend dargestellt:



10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIV ist ebenfalls in der Krebstherapie wirksam (Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Verbindung der Formel XIV ist durch literaturbekannte Methoden herstellbar. Die für die Verbindungen der allgemeinen
15 Formel I geschilderten Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen und Kombinationen sind analog anwendbar.

Patentansprüche:

1) Verbindung gemäß Formel I:



5

Formel I

wobei X und Y gleich oder verschieden sein können und
 entweder für eine Bindung oder für -O-, -S-, -(C=O)-,
 10 -O(C=O)- oder -(C=O)-O- stehen, wobei zumindest eine
 der Gruppen X oder Y keine Bindung ist,
 wobei n 0 oder 1 ist,

wobei R1 und R2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus „H, pyridyl, substituiertes Pyridyl, beispielsweise mit F, Cl, Br, I, oder mit C1-C4-alkyl, phenyl, substituiertes Phenyl, beispielsweise mit carbamoyl-methoxy, carboxy-methoxy, benzyloxycarbonyl-methoxy, C1-C4-alkoxycarbonyl-methoxy, phenyl, amino, C1-C4-alkanoylamino, C1-C4 alkylamino, N,N-di-C1-C4-alkylamino, hydroxy, C1-C4-alkanoyloxy, carboxy, C1-C4-alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-C1-C4-alkyl-carbamoyl, N,N-di-C1-C4-alkyl-carbamoyl, cyano, oder mit nitro, N-benzyl-pyridinium-2-yl, naphthyl, cyano, carboxy, C1-C4-alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-C1-C4-alkyl-carbamoyl, N-N-di-C1-C4-alkyl-carbamoyl, N-benzylcarbamoyl, formyl, C1-C4-alkanoyl, C1-C4-alkenyl, C1-C4-alkenyloxy, C1-C4-alkyl, und substituiertes C1-C4-alkyl, beispielsweise substituiert mit F, Cl, Br, I, amino, C1-C4-alkylamino, piperazin-1-yl, 4-C1-C4-alkyl-piperazin-1-yl, piperazino, di-C1-C4-alkylamino, phenylamino, substituiertes phenylamino, oder mit C1-C4-alkyl-S(O)_z- (z=0, 1, oder 2)“,

wobei R3 ausgewählt ist der Gruppe bestehend aus „H, C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-C1-C4-carbamoyl, und N,N-di-C1-C4-alkyl-carbamoyl,

wobei R4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus „H, F, Cl, Br, I, C1-C4-alkyl, hydroxy, C1-C4-alkanoyloxy, C1-C4-alkoxy, carboxy, C1-C4-

alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-C1-C4-carbamoyl, und N,N-di-C1-C4-alkyl-carbamoyl, cyano, amino, C1-C4-alkanoylamino, C1-C4-alkylamino, N,N-di-C1-C4-alkylamino, trifluoromethyl, wobei R4 einfach, 5 zweifach oder dreifach vorhanden sein kann, wobei bei mehrfachem R4 R4 jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein kann,

und Stereoisomere, Salze oder Metaboliten solcher Verbindungen.

10

2) Verbindung nach Anspruch 1, wobei entweder X für eine Gruppe -O- und Y für eine Bindung steht oder Y für eine Gruppe -O- und X für eine Bindung steht .

15 3) Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei R1 substituiertes phenyl, insbesondere mit hydroxy oder mit (mit 4-ethyl-piperazin-1-yl substituiertes) methyl substituiertes phenyl, ist.

20 4) Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R2 H ist.

5) Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R3 C1-C4-alkyl, insbesondere methyl, ist.

25

- 6) Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R₄ stets H ist.
- 7) Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gemäß
5 einer Formel einer der Figuren 1 bis 8.
- 8) Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine
physiologisch wirksame Dosis einer Verbindung nach
einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie optional
10 physiologisch verträgliche Hilfs- und/oder
Trägerstoffe.
- 9) Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8,
zusätzlich enthaltend einen von der Verbindung
15 verschiedenen Wirkstoff, insbesondere ausgewählt aus
der Gruppe bestehend aus "Aldesleukin, Amifostine,
Atrasentan, Bevacizumab, Bexaroten, Bortezomib,
Capecitabine, Carboplatin, Chlorambucil, Cisplatin,
Cladribine, Cyclophosphamid, Cytamid, Dacarbazin,
20 Docetaxel, Droloxifene, Edrecolomab, Epothilone,
Erlotinib, Etoposide, Exemestane, Flavopiridol,
Fludarabine, Fluorouracil, Formestane, Fulvestrant,
Gefitinib, Gemcitabine, Idarubicin, Irinotecan,
Ixabepilone, Lonafernib, Miltefosine, Mitomycin,
25 Neovastat, Oxaliplatin, Pemetrexed, Porfimer,
Rituximab, Tegafur, Temozolomide, Tipifarnib,
Topotecan, Trimetrexate, Vorozole, Vinblastine, und
Mischungen von zwei oder mehreren solcher Wirkstoffe".

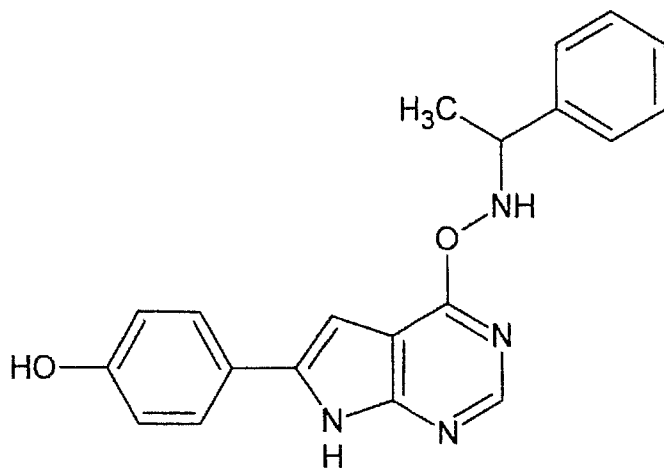
- 10) Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung einer proliferativen oder inflammatorischen Erkrankung oder zur Hemmung des Wachstums neuer krankhafter Gefäße in der Netzhaut (Hemmung eines schleichenden Sehverlustes (AMD)).
- 11) Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus „Krebs, wie Lungenkrebs (nicht-kleinzellige Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige Lungenkarzinome, kleinzellige Lungenkarzinome), Bronchialkarzinom, insbesondere nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Leberzellkarzinom (HCC), primärer Leberkrebs, primärer Hautkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs, Nierenzellkrebs, malignes Melanome, chronische Entzündungen, Asthma, Allergie, Rhinitis, Uveitis, Urticaria, Arthritis, Osteoarthritis, chronische Polyarthritis, rheumatische Arthritis, Inflammatory bowel disease, degenerative Gelenkerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Knorpelabbau, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Typ I Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunthrombozytopenie, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Uveitis, Psoriasis,

atypische Dermatitis, Kollagenosen, Goodpasture-Syndrom, Erkrankungen mit gestörter Leukozyten-Adhäsion, Cachexie, Erkrankungen durch erhöhte TNF α Konzentration, Diabetes, Adipositas, bakterielle Infektionen, insbesondere mit resistenten Bakterien, Herzinsuffizienz und der Chronic Cardiac Failure (CCF)".

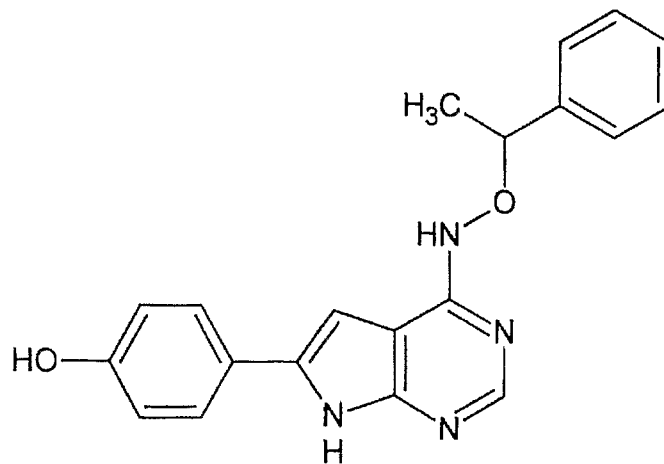
- 12) Verwendung nach einem der Ansprüche 10 oder 11, wobei eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in physiologisch wirksamer Dosis mit zumindest einem Träger und/oder Hilfsstoff gemischt und in eine galenische Darreichungsform gebracht wird.
- 13) Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung, welche mit einer proliferativen oder inflammatorischen Erkrankung, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus „Krebs, wie z.B. Lungenkrebs (NSCLC), Kopf-/Nackenkrebs (HNSCC), Nierenkrebs (RCC, NPC), Leukämie, Eierstockkrebs, Leberkrebs, Sarkome, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs, Hautkrebs, Schilddrüsenkrebs, chronische Entzündungen, Asthma, Allergie, Rhinitis, Uveitis, Urticaria, Arthritis, Osteoarthritis, chronische Polyarthritis, rheumatoide Arthritis, Inflammatory bowel disease, degenerative Gelenkerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Knorpelabbau, Sepsis,

Autoimmunerkrankungen, Typ I Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmunthrombozytopenie, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Uveitis, Psoriasis, atypische Dermatitis, Kollagenosen, Goodpasture-Syndrom, Erkrankungen mit gestörter Leukozyten-Adhäsion, Cachexie, Erkrankungen durch erhöhte TNFalpha Konzentration, Diabetes, Adipositas, bakterielle Infektionen, insbesondere mit resistenten Bakterien, Herzinsuffizienz und der Chronic Cardiac Failure (CCF)", wobei einer Person, welche die Prophylaxe oder Behandlung benötigt, eine physiologisch wirksame Dosis einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 oder eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9 dargereicht wird.

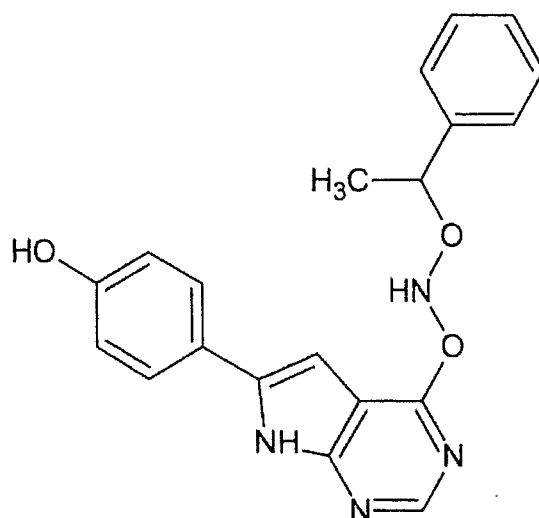
Figur 1/12:

4-(4-[[[(1-phenylethyl)amino]oxy])-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)phenol

Figur 2/12:

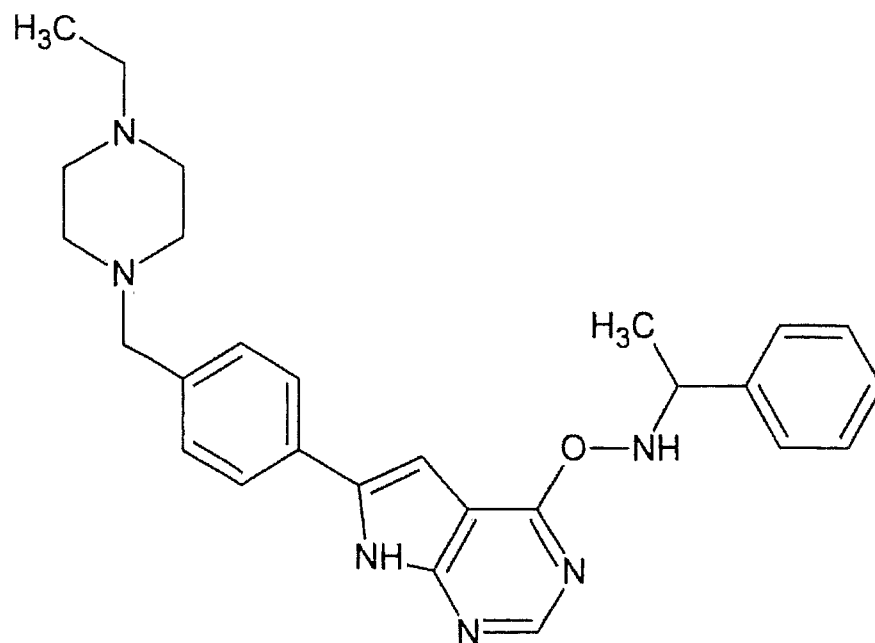
4-{4-[(1-phenylethoxy)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl}phenol

Figur 3/12:

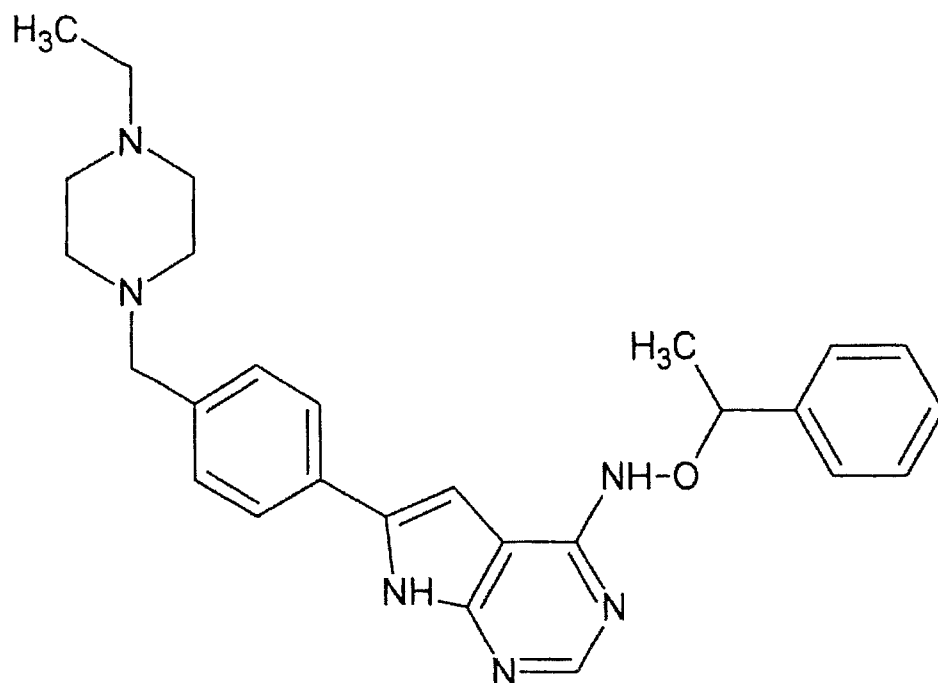


4-(4-{{{1-phenylethoxy}amino}oxy})-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenol

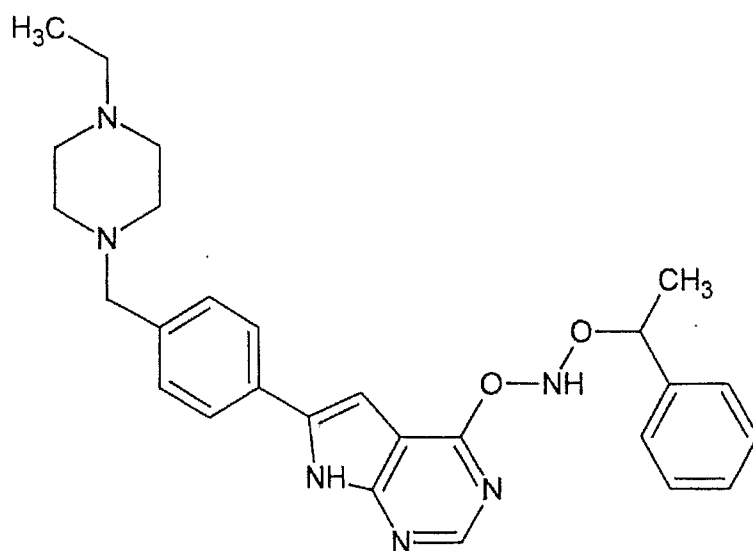
Figur 4/12:



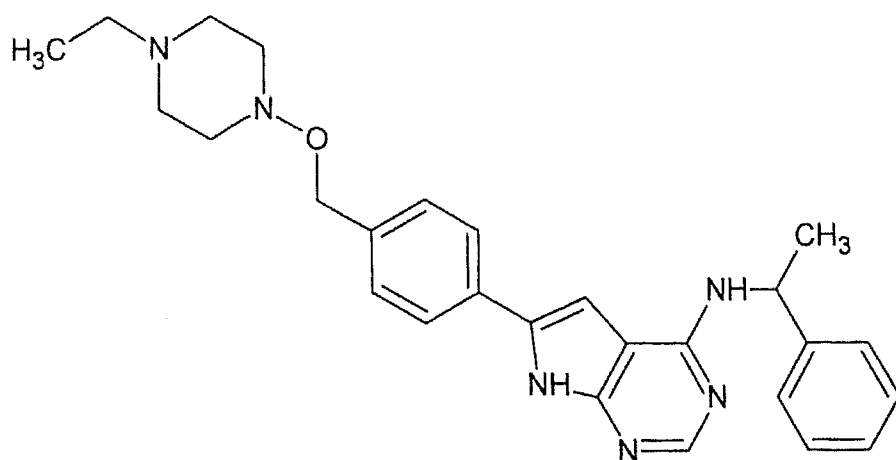
Figur 5/12:



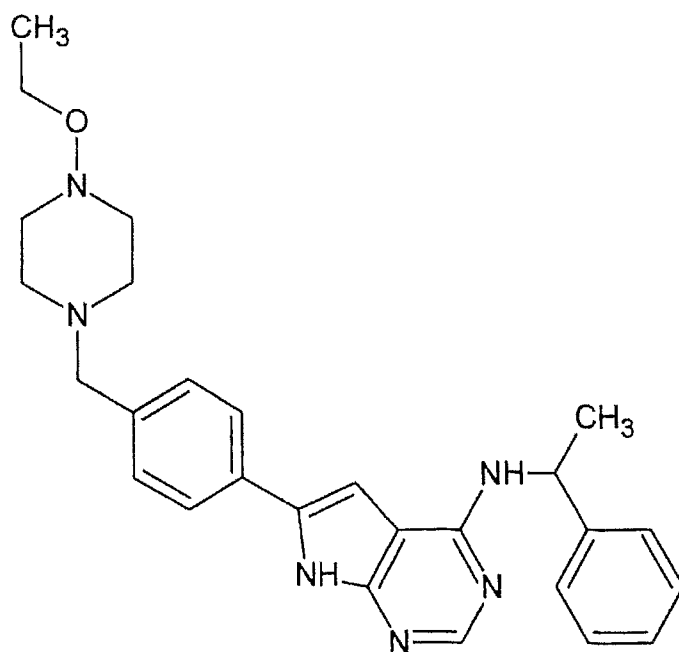
Figur 6/12:



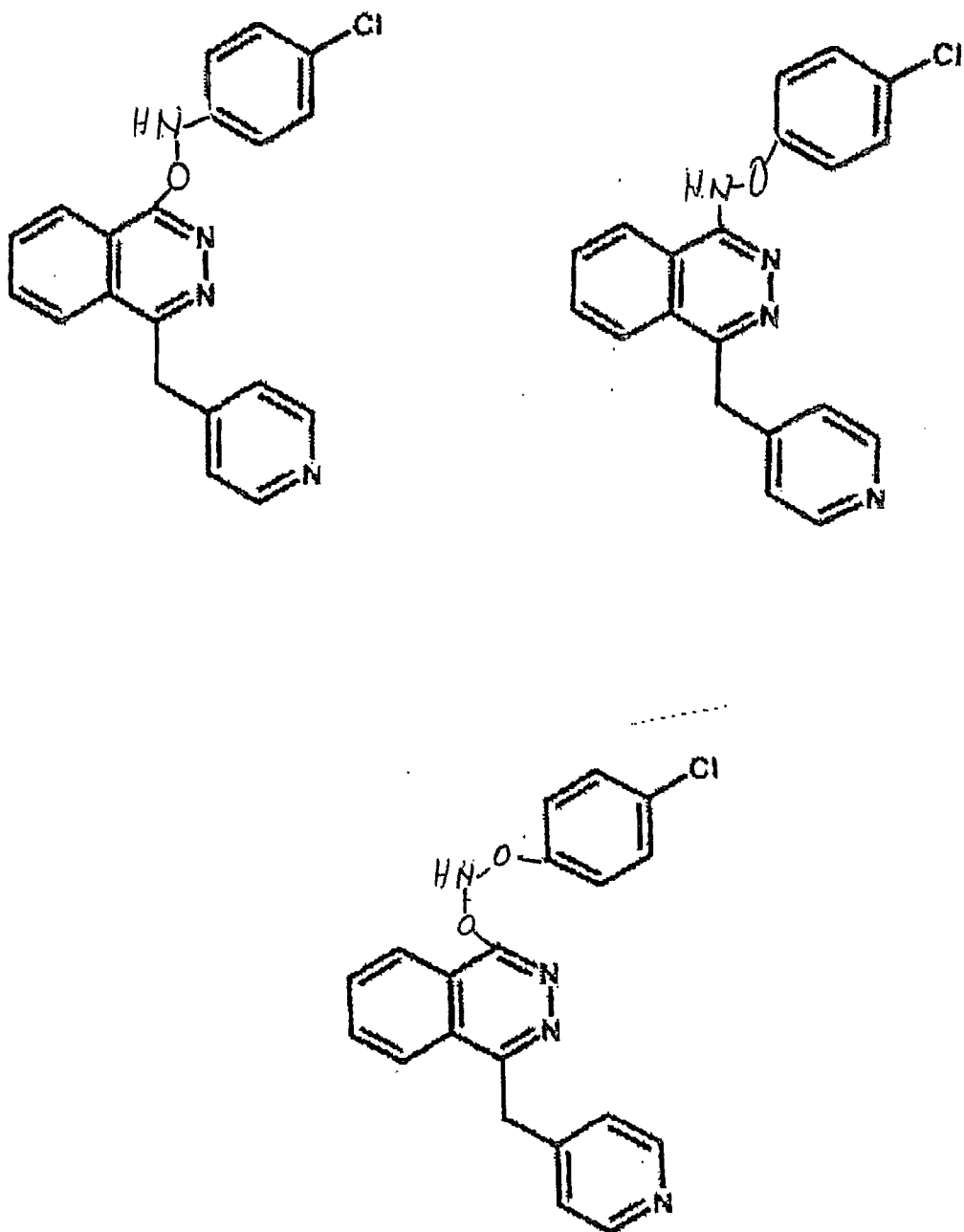
Figur 7/12:



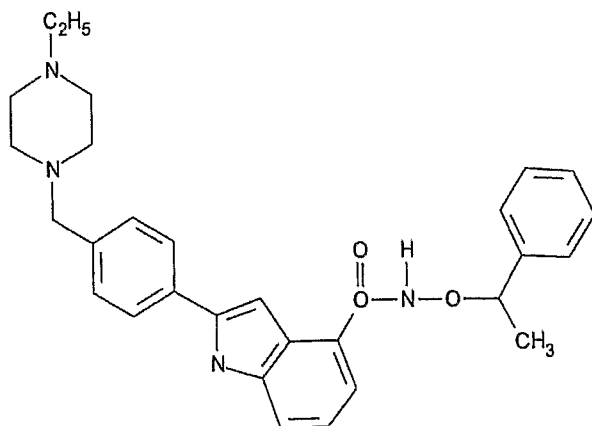
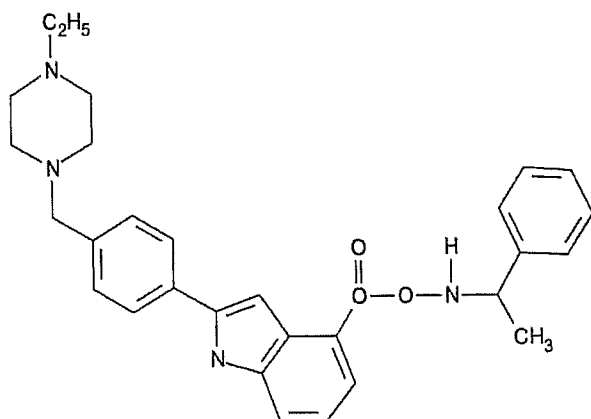
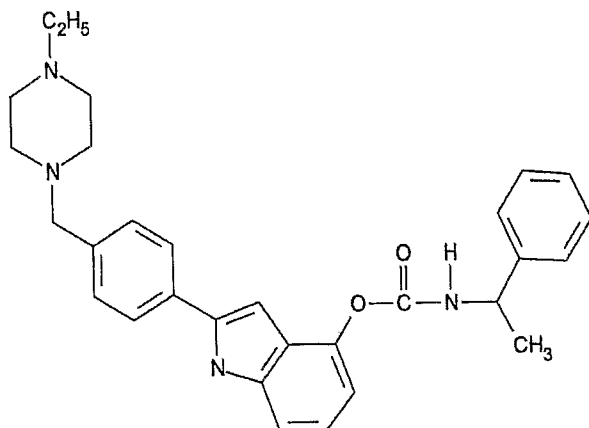
Figur 8/12:



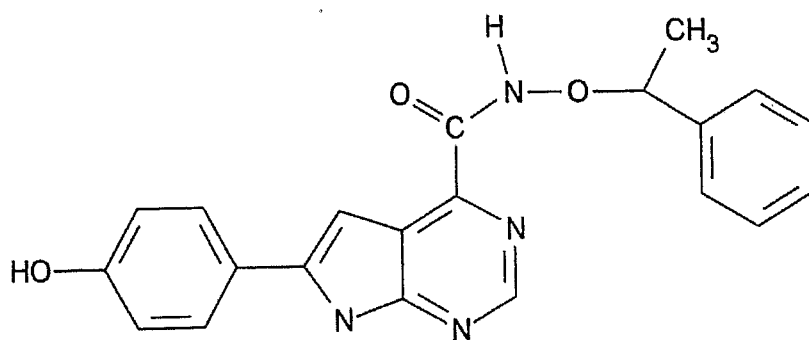
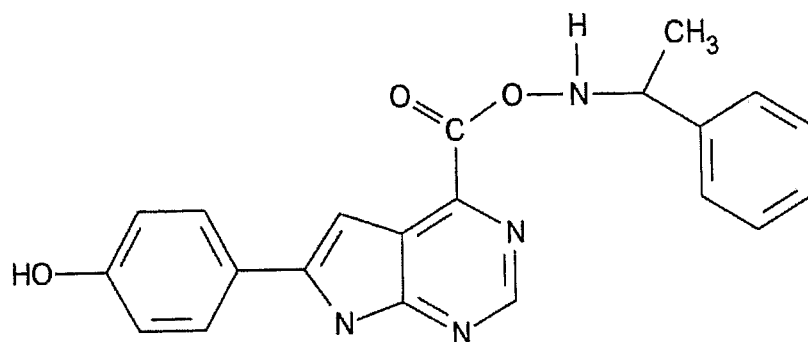
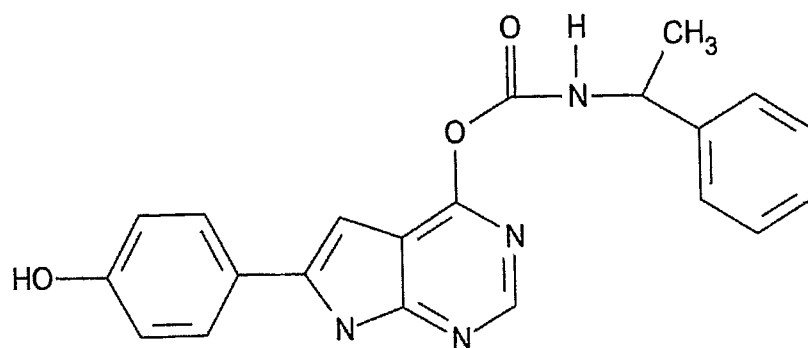
Figur 9/12:



Figur 10/12:



Figur 11/12:



Figur 12/12

