

(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
15. Mai 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/055854 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 239/94 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; c/o BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/061842

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. November 2007 (03.11.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06123820.0 10. November 2006 (10.11.2006) EP

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US*): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder (*nur für DE*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach (DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Schlossaecker 9, 88471 Laupheim (DE).

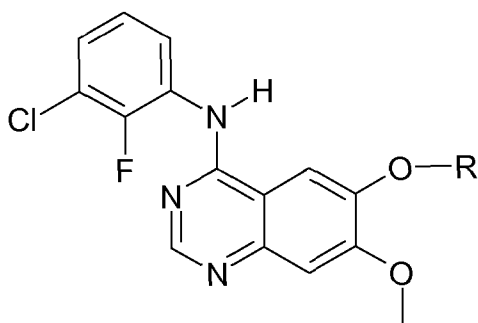
(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, USE THEREOF, AND METHOD FOR PRODUCTION OF SAME

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(I)

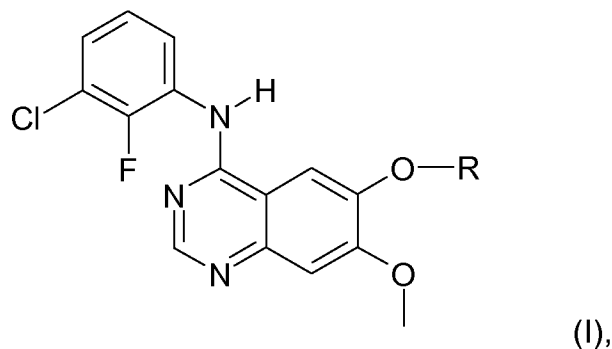
(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), to the tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof, especially the physiologically compatible salts with inorganic or organic acids, said compounds having valuable pharmacological properties, especially an inhibiting action on the signal transduction induced by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said compounds for treating diseases, especially tumour diseases, benign prostatic hyperplasia (BPH), and diseases of the lungs and respiratory tract, and to the production of said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I) deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH), von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 2008/055854 A1

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



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

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeutet

- 20 R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 cis-4-Amino-cyclohexyl, trans-4-Amino-cyclohexyl,
 cis-4-Methylamino-cyclohexyl, trans-4-Methylamino-cyclohexyl,
 cis-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxycarbonylamino)-
 cyclohexyl,
- 25 cis-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

- cis-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
5 cis-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Acetylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Acetylamino)-cyclohexyl,
10 cis-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
15 cis-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl,
20 cis-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl,
25 cis-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, trans-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl,
cis-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl, trans-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl,
30 cis-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-Phthalimido-cyclohexyl und trans-4-Phthalimido-cyclohexyl,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, Solvate und Hydrate.

5

Bevorzugt sind Verbindungen, in denen

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

cis-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl,

10 cis-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-, trans-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl,

15 cis-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl,

cis-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

20 cis-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl,

25 cis-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-

30 Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, trans-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl,

5 cis-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl, trans-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl,

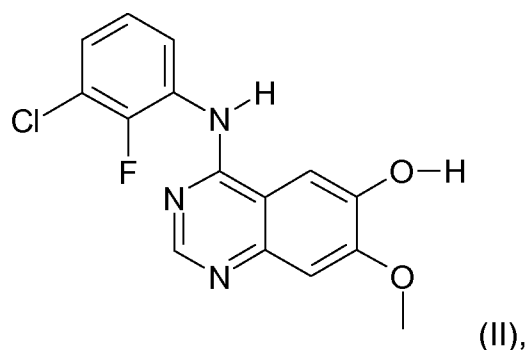
cis-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl,

cis-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-Phthalimido-cyclohexyl und trans-4-Phthalimido-

10 cyclohexyl, bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

15 a) Umsetzung einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



in der

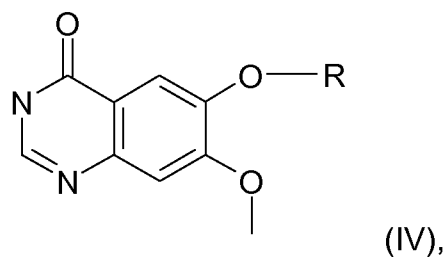
25 R wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Sulfonyloxygruppe wie eine

Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt.

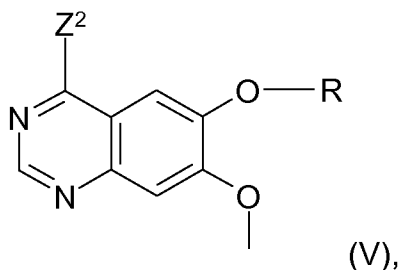
Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 80°C bis 140°C.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), in der Z¹ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphins und eines Azodicarbonsäurederivates wie z.B. Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol oder Ethylenglycoldiethylether bei Temperaturen im Bereich von -50 bis 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen im Bereich von -20 bis 80°C, durchgeführt.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in der R wie eingangs erwähnt definiert ist, mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise einem Säurehalogenid wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (V),



in der R wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^2 ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom darstellt,

5

und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-fluor-anilin oder dessen Salzen.

Die Umsetzung mit dem Halogenierungsmittel wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Acetonitril oder Toluol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie N,N-Diethylanilin oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 160°C, vorzugsweise von 40°C bis 120°C durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen an Dimethylformamid bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

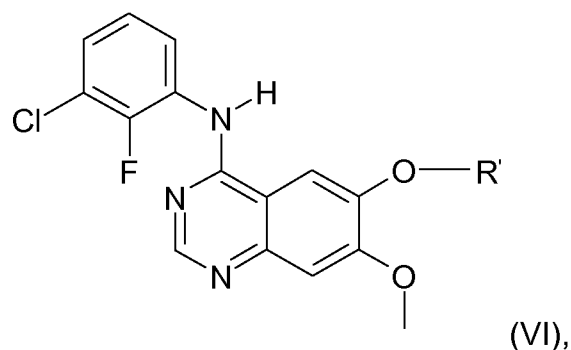
Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit 3-Chlor-2-fluor-anilin oder dessen Salzen erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Dioxan oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von 20°C und 160°C, vorzugsweise von 60°C bis 120°C. Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch in Isopropanol bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

20

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus cis-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-, trans-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(Ethoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Ethoxycarbonylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl,

25

cis-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-tert.-
Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Acetylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Acetylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Acetyl-N-
methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-
5 (Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-
(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-
amino)-cyclohexyl, cis-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-
(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-
methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-
10 cyclohexyl, cis-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-
(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-
amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-
amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
15 trans-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-[(4-Methyl-
piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, trans-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-
amino]-cyclohexyl, cis-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-
cyclohexyl, trans-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl,
cis-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl,
20 cis-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl und trans-4-(N-Methansulfonyl-
N-methyl-amino)-cyclohexyl bedeutet,
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI)

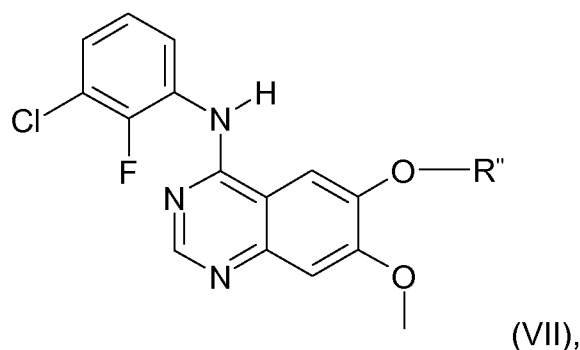


in der R' eine cis-4-Amino-cyclohex-1-yl-, trans-4-Amino-cyclohex-1-yl-, cis-4-(Methylamino)-cyclohex-1-yl- oder trans-4-(Methylamino)-cyclohex-1-yl-Gruppe darstellt,

- 5 mit einem entsprechenden Acylierungsmittel wie Chlorameisensäure-methylester, Chlorameisensäure-ethylester, Pyrokohlensäure-dimethylester, Pyrokohlensäure-diethylester, Acetanhydrid, Methoxyacetylchlorid, Dimethylcarbamoylchlorid, Morpholin-4-carbonylchlorid, 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonylchlorid, 4-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonylchlorid oder Methansulfonylchlorid.
- 10 Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, vorzugsweise in Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Natronlauge oder N-Ethyl-diisopropylamin, bei Temperaturen im Bereich von -20°C bis 80°C,
- 15 vorzugsweise von 0°C bis 40°C.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R eine cis-4-Phthalimido-cyclohex-1-yl- oder trans-4-Phthalimido-cyclohex-1-yl-Gruppe bedeutet, Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)

20



in der R'' eine cis-4-Amino-cyclohexyl- oder trans-4-Amino-cyclohexyl-Gruppe darstellt,

25

mit Phthalsäureanhydrid oder einem anderen reaktiven Derivat der Phthalsäure .

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Essigsäure, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, vorzugsweise in Essigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder N-Ethyl-diisopropylamin, in einem Temperaturbereich von 60°C bis 160°C, vorzugsweise von 80°C bis 120°C.

Vorzugsweise wird die Reaktion jedoch in Essigsäure bei Temperaturen zwischen 80°C bis 120°C durchgeführt.

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

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

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

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

1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

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

10

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

15

Die Abspaltung eines Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit Natronlauge, gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen
20 0 und 50°C.

20

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische durch Chromatographie oder Kristallisation in
25 ihre cis- und trans-Isomere aufgetrennt werden.

25

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

30

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) bis (VII) sind teilweise literaturbekannt (z.B. aus WO 03/82290 oder WO 03/082831) oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis X),
5 gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten, erhalten werden.

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

15 Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen werden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierte Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das
20 Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

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

HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

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

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC₅₀). Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen IC₅₀-Werte von unter 100 µM auf. Vorzugsweise weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen IC₅₀-Werte von unter 1 µM auf.

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

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

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

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei Colitis cystica profunda oder bei Pneumatosis cystoides intestinales. Die Verbindungen kommen auch zur Behandlung von ZNS- und Rückenmarksverletzungen in Betracht.

Als bevorzugte Anwendungsgebiete seien entzündliche Erkrankungen der Atemwegsorgane oder des Darmes genannt, wie chronische Bronchitis (COPD), chronische Sinusitis, Asthma, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes.

Besonders bevorzugte Anwendungsgebiete sind entzündliche Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge wie chronische Bronchitis (COPD) oder Asthma, oder der Nasenschleimhaut und der Nebenhöhlenschleimhaut sowie Nasenpolypen.

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

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in

15 Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B.

20 Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

- 25 Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch (z.B. Ambroxol, N-Acetylcystein), broncholytisch (z.B. Tiotropium oder Ipratropium oder Fenoterol, Salmeterol, Salbutamol) und/oder entzündungshemmend (z.B. Theophylline oder Glucocorticoide) wirksamen Substanzen angewendet werden.
- 30 Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel **1** auch in Kombination mit **W** eingesetzt werden, worin **W** einen pharmakologisch, aktiven Wirkstoff darstellt und (beispielsweise) ausgewählt ist, aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor (CysLT1,

CysLT2, CysLT3) Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten, SYK-Inhibitoren, PDE3 Inhibitoren, Lipoxin A4 Derivate, FPRL1 Modulatoren, LTB4-Rezeptor (BLT1, BLT2) Antagonisten, Histamin H1 Rezeptor Antagonisten, Histamin H4 Rezeptor Antagonisten, PI3 Kinase Inhibitoren, Inhibitoren von Nicht-Rezeptor Tyrosine Kinasen wie zum Beispiel LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK oder ITK, Inhibitoren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, Inhibitoren des NF- κ B Signalwegs wie zum Beispiel IKK Kinase Inhibitoren, iNOS Inhibitoren, MRP4 Inhibitoren, Leukotriene Biosynthese Inhibitoren wie zum Beispiel 5-Lipoxygenase (5-LO) Inhibitoren, cPLA2 Inhibitoren, Leukotriene A4 Hydrolase Inhibitoren oder FLAP Inhibitoren, Nicht-steroidale antientzündliche Agenzien (NSAIDs), CRTH2 Antagonisten, DP1-Rezeptor Modulatoren, Thromboxane Rezeptor Antagonisten, Chemokine Rezeptor Antagonisten von CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CX3CR1, Neurokinin (NK1, NK2, NK3) Antagonisten, Sphingosine 1-Phosphat Rezeptor Modulatoren, Modulatoren von Adenosine Rezeptoren, Modulatoren von purinergen Rezeptoren wie zum Beispiel P2X7, Histone Deacetylase (HDAC) Aktivatoren, Bradykinin (BK1, BK2) Antagonisten, Modulatoren von Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) wie z.B. CGRP Antagonisten, TACE Inhibitoren, Muco-regulatoren, PPAR gamma Agonisten, Rho Kinase Inhibitoren, interleukin 1-beta converting enzyme (ICE) Inhibitoren, Toll-Like Rezeptor (TLR) Modulatoren, HMG-CoA Reductase Inhibitoren, VLA-4 Antagonisten, ICAM-1 Inhibitoren, SHIP Agonisten, TNF α Antagonisten, GABA_A Rezeptor Antagonisten, Immunotherapeutika, Modulatoren des epithelialen Na⁺-Kanals (ENaC) wie ENaC Inhibitoren, Substanzen gegen Schwellungen der Atemwege und Substanzen gegen Husten.

Weiterhin können zwei- oder dreifach Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel **1** kombiniert werden. Beispielfhaft genannte Kombinationen von W wären:

W stellt ein Betamimetikum dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonisten, **W** stellt ein Anticholinergikum dar, kombiniert mit einem Betamimetikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,

W stellt ein Corticosteroid dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder Anticholinergikum,

W stellt einen PDE4-Inhibitor dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmer oder Anticholinergikum

5 **W** stellt einen EGFR-Hemmer dar, kombiniert mit Anticholinergika.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutaline, Tiaramide, Tolubuterol, Zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 und

3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulfonamid

5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on
4-Hydroxy-7-[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol

1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol

1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol

1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol

1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol

5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol

6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

10 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

8-{2-[2-(4-Ethyl-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

15 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure

8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

1-(4-Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol

20

2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-benzaldehyd

N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid

25 8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-quinolin-2-on

8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one

5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on

30

[3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff

- 4-(2-{6-[2-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamid
- 5 3-(3-{7-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid
- 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 10 N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamid
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-
- 15 (hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluoro-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
- 20 (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on
- (R,S)-[2-(6-[2,2-Difluoro-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
- 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-
- 25 (hydroxymethyl)phenol
- (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5I5-tetrafluoro-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino}ethyl)phenol
- (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamid
- 30 (R,S)-4-[2-(6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
- (R, S)-N-[3-(1,1 -Difluoro-2-{[6-(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-ethyl]amino)hexyl]oxy}ethyl)phenyl]harnstoff

3-[3-(1,1-difluoro-2-{{6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl}-amino)hexyl}oxy}ethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dion
 (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol
 5 5-((1R)-2-{{6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1 H)-on
 4-((1R)-2-{{4,4-Difluoro-6-(4-phenylbutoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
 (R,S)-4-(2-{{6-(3,3-Difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy ethyl)-2-
 10 (hydroxymethyl)phenol
 (R,S)-(2-{{6-(2,2-Difluoro-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol
 (R,S)-4-(2-{{6-(2,2-difluoro-3-phenylpropoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

15

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid,
 20 Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

25

Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: GSK233705B, GSK573719, AD-237, ALKS-27, LAS-34273, LAS-35201, CHF-5407, QAT-370 und

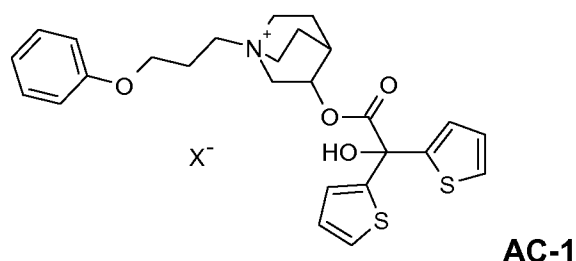
30

Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat,

Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

5

Ebenfalls bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel **AC-1**



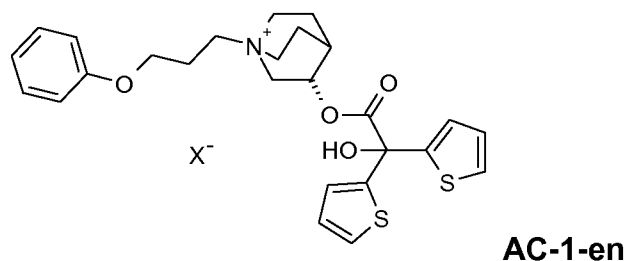
10

worin X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt ein einfach negativ geladenes Anion,

15

besonders bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, insbesondere bevorzugt Bromid, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate. Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel **AC-1-en**

20

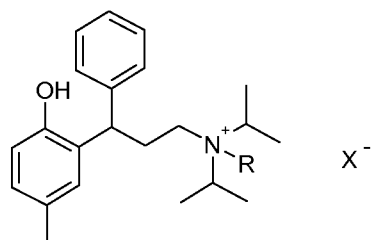


enthalten, worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann.

Weiterhin bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel

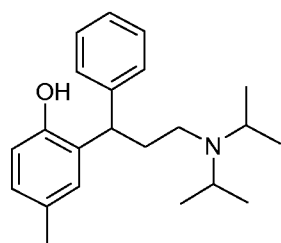
25

AC-2

**AC-2**

worin R entweder Methyl oder Ethyl bedeuten und worin X^- die vorstehend genannte

- 5 Bedeutungen aufweisen kann. In einer alternativen Ausführungsform kann die Verbindung der Formel **AC-2** auch in Form der freien Base **AC-2-base** vorliegen.

**AC-2-base**

- 10 Weiterhin genannte Verbindungen sind:
- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid
 - 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid
 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid
 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid
 - 15 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
 - 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
 - 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
 - 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
 - 20 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
 - 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
 - 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid

9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid

2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid

5 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

10 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid

9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid

9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid

15 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid

9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden

Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze

Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten

20 Bedeutungen haben kann.

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung,

die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Beclomethason, Betamethason,

Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol,

25 Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid,

Triamcinolon, RPR-106541, NS-126, CP-4112, NCX-1020, NCX-1024, NS-126, PLD-177, PL-2146 QAE-397 und

6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester

30 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester,

6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-
tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbonsäure
cyanomethyl ester

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und

5 gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls
existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher
Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise
Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate,
10 Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch
Furoate.

Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung,
die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin,

15 Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast,
Arofyllin, Atizoram, Oglemilastum, Tetomilast, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-
325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-
4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-
22888, YM-58997, Z-15370, GSK256066, ELB-353, ELB-526, GRC-4039, HT-0712,
20 L-826141 und

N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid
(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-
methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid

(R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon
25 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-
isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon

cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure]
2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-
difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on

30 cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
(R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
(S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat

9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

- 5 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat,
- 10 Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als EGFR-Hemmer gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-

- 15 EGF, Mab ICR-62 und

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

- 20 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

- 25 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

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

- 30 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

- 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 25 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
- 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-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin
- 30 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-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-
[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 5 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-
10 [(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
- 15 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-
20 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
- 25 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
- 30 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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-
20 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
- 25 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-
30 methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 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
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 5 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
- 10 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
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 15 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
- 20 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
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 25 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
- 30 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und

30 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat,

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

Als Dopamin-Rezeptor Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als PAF-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus lexipafant und 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 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 bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als LTB₄-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus AM-103, BIIL 284 und BIIL260 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze, Solvate, Prodrugs oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als LTD4-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, CR-3465, ONO-RS-531, L-733321, BAY-u9773 und 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als Histamin H1 Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei 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,

- 5 Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als Histamin H4 Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise

- 10 Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: JNJ-7777120 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind

Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid,

- 15 Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

Als Inhibitoren von Nicht-Rezeptor Tyrosine Kinasen wie zum Beispiel LYN, LCK,

- 20 SYK, ZAP-70, FYN, BTK oder ITK gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

2-[(2-aminoethyl)amino]-4-[(3-bromophenyl)amino]-5-Pyrimidinecarboxamid;

2-[[7-(3,4-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]amino]-3-Pyridinecarboxamid;

- 25 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-2,2-dimethyl-2H-Pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on;

N-[3-bromo-7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin

7-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,6-Naphthyridin-5-amin;

N-[7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;

- 30 N-[7-(2-thienyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;

N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Ethanediamin;

N-[7-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;

N-[7-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;

- N-(7-phenyl-1,6-naphthyridin-5-yl)-1,3-Propanediamin;
N-[7-(3-fluorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(3-chlorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
5 N-[7-(4-fluorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(4-fluorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(4-chlorophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
10 N-[7-[4-(diethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-[[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino]phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(4-bromophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
15 N-[7-(4-methylphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(methylthio)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(1-methylethyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-methyl-1,6-Naphthyridin-5-amin;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N,N-dimethyl-1,6-Naphthyridin-5-amin;
20 N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,4-Butanediamin;
N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,5-Pentanediamin;
3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]oxy]-1-Propanol;
4-[5-(4-aminobutoxy)-1,6-naphthyridin-7-yl]-N,N-dimethyl-Benzenamin;
4-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-1-Butanol;
25 N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-N-methyl-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-N'-methyl-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-N,N'-dimethyl-1,3-Propanediamin;
1-amino-3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol;
30 N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-2,2-dimethyl-1,3-Propanediamin;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(3-pyridinylmethyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin;
N-[(2-aminophenyl)methyl]-7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-Naphthyridin-5-amin;

- N-[7-[6-(dimethylamino)[1,1'-biphenyl]-3-yl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[3-chloro-4-(diethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(dimethylamino)-3-methoxyphenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(diethylamino)phenyl]-3-methyl-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
5 N-[7-(3'-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Ethanediamin,
N-[7-(4-methoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,6-Naphthyridine-1,3-Propanediamin;
N,N'-bis(3-aminopropyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,5-diamin;
N-[7-(4-methoxyphenyl)-2-(phenylmethoxy)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,6-Naphthyridine-
1,3-Propanediamin;
10 N5-(3-aminopropyl)-7-(4-methoxyphenyl)-N2-(phenylmethyl)-2,5-diamin;
N-[7-(2-naphthalenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(3,4-dimethylphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
15 1-amino-3-[[7-(2-naphthalenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol;
1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol;
1-amino-3-[[7-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-
Propanol;
1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol;
20 1-amino-3-[[7-(4-bromophenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol;
N-[7-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-2,2-dimethyl-1,3-
Propanediamin;
1-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]-2-Propanol;
2-[[2-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]ethyl]thio]-Ethanol;
25 7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(3-methyl-5-isoxazolyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-4-pyrimidinyl-1,6-Naphthyridin-5-amin;
N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Cyclohexanediamin;
N,N-dimethyl-4-[5-(1-piperazinyl)-1,6-naphthyridin-7-yl]-Benzenamin;
4-[5-(2-methoxyethoxy)-1,6-naphthyridin-7-yl]-N,N-dimethyl-Benzenamin;
30 1-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-4-Piperidinol;
1-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-3-Pyrrolidinol;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(2-furanylmethyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,6-Naphthyridin-5-amin;

- 1-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-4-Piperidinecarboxamid;
1-[3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]amino]propyl]-2-Pyrrolidinon;
N-[3'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naphthyridin-7-yl][1,1'-biphenyl]-3-yl]-Acetamid;
N-[7-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
5 N-[4'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naphthyridin-7-yl][1,1'-biphenyl]-3-yl]-Acetamid;
N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(2-thienyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
10 N-[7-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
N-[7-(6-methoxy-2-naphthalenyl)-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,3-Propanediamin;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-(4-pyridinylmethyl)-1,6-Naphthyridin-5-amin;
3-[[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]methylamino]-Propanenitril;
7-[4-(dimethylamino)phenyl]-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1,6-Naphthyridin-5-
15 amin;
N-[7-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,6-naphthyridin-5-yl]-1,2-Cyclohexanediamin.
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze,
Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze
20 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 MAP Kinase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur
Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: SCIO-323, SX-
011, SD-282, SD-169, NPC-037282, SX-004, VX-702, GSK-681323, GSK-856553,
ARRY-438162, ARRY-p38-002, ARRY-371797, AS-602801, AS-601245, AS-602183,
CEP-1347, KC706, TA-5493, RO-6226, Ro-1487, SC-409 und BIRB-796
30 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze,
Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Inhibitoren des NF- κ B Signalwegs oder der IKK Kinasen gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: MD-1041, MLN-041 und AVE-0547 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer
5 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als iNOS-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: S-(2-

Aminoethyl)isothioharnstoff, Aminoguanidin, 2-Aminomethylpyridin, AMT, L-
10 Canavanin, 2-Iminopiperidin, S-Isopropylisothioharnstoff, S-Methylisothioharnstoff, S-Ethylisothioharnstoff, S-Methylthiocitrullin, S-Ethylthiocitrullin, L-NA (N^{ω} -Nitro-L-arginin), L-NAME (N^{ω} -Nitro-L-argininmethylester), L-NMMA (N^{ω} -Monomethyl-L-arginin), L-NIO (N^{ω} -Iminoethyl-L-ornithin), L-NIL (N^{ω} -Iminoethyl-lysin), (S)-6-Acetimidoylamino-2-amino-hexanoic acid (1*H*-tetrazol-5-yl)-amid (SC-51), 1400W,
15 (S)-4-(2-Acetimidoylamino-ethylsulfanyl)-2-amino-buttersäure (GW274150), 2-[2-(4-Methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (BYK191023), 2-((R)-3-Amino-1-phenyl-propoxy)-4-chlor-5-fluorbenzonitril, 2-((1*R*,3*S*)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-6-trifluoromethyl-nicotinonitril, 2-((1*R*,3*S*)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-4-chlor-benzonitril, 2-((1*R*,3*S*)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-
20 5-yl-butylsulfanyl)-5-chlor-benzonitril, (2*S*,4*R*)-2-Amino-4-(2-chlor-5-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-4-thiazol-5-yl-butan-1-ol, 2-((1*R*,3*S*)-3-Amino-4-hydroxy-1-thiazol-5-yl-butylsulfanyl)-5-chlor-nicotinonitril, 4-((S)-3-Amino-4-hydroxy-1-phenyl-butylsulfanyl)-6-methoxy-nicotinonitril, substituierte 3-Phenyl-3,4-dihydro-1-isoquinolinamin wie z.B. AR-C102222, (1*S*,5*S*,6*R*)-7-Chlor-5-methyl-2-aza-
25 bicyclo[4.1.0]hept-2-en-3-ylamin (ONO-1714), (4*R*,5*R*)-5-Ethyl-4-methyl-thiazolidin-2-ylideneamin, (4*R*,5*R*)-5-Ethyl-4-methyl-selenazolidin-2-ylideneamin, 4-Aminotetrahydrobiopterin, (E)-3-(4-Chlor-phenyl)-*N*-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-ethylcarbamoyl}-2-pyridin-2-yl-ethyl)-acrylamid (FR260330), 3-(2,4-Difluor-phenyl)-6-[2-(4-imidazol-1-ylmethyl-phenoxy)-ethoxy]-2-
30 phenyl-pyridin (PPA250), 3-[[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl]-4-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäuremethylester (BBS-1), (R)-1-(2-Imidazol-1-yl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amid (BBS-2) und deren pharmazeutischen Salze, Prodrugs oder Solvate.

Als iNOS-Inhibitoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung können weiterhin antisense-Oligonucleotide, insbesondere solche antisense-Oligonucleotide, die iNOS-kodierende Nukleinsäuren binden, eingesetzt werden. Z.B. werden in WO
5 01/52902 antisense-Oligonucleotide, insbesondere antisense-Oligonucleotide, die iNOS kodierende Nukleinsäuren binden, zur Modulierung der Expression von iNOS beschrieben.

Als MRP4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung,
10 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus *N*-Acetyl-dinitrophenyl-Cysteine, cGMP, Cholate, Diclofenac, Dehydroepiandrosterone 3-glucuronide, Dehydroepiandrosterone 3-sulphate, Dilazep, Dinitrophenyl-S-glutathione, Estradiol 17- β -glucuronide, Estradiol 3,17-disulphate, Estradiol 3-glucuronide, Estradiol 3-sulphate, Estrone 3-sulphate, Flurbiprofen, Folate, N5-formyl-tetrahydrofolate,
15 Glycocholate, Glycolithocholic acid sulphate, Ibuprofen, Indomethacin, Indoprofen, Ketoprofen, Lithocholic acid sulphate, Methotrexate, MK571 ((*E*)-3-[[[3-[2-(7-Chloro-2-quinolinyl)ethenyl]phenyl]-[[3-dimethylamino)-3-oxopropyl]thio]methyl]thio]-propanoic acid), α -Naphthyl- β -D-glucuronide, Nitrobenzyl mercaptopurine riboside, Probenecid, PSC833, Sildenafil, Sulfinpyrazone, Taurochenodeoxycholate,
20 Taurocholate, Taurodeoxycholate, Tauroolithocholate, Tauroolithocholic acid sulphate, Topotecan, Trequinsin und Zaprinas, Dipyridamol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und ihrer pharmakologisch verträglichen Säure-Additionssalze und Hydrate.

Besonders bevorzugt sind *N*-Acetyl-dinitrophenyl-Cysteine, Dehydroepiandrosterone
25 3-sulphate, Dilazep, Dinitrophenyl-S-glutathione, Estradiol 3,17-disulphate, Flurbiprofen, Glycocholate, Glycolithocholic acid sulphate, Ibuprofen, Indomethacin, Indoprofen, Lithocholic acid sulphate, MK571, PSC833, Sildenafil, Taurochenodeoxycholate, Taurocholate, Tauroolithocholate, Tauroolithocholic acid sulphate, Trequinsin und Zaprinas, Dipyridamol, gegebenenfalls in Form ihrer
30 Racemate, Enantiomere, Diastereomere und ihrer pharmakologisch verträglichen Säure-Additionssalze und Hydrate.

Als Leukotriene Biosynthese Inhibitoren wie zum Beispiel aus der Gruppe der 5-Lipoxygenase (5-LO) Inhibitoren, cPLA2 Inhibitoren, Leukotriene A4 hydrolase Inhibitoren oder FLAP Inhibitoren, gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus zileuton, tiplelukast, 5 licofelone, darapladib, TA-270, IDEA-033, IDEA-070, NIK-639, ABT-761, fenleuton, tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, PLT-3514, CMI-903, PEP-03, CMI-977, MLN-977, CMI-947, LDP-977, efipiladib, PLA-695, veliflapon, MK-591, MK-886 und BAYx1005 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen 10 Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Nicht-steroidale antientzündliche Agenzien (NSAIDs) gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Piroxicam, Diclofenac, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, 15 Ketoprofen And Ibuprofen, Nimesulide, Indomethacin, Sulindac, Azapropazone, Phenylbutazone, Aspirin; Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Lumarocoxib, Parecoxib, Tenoxicam und Etoricoxib, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als CRTH2 Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Ramatroban, AP- 761, ODC-9101, SAR-398171, SAR-389644, Laropiprant, TM-30642, TM-30643 und TM-30089 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und 25 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als DP1-Rezeptor Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus S-5751, laropiprant, 30 SAR-389644 und TS-002 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Thromboxane Rezeptor Antagonist gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Seratrodast, BM-573, (+/-)-sodium[2-(4-chlorophenylsulfonylaminomethyl)- indan-5-yl]acetate monohydrate (Z-335) und KP-496 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, 5 Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Chemokine Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus BX-471, SH-T- 10 04268-H, MLN-3701, MLN-3897; MLX-010, MLX-025, MLX-011, MLX-031, MLX-045, AVE-0545, CP-481715, INCB-003284, INCB-8696, INCB-15050, INCB-9471, JNJ-27553292, Sch-417690, CCX-282, SB-656933, SCH-527123, SB-656933 und AMD-3100 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, 15 Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Neurokinin (NK1 oder NK2) Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: saredutant, Nepadutant, PRX-96026 und Figopitant gegebenenfalls in Form ihrer 20 Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Sphingosine1-phosphat Rezeptor Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: 25 c-6448 und FTY720 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Mucoregulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, 30 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: MSI-2216, Erdosteine, Fluorovent, Talniflumate, INO-4995, BIO-11006, VR-496, fudosteine und ENAC blocker 552617 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere,

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

Als PPAR gamma Agonist gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Rosiglitazone, Ciglitazone, Pioglitazone und SMP-028 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Rho Kinase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Fasudil gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Adenosine Rezeptor Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus CGH-2466, CVT-6883, MRS-1754, UK-432097 und L-971 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate

Als Bradykinin (BK2 oder BK1) Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Icatibant und MEN-16132 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate

Als Endothelin Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Actelion-1, Ambrisentan, Sitaxsentan, TBC-3711, TBC-3214 und Bosentan gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate

Als Interleukin 1-beta converting enzyme (ICE) Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pralnacasan, VRT-18858, RU-36384, VX-765 und VRT-43198 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
5 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Toll-like Rezeptor (TLR) Modulatoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
10 Resiquimod, PF-3512676, AVE-0675, Hepolisav, IMO-2055, CpG-28, TAK-242, SAR-21609, RC-52743198 und 852A gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

15 Als HMG-CoA Reductase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Avorvastatin gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

20 Als VLA-4 Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Natalizumab, valategrast, TBC-4746, CDP-323 und TL-1102 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer
25 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als ICAM-1 Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus BIRT-2584 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
30 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als SHIP Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus AQX-MN100 und MN-106 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als TNF α Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Infliximab, Adalimumab, Golimumab, CytoFab und Etanercept gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

Als Substanzen gegen Schwellungen der Atemwege gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Phenylephrine, Phenylpropanolamine, Pseudophedrine, Oxymetazoline, Epinephrine, Naphazoline, Xylometazoline, Propylhexedrine und Llevo-desoxyephedrine gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

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

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

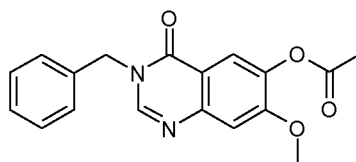
Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim

Menschen, in Dosierungen von 0.001-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

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

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

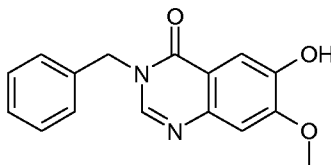


3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin

169 g 3,4-Dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin, 118.8 ml Benzylbromid und 138,2 g Kaliumcarbonat werden in 1600 ml Aceton für 8 Stunden auf 35-40°C erwärmt. Die Mischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2000 ml Wasser versetzt. Die Suspension wird auf 0°C abgekühlt, der Niederschlag wird abgesaugt, mit 400 ml Wasser und 400 ml tert.-Butylmethylether gewaschen und bei 50°C getrocknet. Der Feststoff wird in 4000 ml Methylenchlorid gelöst, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird in tert.-Butylmethylether suspendiert, abgesaugt und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 203 g (86% der Theorie)

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 325 [M+H]⁺

Beispiel II

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin

5

Verfahren A:

168.5 g 6-Hydroxy-7-methoxy-benzo[d][1,3]oxazin-4-on werden in 1200 ml Toluol gelöst und 74.7 ml Benzylamin werden zugegeben. Die Mischung wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag

10

wird abfiltriert und mit tert.-Butylmethylether gewaschen.

Ausbeute 124 g (72% der Theorie)

Verfahren B:

200 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-acetyloxy-7-methoxy-chinazolin werden in 200 ml Wasser und 1000 ml Ethanol suspendiert. 300 ml 10N Natriumhydroxid Lösung werden bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung 1 Stunde auf 30°C erwärmt. Nach Zugabe von 172 ml Essigsäure und 2000 ml Wasser wird die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und bei 60°C getrocknet.

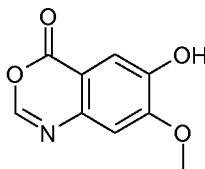
15

20

Ausbeute: 172,2 g (98% der Theorie)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

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

Beispiel III

25

6-Hydroxy-7-methoxy-benzo[d][1,3]oxazin-4-on

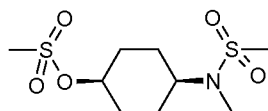
1 g 2-Amino-5-hydroxy-4-methoxy-benzoesäure (hergestellt durch Umsetzung von 2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzoesäure-methylester mit Kalilauge zu 2-Nitro-5-hydroxy-4-methoxy-benzoesäure-Kaliumsalz und anschließender katalytischer Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle) und 20 ml Orthoameisensäure-triethylester werden für 2.5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 0.97 g (93% der Theorie)

R_f-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 194 [M+H]⁺

Beispiel IV



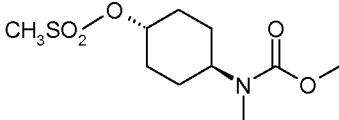
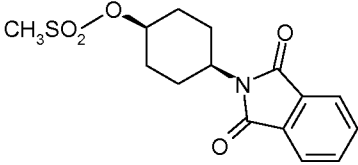
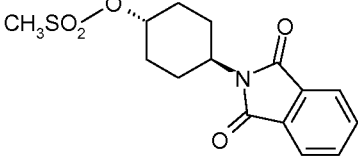
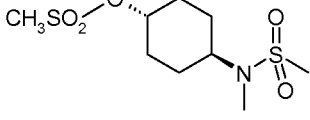
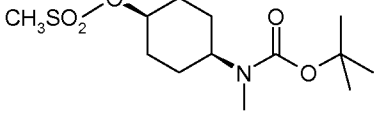
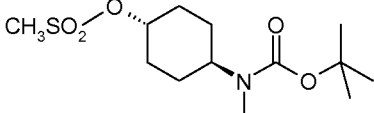
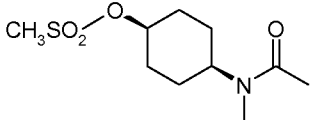
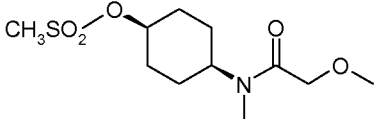
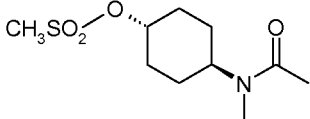
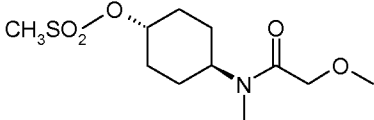
cis-1-(Methansulfonyloxy)-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan

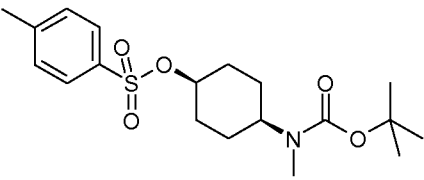
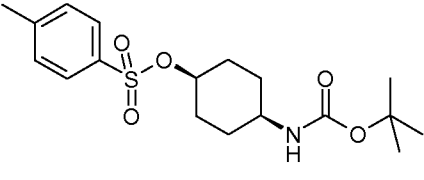
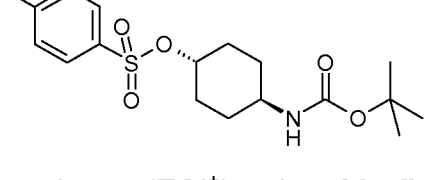
Hergestellt durch Umsetzung von cis-1-Hydroxy-4-methylamino-cyclohexan mit Methansulfonsäurechlorid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 286 [M+H]⁺

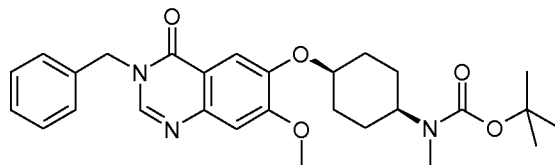
Analog Beispiel IV können erhalten werden:

Beispiel	Struktur
IV(1)	
IV(2)	
IV(3)	

Beispiel	Struktur
IV(4)	
IV(5)	
IV(6)	
IV(7)	
IV(8)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 308 [M+H]⁺
IV(9)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 308 [M+H]⁺
IV(10)	
IV(11)	
IV(12)	
IV(13)	

Beispiel	Struktur
IV(14)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 401 [M+NH₄]⁺
IV(15)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 370 [M+H]⁺
IV(16)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387 [M+NH₄]⁺

Beispiel V



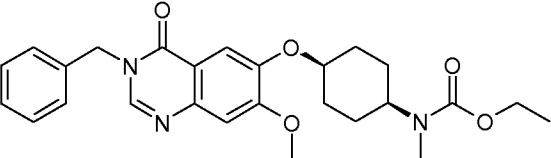
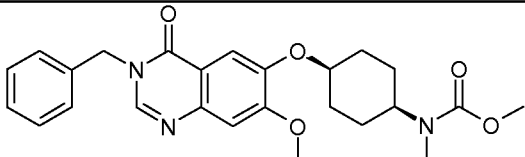
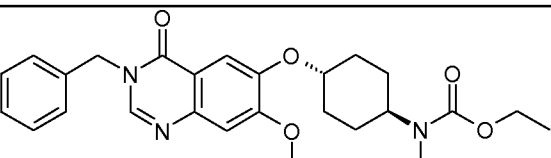
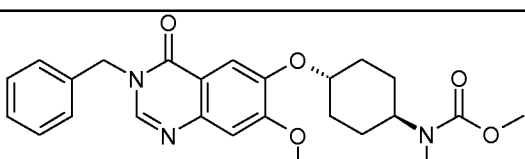
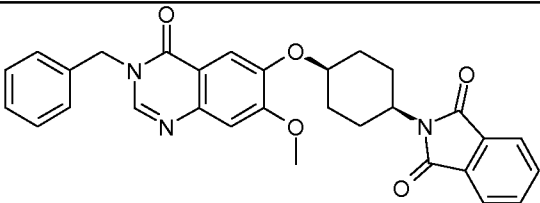
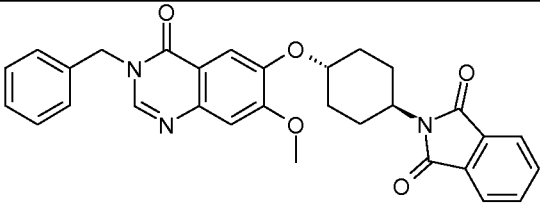
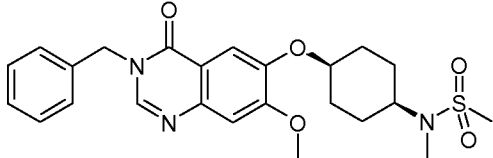
- 5 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-{cis-4-[N-(tert-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl-oxy}-7-methoxy-chinazolin

Hergestellt durch Umsetzung von 4 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin und 8.77 g cis-1-Methansulfonyloxy-4-[N-(tert-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan in Gegenwart von 4.33 g Kaliumcarbonat in 32 ml N-Methyl-pyrrolidinon bei 100-120°C.

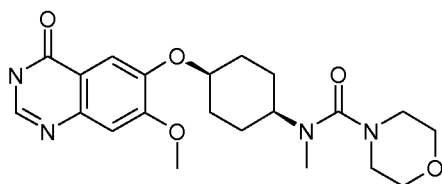
R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

Analog Beispiel V können erhalten werden:

Beispiel	Struktur
V(1)	
V(2)	
V(3)	
V(4)	
V(5)	
V(6)	
V(7)	

Beispiel	Struktur
V(8)	
V(9)	
V(10)	
V(11)	
V(12)	
V(13)	

Beispiel VI

3,4-Dihydro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-
 7-methoxy-chinazolin

Eine Mischung aus 1.4 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin und 20 ml Eisessig werden in Gegenwart von 0.3 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) bei 80°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat zur Trockene eingengt und mit 15 ml Essigester versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 5 ml Essigester nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0.8 g (70% der Theorie)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

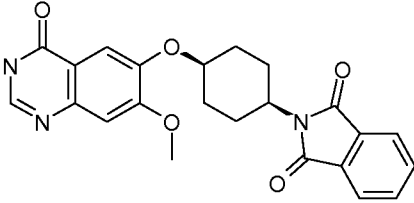
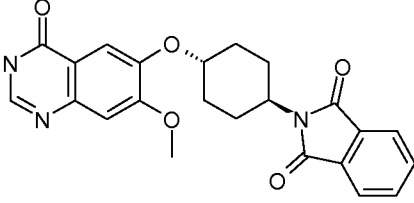
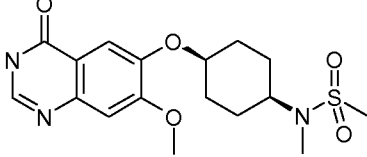
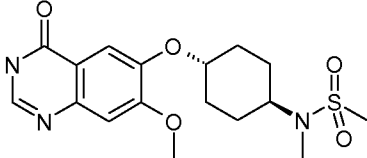
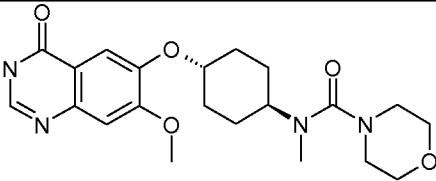
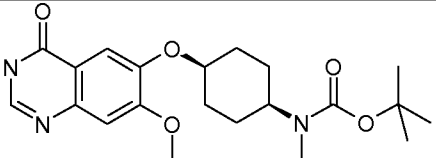
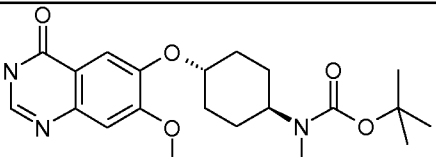
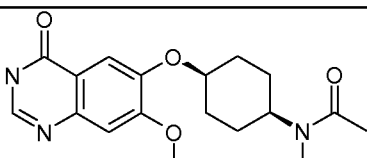
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

10

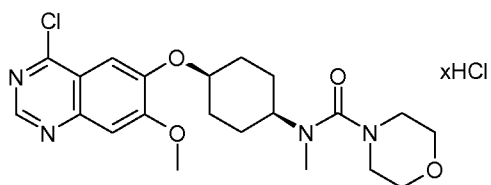
Analog Beispiel VI können erhalten werden:

15

Beispiel	Struktur
VI(1)	
VI(2)	
VI(3)	
VI(4)	

Beispiel	Struktur
VI(5)	
VI(6)	
VI(7)	
VI(8)	
VI(9)	
VI(10)	
VI(11)	
VI(12)	

Beispiel	Struktur
VI(13)	
VI(14)	
VI(15)	
VI(16)	
VI(17)	

Beispiel VII

4-Chlor-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-
chinazolin-hydrochlorid

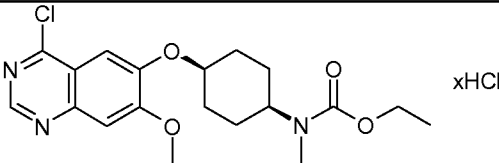
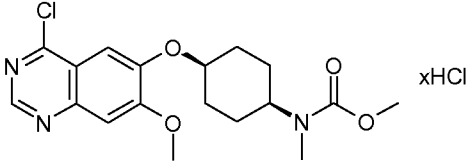
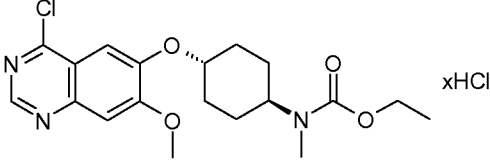
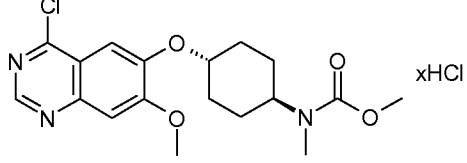
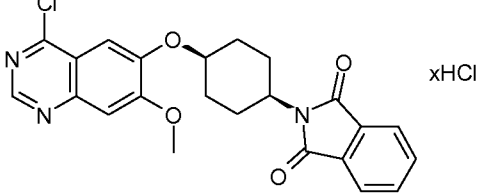
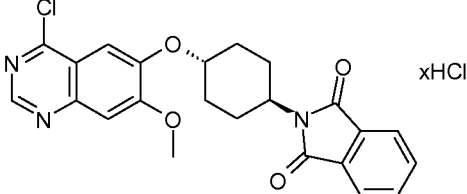
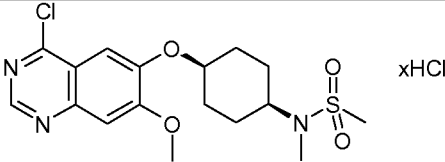
800 mg 3,4-Dihydro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin, 7 ml Thionylchlorid und 0.1 ml Dimethylformamid werden für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen
Anteile des Reaktionsgemisches werden am Rotationsverdampfer abgezogen, der
Rückstand mit Toluol versetzt und es wird erneut einrotiert.

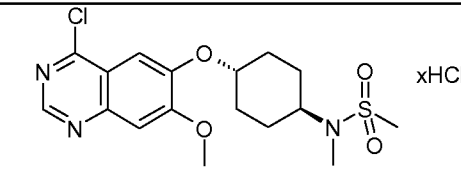
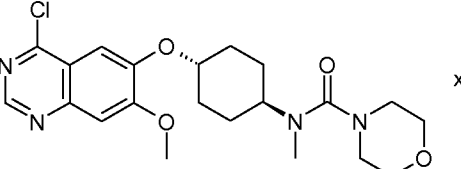
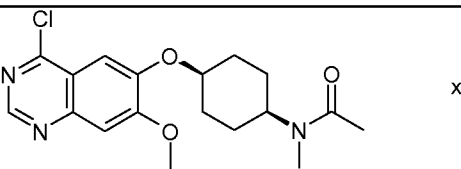
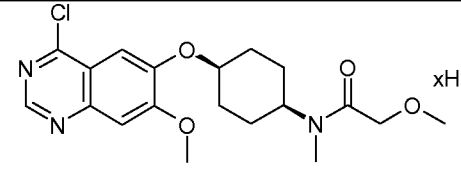
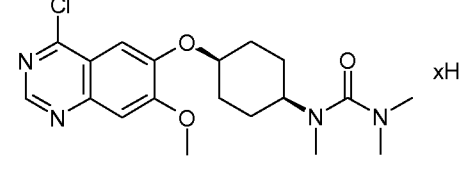
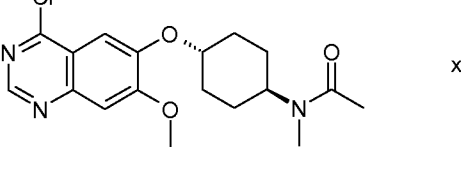
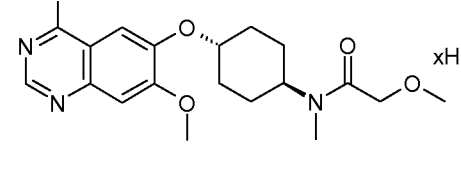
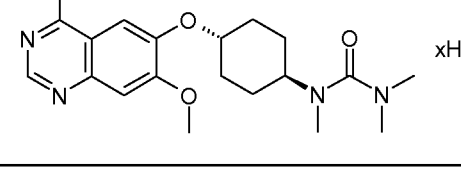
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435, 437 [M+H]⁺

Durch alkalische Aufarbeitung kann auch die freie Base erhalten werden.

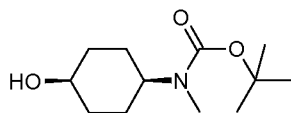
Analog Beispiel VII können erhalten werden:

5

Beispiel	Struktur
VII(1)	
VII(2)	
VII(3)	
VII(4)	
VII(5)	
VII(6)	
VII(7)	

Beispiel	Struktur
VII(8)	 <chem>COc1cc2ncnc2cc(OC)c1Oc3ccccc3N(S(=O)(=O)C)Cl</chem> xHCl
VII(9)	 <chem>COc1cc2ncnc2cc(OC)c1Oc3ccccc3NC(=O)N4CCOCC4Cl</chem> xHCl
VII(10)	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(Oc2cc3ncnc3cc(OC)c2OC)cc1Cl</chem> xHCl
VII(11)	 <chem>COCCOC(=O)Nc1ccc(Oc2cc3ncnc3cc(OC)c2OC)cc1Cl</chem> xHCl
VII(12)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3ncnc3cc(OC)c2OC)cc1Cl</chem> xHCl
VII(13)	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(Oc2cc3ncnc3cc(OC)c2OC)cc1Cl</chem> xHCl
VII(14)	 <chem>COCCOC(=O)Nc1ccc(Oc2cc3ncnc3cc(OC)c2OC)cc1Cl</chem> xHCl
VII(15)	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3ncnc3cc(OC)c2OC)cc1Cl</chem> xHCl

Durch alkalische Aufarbeitung können auch die freien Basen der vorstehend erwähnten Verbindungen erhalten werden.

Beispiel VIII

cis-1-Hydroxy-4-(N-tert-butyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan

5

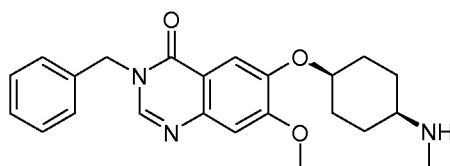
Hergestellt durch Umsetzung von cis-1-Hydroxy-4-methylamino-cyclohexan mit Pyrokohlensäure-di-tert-butylester in Essigester bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 230 [M+H]⁺

10 Analog Beispiel VIII können erhalten werden:

Beispiel	Struktur
VIII(1)	
VIII(2)	
VIII(3)	
VIII(4)	
VIII(5)	
VIII(6)	

Beispiel	Struktur
VIII(7)	
VIII(8)	
VIII(9)	

Beispiel IX

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin-Hydrochlorid

5

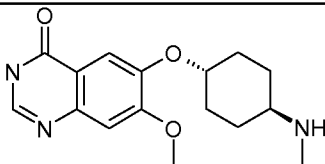
Hergestellt durch Behandlung von 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-{cis-4-[N-(tert-butyloxycarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl-oxy}-7-methoxy-chinazolin mit isopropanolischer Salzsäure in Ethanol bei 40°C.

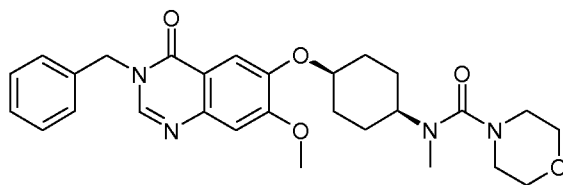
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 394 [M+H]⁺

10

Analog Beispiel IX können erhalten werden:

Beispiel	Struktur
IX(1)	
IX(2)	

Beispiel	Struktur
IX(3)	

Beispiel X

3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-
cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin

Zu einem Gemisch aus 3 g 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-(cis-4-methylamino-cyclohexyl-oxy)-7-methoxy-chinazolin-Hydrochlorid, 2.67 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 25 ml Acetonitril werden unter Kühlung im Eisbad 1.18 ml Morpholinocarbonylchlorid gelöst in 5 ml Acetonitril zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird das Reaktionsgemisch zwischen 50 ml Wasser und 30 ml Essigester verteilt. Die Wasserphase wird mit 50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (97:3 bis 95:5) gereinigt.

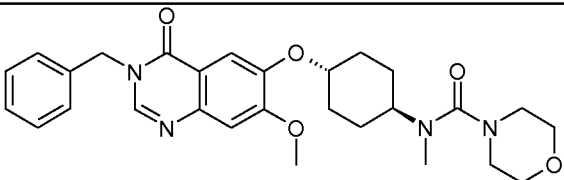
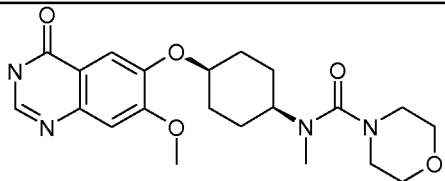
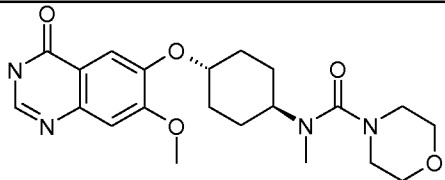
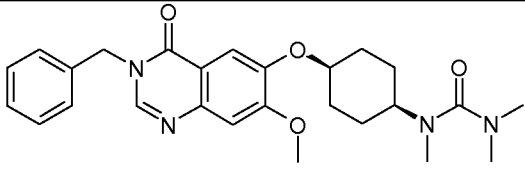
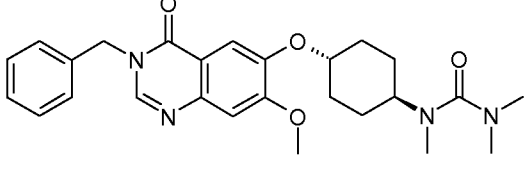
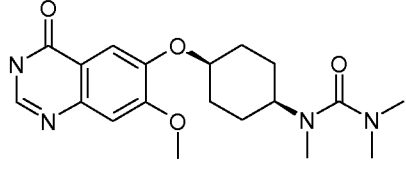
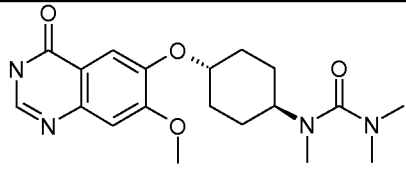
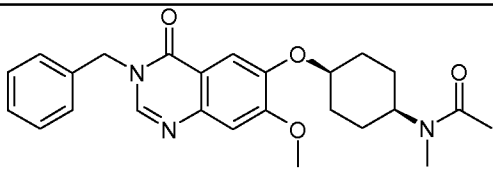
Ausbeute: 1.5 g (42% der Theorie)

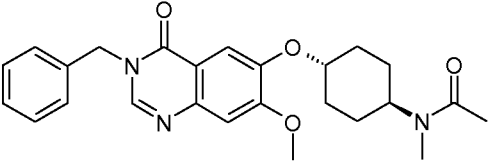
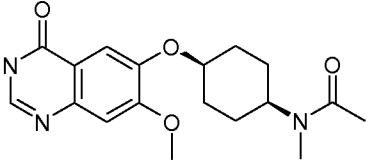
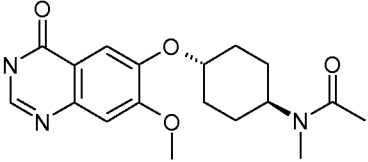
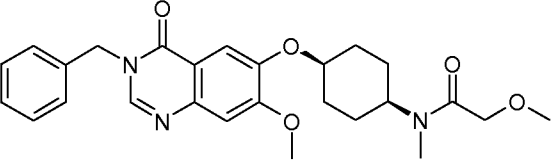
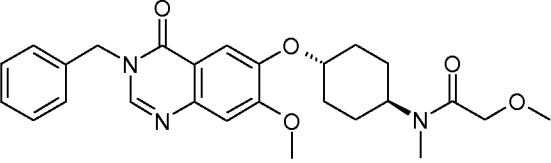
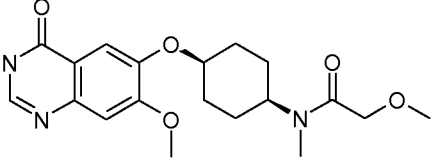
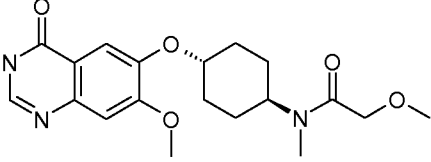
R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 507 [M+H]⁺

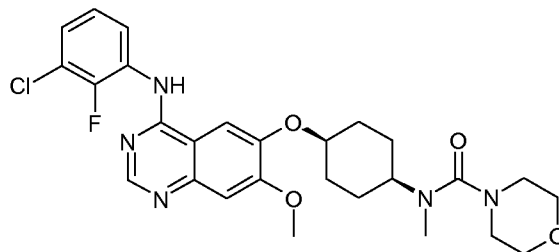
Analog Beispiel X können erhalten werden:

Beispiel	Struktur
----------	----------

Beispiel	Struktur
X(1)	
X(2)	
X(3)	
X(4)	
X(5)	
X(6)	
X(7)	
X(8)	

Beispiel	Struktur
X(9)	
X(10)	
X(11)	
X(12)	
X(13)	
X(14)	
X(15)	

Herstellung der Endverbindungen:**5 Beispiel 1**



4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin

- 5 800 mg 3,4-Dihydro-4-oxo-6-[cis-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin, 7 ml Thionylchlorid und 0.1 ml Dimethylformamid werden für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Anteile des Reaktionsgemisches werden am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit Toluol versetzt und es wird erneut einrotiert. Der Rückstand wird mit
- 10 30 ml Isopropanol und 643 mg 3-Chlor-2-fluor-anilin versetzt. Die Mischung wird 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand zwischen 70 ml Essigester und 30 ml 10%iger wässriger Kaliumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch
- 15 Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5 bis 70:30) gereinigt.

Ausbeute: 580 mg (56% der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 7:1)

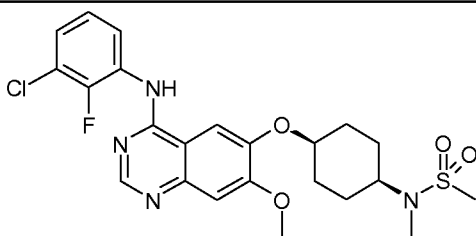
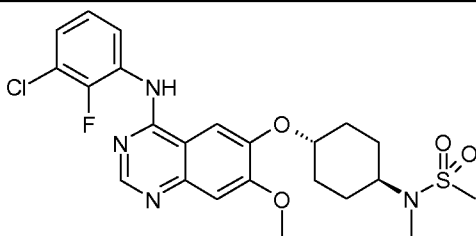
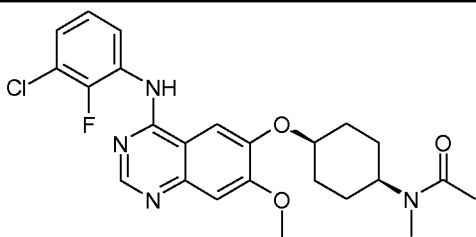
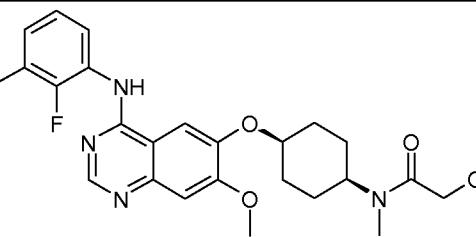
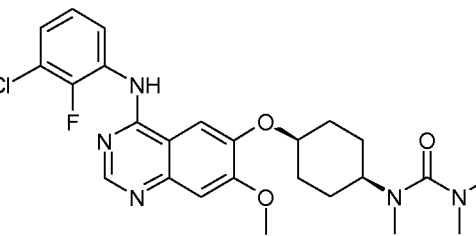
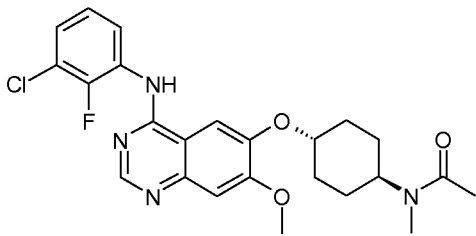
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 544, 546 [M+H]⁺

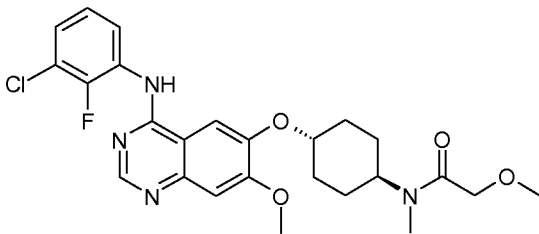
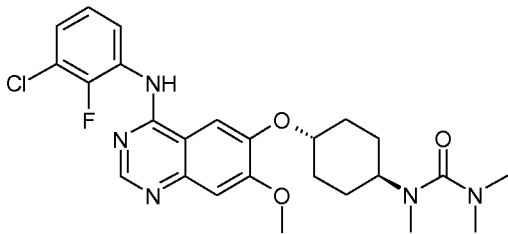
20

Analog Beispiel 1 können erhalten werden:

Beispiel 1	Struktur
(1)	

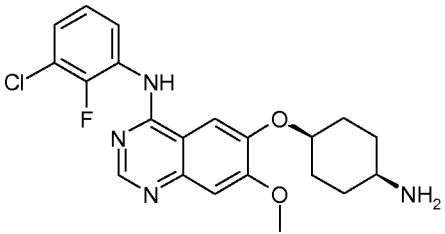
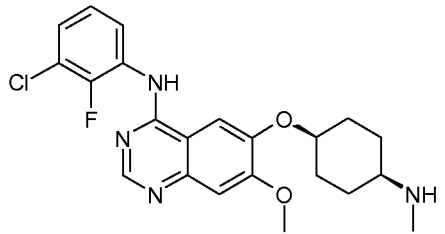
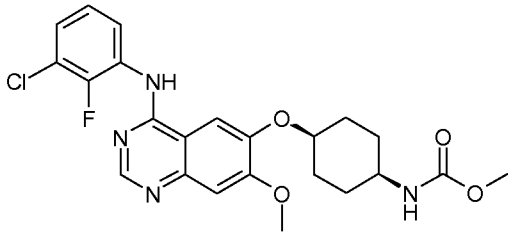
Beispiel 1	Struktur
	Massenspektrum (ESI ⁺): m/z = 544, 546 [M+H] ⁺
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

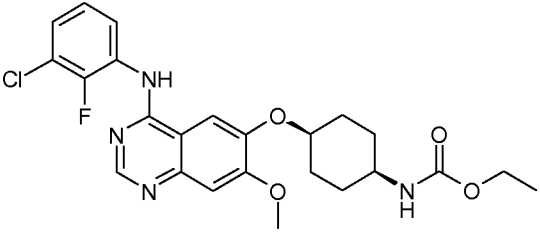
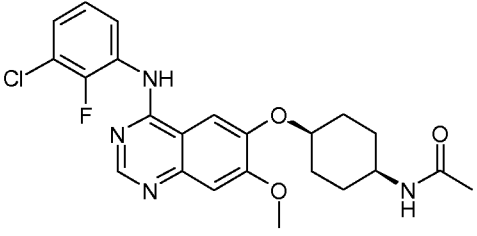
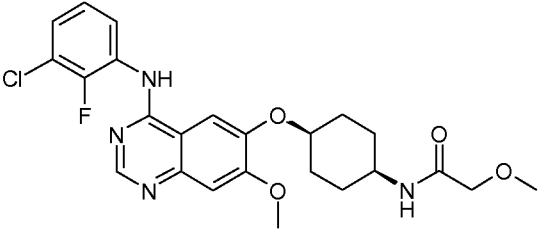
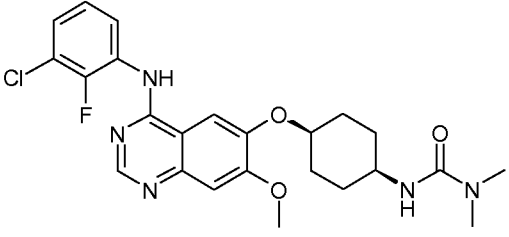
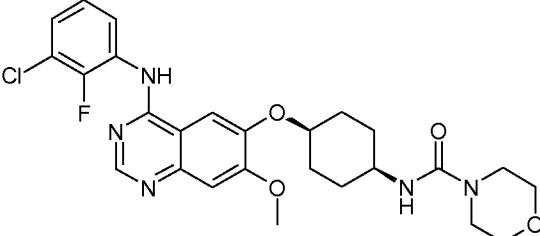
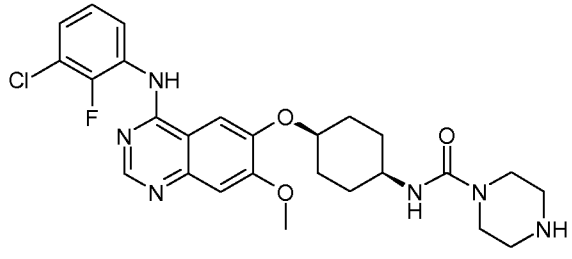
Beispiel 1	Struktur
(8)	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Oc2cc3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)cnc3cc2OC)cc1</chem>
(9)	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(O[C@H]2C=CC(OC)=CC2Oc3cc4nc(Nc5cc(F)c(Cl)cc5)cnc4cc3OC)cc1</chem>
(10)	 <chem>CC(=O)N(C)c1ccc(Oc2cc3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)cnc3cc2OC)cc1</chem>
(11)	 <chem>COC(=O)N(C)c1ccc(Oc2cc3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)cnc3cc2OC)cc1</chem>
(12)	 <chem>CN(C)C(=O)N(C)c1ccc(Oc2cc3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)cnc3cc2OC)cc1</chem>
(13)	 <chem>CC(=O)N(C)c1ccc(O[C@H]2C=CC(OC)=CC2Oc3cc4nc(Nc5cc(F)c(Cl)cc5)cnc4cc3OC)cc1</chem>

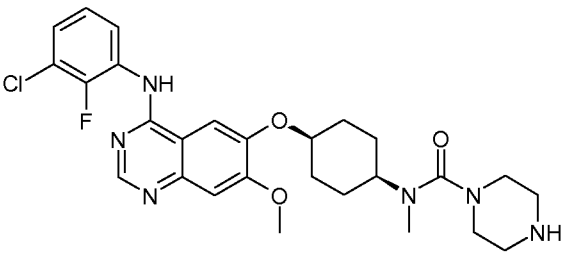
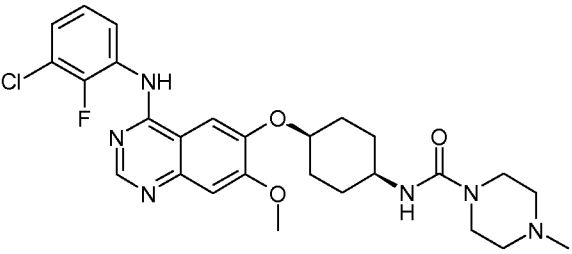
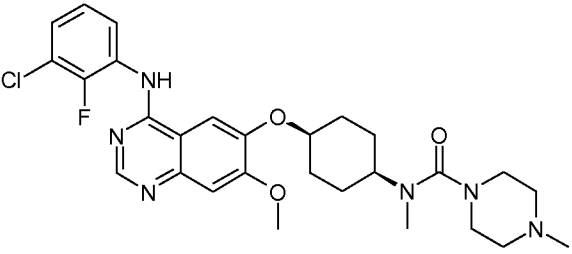
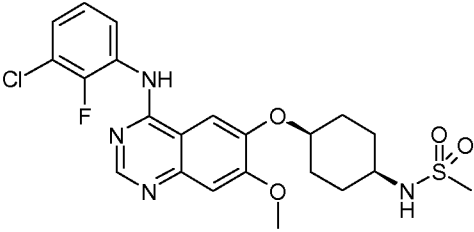
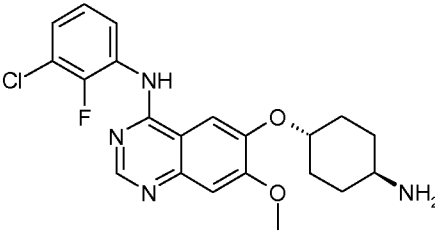
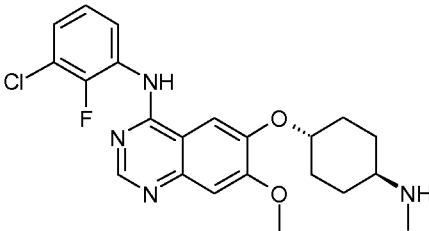
Beispiel 1	Struktur
(14)	
(15)	

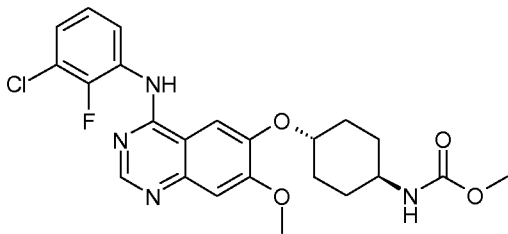
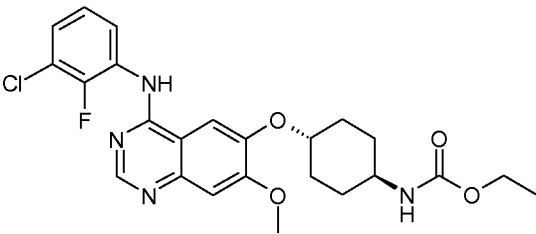
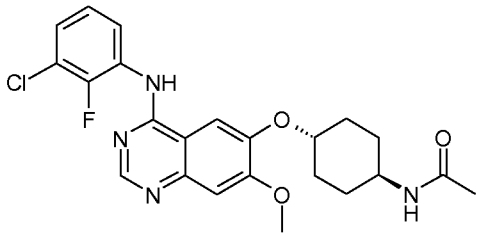
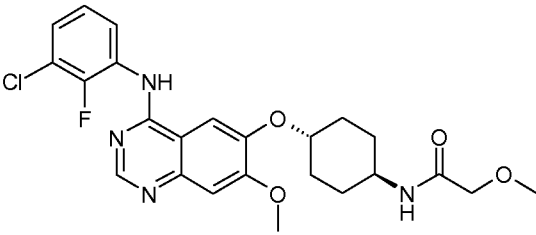
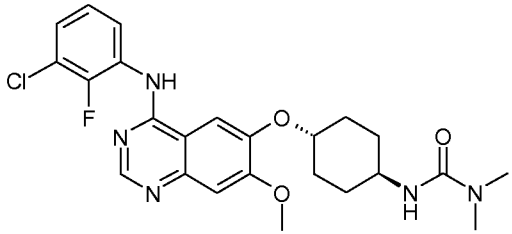
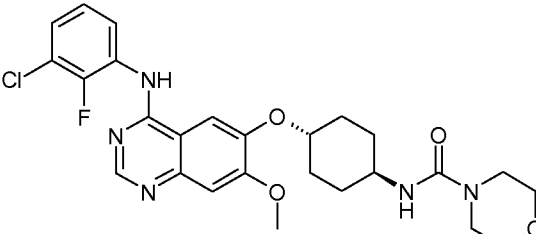
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

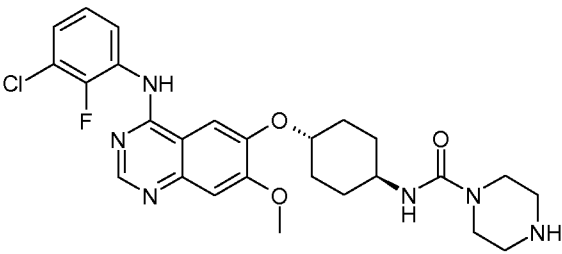
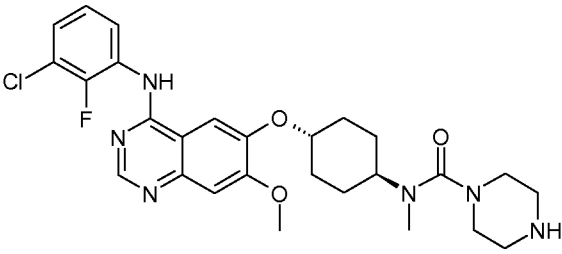
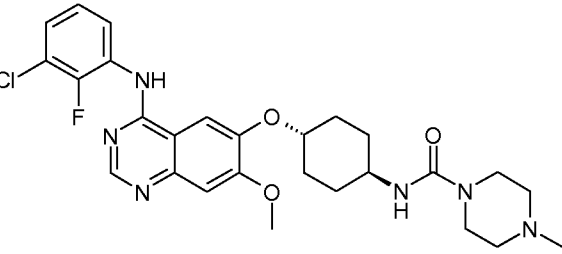
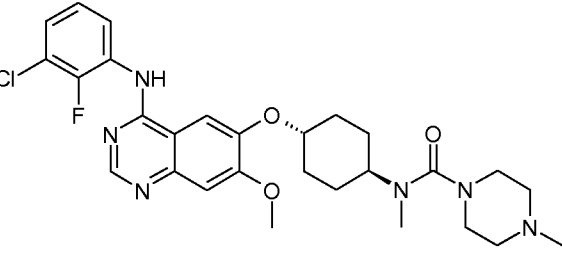
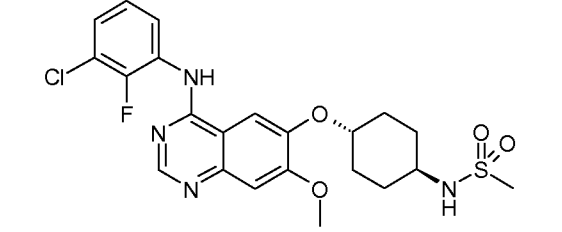
5

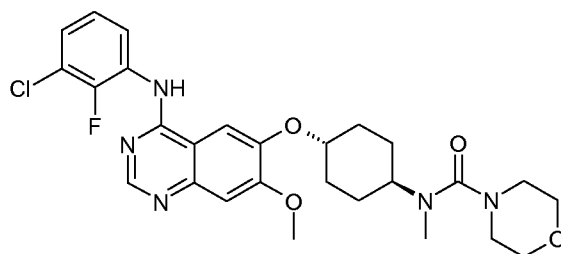
Beispiel 1	Struktur
(16)	
(17)	
(18)	

Beispiel 1	Struktur
(19)	 <chem>CCOC(=O)N[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2cc(OC)c3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)nc32</chem>
(20)	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2cc(OC)c3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)nc32</chem>
(21)	 <chem>COC(=O)N[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2cc(OC)c3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)nc32</chem>
(22)	 <chem>CN(C)C(=O)N[C@H]1CCCC[C@@H]1Oc2cc(OC)c3nc(Nc4cc(F)c(Cl)cc4)nc32</chem>
(23)	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)N[C@H]2CCCC[C@@H]2Oc3cc(OC)c4nc(Nc5cc(F)c(Cl)cc5)nc43</chem> Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺
(24)	 <chem>C1CCNCC1C(=O)N[C@H]2CCCC[C@@H]2Oc3cc(OC)c4nc(Nc5cc(F)c(Cl)cc5)nc43</chem>

Beispiel 1	Struktur
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

Beispiel 1	Struktur
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺

Beispiel 1	Struktur
(37)	 <chem>COc1cc2nc3c(ncn3c2c1OC)Nc1cc(F)c(Cl)cc1C1CCC(CC1)NC(=O)N2CCNCC2</chem>
(38)	 <chem>COc1cc2nc3c(ncn3c2c1OC)Nc1cc(F)c(Cl)cc1C1CCC(CC1)N(C)C(=O)N2CCNCC2</chem>
(39)	 <chem>COc1cc2nc3c(ncn3c2c1OC)Nc1cc(F)c(Cl)cc1C1CCC(CC1)NC(=O)N2CCN(C)CC2</chem>
(40)	 <chem>COc1cc2nc3c(ncn3c2c1OC)Nc1cc(F)c(Cl)cc1C1CCC(CC1)N(C)C(=O)N2CCN(C)CC2</chem>
(41)	 <chem>COc1cc2nc3c(ncn3c2c1OC)Nc1cc(F)c(Cl)cc1C1CCC(CC1)NS(=O)(=O)C</chem>

Beispiel 2

4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin

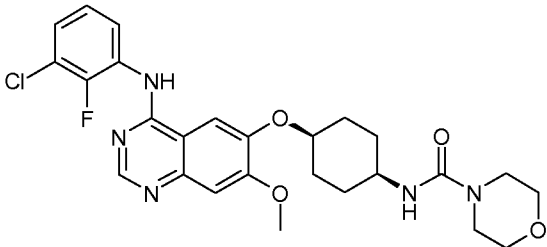
5

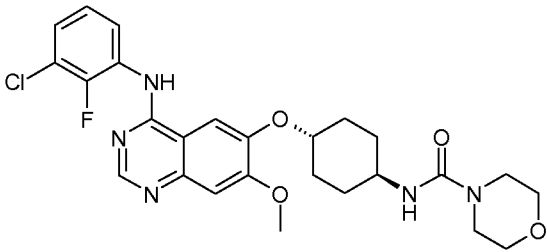
2600 mg 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(methylamino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin-hydrochlorid werden in 20 ml Acetonitril suspendiert, dann werden 3.1 ml Triethylamin zugesetzt und 0.723 ml Morpholin-N-carbonylchlorid, gelöst in 5 ml Acetonitril, bei $< 8^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril ausgerührt, der Feststoff abgesaugt und getrocknet.

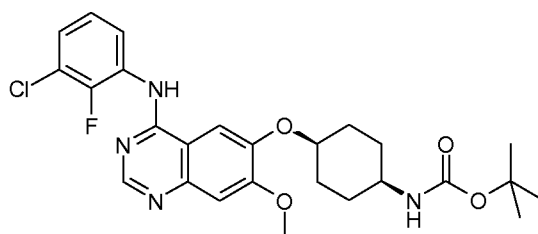
10

15 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 544, 546 [\text{M}+\text{H}]^+$

Analog Beispiel 2 werden erhalten:

Beispiel 2	Struktur
(1)	 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 530, 532 [\text{M}+\text{H}]^+$

(2)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺
-----	--

Beispiel 3

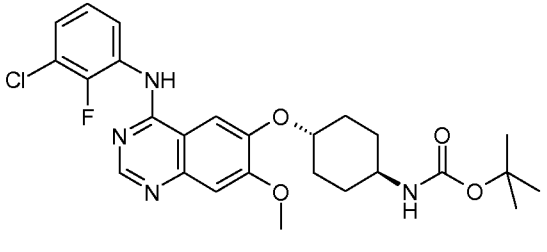
5

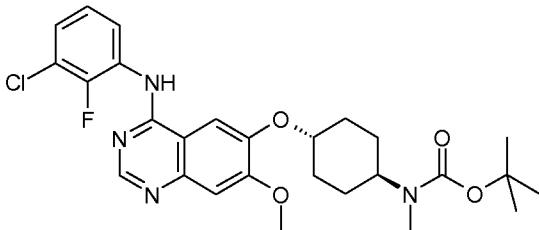
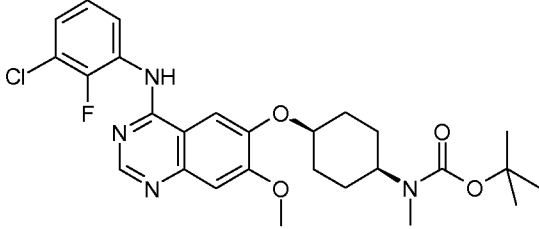
4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(tert.-butoxycarbonyl-amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-chinazolin

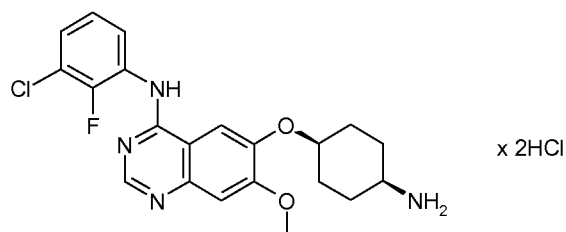
10 Hergestellt durch Umsetzung von 5 g 4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin und 8.7 g der Verbindung des Beispiels IV(16) in Gegenwart von 4.3 g Kaliumcarbonat in 40 ml N,N-Dimethylformamid bei 80°C.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 517, 519 [M+H]⁺

15 Analog Beispiel 3 werden erhalten:

Beispiel 3	Struktur
(1)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 517, 519 [M+H]⁺

(2)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺
(3)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

5 **Beispiel 4**

4-[(3-Chlor-2-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(amino)-cyclohexyl-oxy]-7-methoxy-
chinazolin-dihydrochlorid

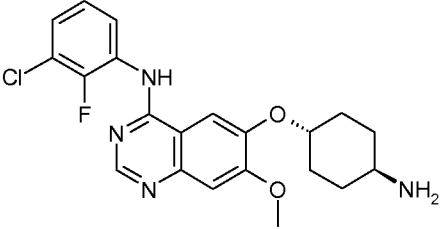
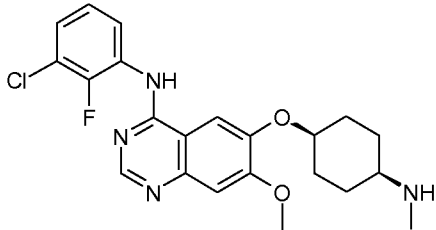
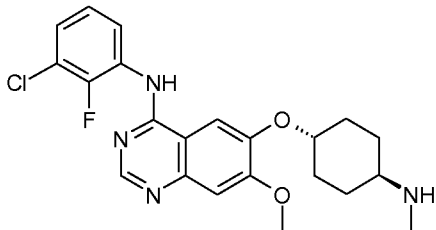
10

Hergestellt durch Behandlung von 843 mg der Verbindung des Beispiels 3 mit 3.3 ml
isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in 8 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 4	Struktur
(1)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M+H]⁺
(2)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺
(3)	 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

Beispiel 5

5 Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

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

230.0 mg

Herstellung:

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

Kerngewicht: 230 mg
Stempel: 9 mm, gewölbt

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

Dragéegewicht: 245 mg.

20

Beispiel 6

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

25 Zusammensetzung:

1	Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	100.0 mg
	Milchzucker	80.0 mg
	Maisstärke	34.0 mg
30	Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
	Magnesiumstearat	2.0 mg
		220.0 mg

Herstellungsverfahren:

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

Tablettengewicht: 220 mg

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

Beispiel 7

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1	Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	150.0 mg
	Milchzucker pulv.	89.0 mg
20	Maisstärke	40.0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10.0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
	Magnesiumstearat	1.0 mg
		300.0 mg

Herstellung:

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

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

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 8

5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

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

15

Herstellung:

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

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

20 Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

25 Beispiel 9

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg

Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

Herstellung:

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

Beispiel 10

- 10 Suspension mit 50 mg Wirksubstanz
-

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

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

- 25 Herstellung:

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

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

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

10

Herstellung:

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

15 Beispiel 12

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Beispiel 13

30 Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5.0	mg
Lactose für Inhalationszwecke	15.0	mg
	20.0	mg

5 Herstellung:

Die Wirksubstanzen werden mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

10 Kapselgewicht: 70.0 mg
Kapselgröße: 3

Beispiel 14

15 Inhalationslösung für Handvernebler mit 2.5 mg Wirksubstanzen

1 Hub enthält:

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

25 Herstellung:

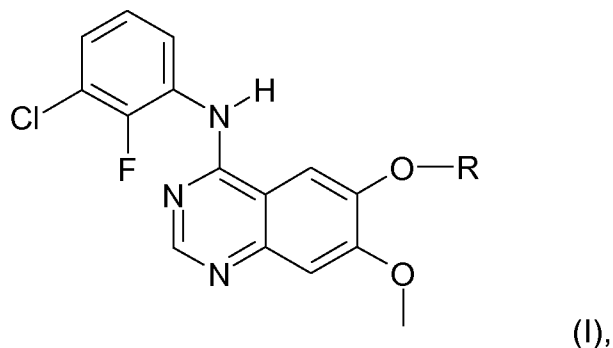
Die Wirksubstanzen und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

30 Füllmasse des Behälters: 4.5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I)

5



worin

- 10 R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 cis-4-Amino-cyclohexyl, trans-4-Amino-cyclohexyl,
 cis-4-Methylamino-cyclohexyl, trans-4-Methylamino-cyclohexyl,
 cis-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxycarbonylamino)-
 cyclohexyl,
 15 cis-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-, trans-4-(N-Methoxycarbonyl-
 N-methyl-amino)-cyclohexyl,
 cis-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Ethyloxycarbonylamino)-
 cyclohexyl,
 cis-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Ethyloxycarbonyl-
 20 N-methyl-amino)-cyclohexyl,
 cis-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-
 cyclohexyl,
 cis-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-tert.-
 Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
 25 cis-4-(Acetylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Acetylamino)-cyclohexyl,
 cis-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-
 cyclohexyl,

cis-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxyacetyl-N-
methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Dimethylaminocarbonyl-
amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-
Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-
cyclohexyl,
cis-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-
Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-
amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Piperazin-1-
ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, trans-4-[(4-Methyl-
piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl,
cis-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl, trans-4-[N-(4-
Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl,
cis-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methansulfonyl-N-
methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-Phthalimido-cyclohexyl und trans-4-Phthalimido-
cyclohexyl,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
Solvate und Hydrate,
bedeutet.

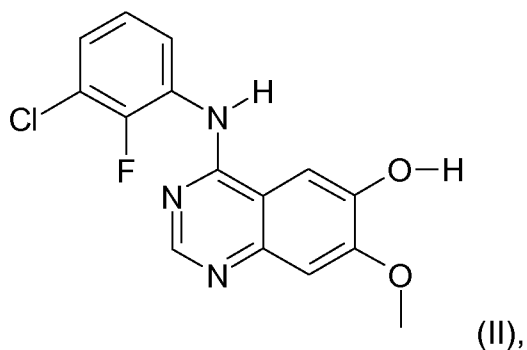
2. Verbindungen nach Anspruch 1,

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- cis-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-, trans-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
5 cis-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Ethyloxycarbonylamino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Ethyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-
10 cyclohexyl,
cis-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxyacetyl-N-
15 methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
20 cis-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-
25 amino)-cyclohexyl,
cis-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl,
cis-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, trans-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl,
30 cis-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl, trans-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl,
cis-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl,

cis-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-Phthalimido-cyclohexyl und trans-4-Phthalimido-cyclohexyl,

- 5 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren und ihrer Gemische, sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
 Solvate und Hydrate,
 bedeutet.
- 10 3. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit
 anorganischen oder organischen Säuren.
4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein
 physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 2 neben gegebenenfalls
15 einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
5. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis
 2 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder
 malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der
20 Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des
 Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß
 Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
- 25 a) eine Verbindung der Formel (II)



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

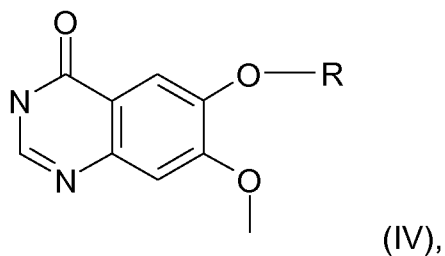


worin,

R wie im Anspruch 1 definiert ist, und

10 Z^1 eine Austrittsgruppe oder Hydroxygruppe darstellt,
umgesetzt wird, oder

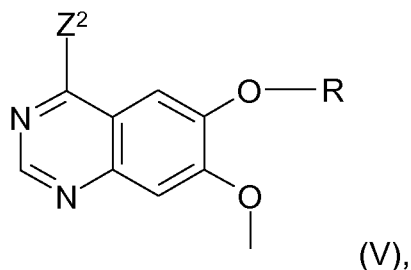
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



15

in der R wie im Anspruch 1 definiert ist,

mit einem Halogenierungsmittel zu einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (V),



in der R wie im Anspruch 1 definiert ist, und Z^2 ein Halogenatom darstellt, umgesetzt wird, und anschließend mit 3-Chlor-2-fluor-anilin umgesetzt wird.

5

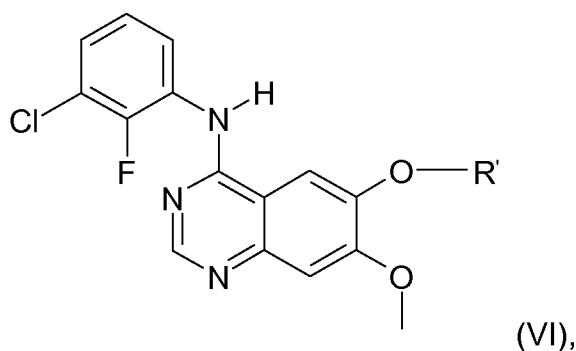
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus cis-4-

- 10 (Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxycarbonylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl-, trans-4-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(Ethoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Ethoxycarbonylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(tert.-
- 15 Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(Acetylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Acetylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-
- 20 (Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Methoxyacetyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Methoxyacetyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Dimethylaminocarbonyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Dimethylaminocarbonyl-N-methyl-amino)-
- 25 cyclohexyl, cis-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Morpholinocarbonyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Morpholinocarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(Piperazin-1-ylcarbonyl-amino)-cyclohexyl,

cis-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, trans-4-(N-Piperazin-1-ylcarbonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, cis-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, trans-4-[(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-amino]-cyclohexyl, cis-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl, trans-4-[N-(4-Methyl-piperazin-1-ylcarbonyl)-N-methyl-amino]-cyclohexyl, cis-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, trans-4-(Methansulfonylamino)-cyclohexyl, cis-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl und trans-4-(N-Methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexyl, bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



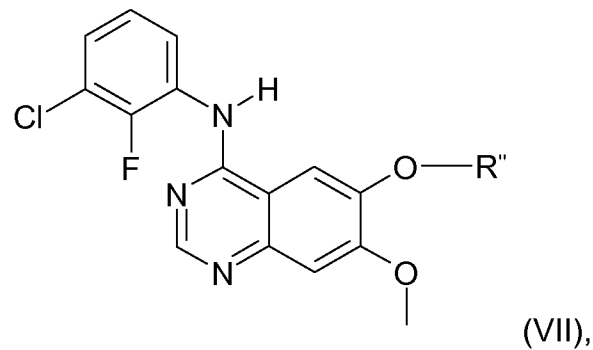
worin

R' ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus cis-4-Amino-cyclohex-1-yl, trans-4-Amino-cyclohex-1-yl, cis-4-(Methylamino)-cyclohex-1-yl und trans-4-(Methylamino)-cyclohex-1-yl, darstellt, mit einem entsprechenden Acylierungsmittel umgesetzt wird.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R eine cis-4-Phthalimido-cyclohex-1-yl- oder trans-4-Phthalimido-cyclohex-1-yl-Gruppe bedeutet, und

eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII)



worin,

- 5 R'' eine cis-4-Amino-cyclohex-1-yl- oder trans-4-Amino-cyclohex-1-yl-Gruppe darstellt,

mit Phthalsäureanhydrid oder einem anderen reaktiven Derivat der Phthalsäure ungesetzt wird.

10

9. Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel **1** gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weitere PDE4-
- 15 Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten, PI3-Kinase Inhibitoren, MPR4-Inhibitoren, iNOS-Inhibitoren und SYK-Inhibitoren oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/061842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/94 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/028469 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31 March 2005 (2005-03-31) page 5, line 15 - page 5, line 21; claims 1-36; examples 1-12	1-9
A	WO 2005/028470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31 March 2005 (2005-03-31) page 5, line 15 - page 5, line 21; claims 1-44; examples 1-9	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2008

Date of mailing of the international search report

10/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028469 A	31-03-2005	AT 352550 T	15-02-2007
		AU 2004274227 A1	31-03-2005
		BR PI0414532 A	07-11-2006
		CA 2538752 A1	31-03-2005
		DE 602004004553 T2	25-10-2007
		DK 1667992 T3	30-04-2007
		ES 2279441 T3	16-08-2007
		HK 1091489 A1	01-06-2007
		HR 20070113 T3	30-04-2007
		IS 8412 A	12-04-2006
		JP 4036885 B2	23-01-2008
		JP 2007505875 T	15-03-2007
		JP 2008037874 A	21-02-2008
		KR 20060089742 A	09-08-2006
		MX PA06003113 A	20-06-2006
		UY 28522 A1	29-04-2005
WO 2005028470 A	31-03-2005	AT 353888 T	15-03-2007
		DE 602004004811 T2	22-11-2007
		ES 2281007 T3	16-09-2007
		HK 1091486 A1	22-06-2007
		JP 2007505878 T	15-03-2007
		US 2007037837 A1	15-02-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/061842

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D239/94 A61K31/505 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/028469 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31. März 2005 (2005-03-31) Seite 5, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 21; Ansprüche 1-36; Beispiele 1-12 -----	1-9
A	WO 2005/028470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31. März 2005 (2005-03-31) Seite 5, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 21; Ansprüche 1-44; Beispiele 1-9 -----	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/04/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, Arnold

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/061842

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005028469 A	31-03-2005	AT 352550 T	15-02-2007
		AU 2004274227 A1	31-03-2005
		BR PI0414532 A	07-11-2006
		CA 2538752 A1	31-03-2005
		DE 602004004553 T2	25-10-2007
		DK 1667992 T3	30-04-2007
		ES 2279441 T3	16-08-2007
		HK 1091489 A1	01-06-2007
		HR 20070113 T3	30-04-2007
		IS 8412 A	12-04-2006
		JP 4036885 B2	23-01-2008
		JP 2007505875 T	15-03-2007
		JP 2008037874 A	21-02-2008
		KR 20060089742 A	09-08-2006
		MX PA06003113 A	20-06-2006
		UY 28522 A1	29-04-2005
WO 2005028470 A	31-03-2005	AT 353888 T	15-03-2007
		DE 602004004811 T2	22-11-2007
		ES 2281007 T3	16-09-2007
		HK 1091486 A1	22-06-2007
		JP 2007505878 T	15-03-2007
		US 2007037837 A1	15-02-2007