



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0476776

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO

ANT

NERC

PROCEDIMIENTO

ARA SU PREPARACION

ASI COMO SU USO COMO MEDICAMENTOS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/46

71 SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

DOMICILIO

Ingelheim am Rh in R públic Feder l d Alemanai

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

Códig No 1092

22 BOGOTA D C

(O MA)

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 04076776 00000000 Folios: 130
Fecha (ADM): 2004-08-06 17:24:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

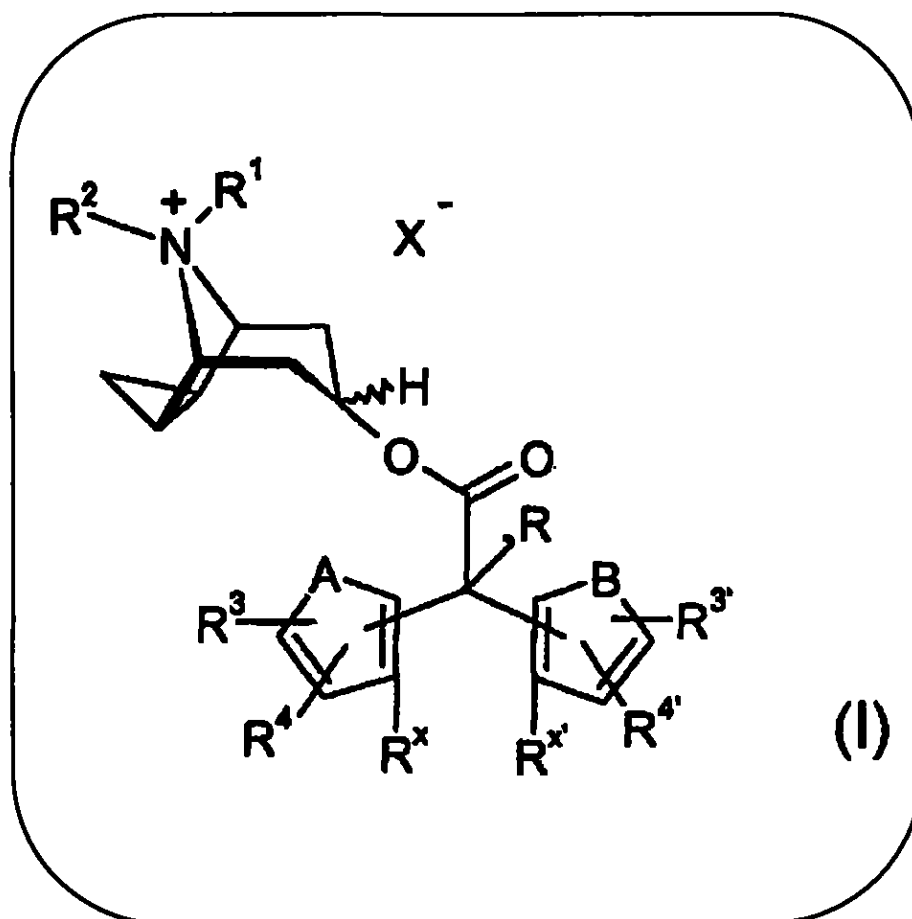
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN
Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania		C.C.	☐ NIT ☐
Dirección: Blinger Strasse 173, 55218 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania		C.E.	☐ Otro ☐
Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania		Cual _____ Número _____	
3	REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN
Nombre: EMILIO FERRERO		C.C.	☒ NIT ☐
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35		C.E.	☐ Otro ☐
Teléfono: 347 36 11		Cual _____	
Fax: 217 92 11		Número 438.019 T.P 31.929	
E-mail: clientes@camyp.com.			
Domicilio: Bogotá, Colombia.			
4	INVENTOR (ES) (72)		
1. Georg SPECK In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania			2. Christian EICKMEIER Ayerstrasse 10/2, 88441 Mittelbiberach, República Federal de Alemania
3. Sabine PESTEL Thüringenstrasse 43, 88400 Biberach, República Federal de Alemania			4. Sabine GERMEYER Hugo-Häring-Strasse 4, 88400 Biberach, República Federal de Alemania
5. Michael P. PIEPER Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach, República Federal de Alemania			6. Steffen BREITFELDER Wiehergasse 21, 88433 Assmannshardt, República Federal de Alemania
7. Matthias GRAUERT Osterbergstrasse 10, 88400 Biberach, República Federal de Alemania			
5	PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00533			Fecha: 21 de Enero de 2003
Publicación Internacional No. WO 03/084418 A1			Fecha: 7 de Agosto de 2003
6	Título (54)		
ANTICOLINÉRGIC S, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ COMO SU USO COM MEDICAMENTOS			

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 451/10, A61K 31/46</u>				
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>DE</u>	<u>31 de Enero de 2002</u>	<u>102 03 749.3</u>
9 Comprobante de pago No.: _____ Fecha: _____				
10 Anexos:				
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.oo.				
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.				
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.				
☒ Poderes, si fuere el caso.				
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.				
☐ Declaraciones.				
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)				
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)				
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.				
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.				
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.				
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.				
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.				
☒ Arte final 12x12				
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.				
☐ Otros				

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

13736
0569

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejercer o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them. In such cases, the principal representative, or the first or second alternate, in their turn, or both of them, shall declare their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

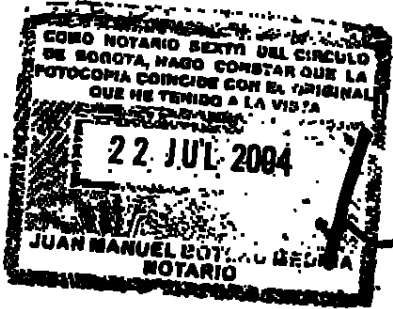
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1. Mr. Dr. Heinz-Gerd Kläs and

2. Mr. Dr. Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

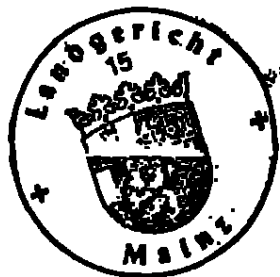
Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

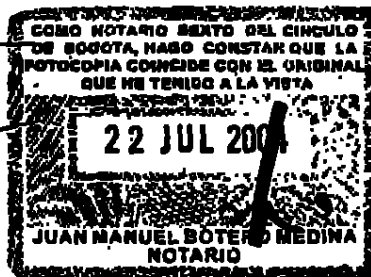
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57.

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Justizsekretärin



Dr. Harald Binger
(Dr. Harald Binger)
Vizepräsident

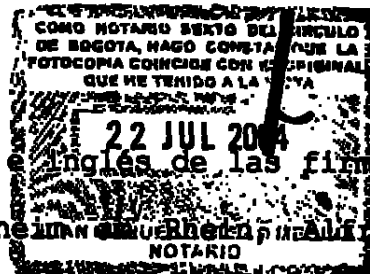


TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Michael Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.



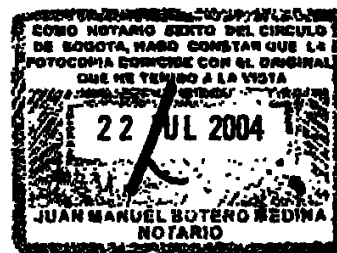
COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
DIRECCION GENERAL DE REGISTRO Y NOTARIA
Firma: [Firma manuscrita]
Resolución de 6 de marzo de 1978





JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

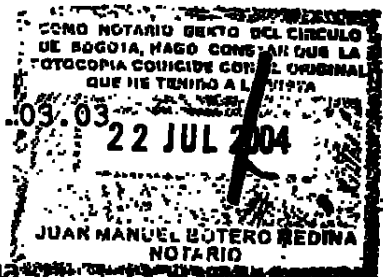
10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
SECRETARIA DE OFICINA
[Signature]
Recepcion de la copia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002-04-09 11:08
JEFE DE SALUD
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

24 JUL 2004

JUAN MANUEL SOTERO REGINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

1735454204

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESERPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(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
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/064418 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 451/10,
A61K 31/46

88433 AnnMANNSHARDT (DE). GRAUERT, Matthias
[DE/DE]; Osterbergstrasse 10, 88400 BIBERACH (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00533

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2003 (21.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 03 749.3 31. Januar 2002 (31.01.2002) DE

(81) Bestimmungsgestaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGEL-
HEIM AM RHEIN (DE).

(84) Bestimmungsgestaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPECK, Georg
[DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 INGELHEIM AM RHEIN
(DE). EICKMEIER, Christian [DE/DE]; Ayestrasse
10/2, 88441 MITTELBIERACH (DE). PESTEL, Sabine
[DE/DE]; Thüringenstrasse 43, 88400 BIBERACH (DE).
GERMEYER, Sabine [DE/DE]; Hugo-Höring-Strasse 4,
88400 BIBERACH (DE). PIEPER, Michael, P. [DE/DE];
Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 BIBERACH (DE).
BREITFELDER, Steffen [DE/DE]; Wellergasse 21,

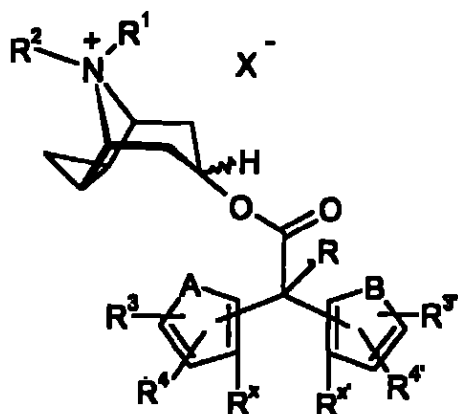
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gasette verwiesen.

(54) Title: ANTICHOLINERGIC AGENTS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF AS MEDICA-
MENTS

(54) Bezeichnung: ANTICHOLINERGIKA, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel anticholinergic
agents of general formula (1), in which X⁻ and the groups A,
B, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ can be defined as per
the claims and the description. The invention also relates to
a method for producing said agents and to the use thereof as
medicaments.

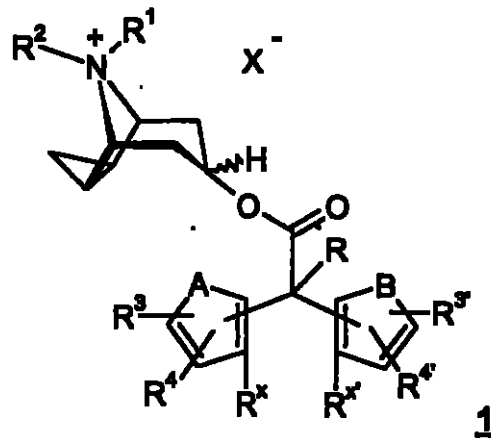
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft
neue Anticholinergika der allgemeinen Formel (1), worin X⁻
und die Reste A, B, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in
den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutun-
gen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren
Verwendung als Arzneimittel.

WO 03/064418 A1

ANTICHOLINERGIKA, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel 1

5

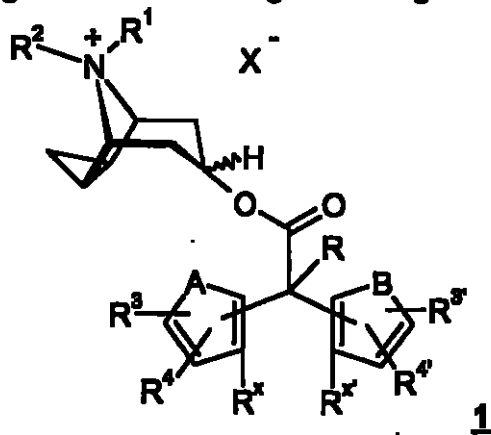


worin X⁻ und die Reste A, B, R, R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R^x und R^{x'}, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1



wordn

15	X ⁻	ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
20	A und B	gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -O-, -S-, -NH-, -CH ₂ -, -CH=CH-, oder -N(C ₁ -C ₄ -Alkyl)-;

A und B

20

2

- R Wasserstoff, Hydroxy, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy,
 -C₁-C₄-Alkylen-Halogen, -O-C₁-C₄-Alkylen-Halogen,
 -C₁-C₄-Alkylen-OH, -CF₃, CHF₂, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy,
 -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkylen-Halogen,
 5 -C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₆-Cycloalkyl, -O-COCF₃ oder Halogen;
 R¹ und R² gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch
 -C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,
 oder
 R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylen-Brücke;
 10 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen;
 R^x und R^{x'} gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen
 oder
 15 R^x und R^{x'} gemeinsam eine Einfachbindung oder eine verbrückende
 Gruppe ausgewählt aus den Brücken -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,
 -N(C₁-C₄-Alkyl)-, -CH(C₁-C₄-Alkyl)- und -C(C₁-C₄-Alkyl)₂-, bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 20 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
 Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat,
 bevorzugt Bromid;
 A und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -O-, -S-, -NH- oder
 -CH=CH-;
 25 R Wasserstoff, Hydroxy, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy,
 -CF₃, -CHF₂, Fluor, Chlor oder Brom;
 R¹ und R² gleich oder verschieden, C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch
 Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,
 oder
 30 R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₄-Alkylen-Brücke;
 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, Fluor, Chlor oder
 Brom;
 R^x und R^{x'} gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,
 35 C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, Fluor, Chlor oder
 Brom
 oder

R^X und $R^{X'}$ gemeinsam ein Einfachbindung oder eine verbrückende Gruppe ausgewählt aus den Brücken -O-, -S-, -NH- und -CH₂- bedeuten.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin
- X - ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
- A und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -S- oder -CH=CH-;
- R Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy,
- 10 -CF₃, oder Fluor;
- R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl, -CH₂F oder -CH₂-CH₂F, bevorzugt Methyl oder Ethyl;
- R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, -CF₃ oder Fluor;
- 15 R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, -CF₃ oder Fluor oder R^X und $R^{X'}$ gemeinsam ein Einfachbindung oder die verbrückende Gruppe -O- bedeuten.
- 20 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin
- X - ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
- 25 A und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -S- oder -CH=CH-;
- R Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;
- R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl;
- R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;
- 30 R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden Wasserstoff, -CF₃ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder R^X und $R^{X'}$ gemeinsam ein Einfachbindung oder die verbrückende Gruppe -O- bedeuten.

12

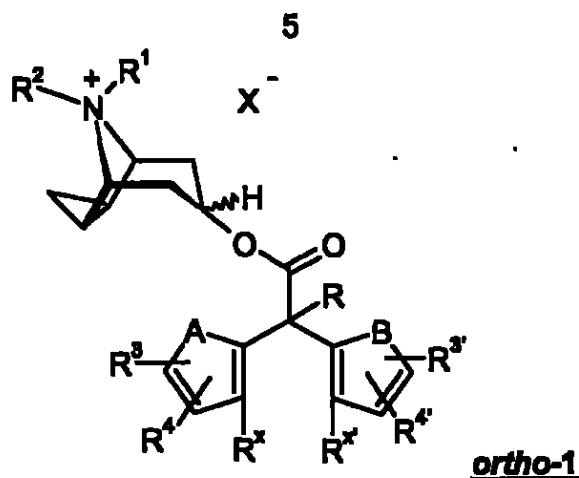
Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
worin

- X - Bromid;
A und B -CH=CH-;
5 R Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;
R¹ und R² Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt
Wasserstoff;
R^X und R^{X'} gleich oder verschieden Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff
10 oder
R^X und R^{X'} gemeinsam ein Einfachbindung oder die verbrückende
Gruppe -O- bedeuten.

- Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1
15 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer
pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

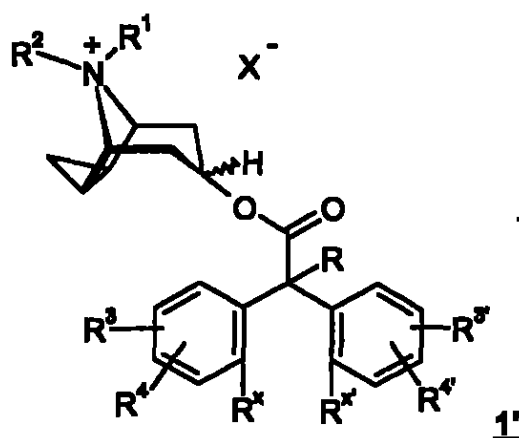
- In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R³, R⁴, R^{3'} und
20 R^{4'}, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich
der Verknüpfung zur "-C-R"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³,
R⁴, R^{3'} und R^{4'} Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R^{3'} bevorzugt in para-Position
und R⁴ und R^{4'} bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in
meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R^{3'}
25 und R^{4'} Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder
para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der
Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'} Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die
Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'} dieselbe Bedeutung aufweisen.

- 30 Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der
allgemeinen Formel 1, in denen die beiden Ringe, die A und B, enthalten, so
angeordnet sind, daß A und B bezogen auf die Verknüpfung zum "C-R" Kohlenstoff
jeweils ortho-konfiguriert sind. Diese bevorzugte Konfiguration kommt insbesondere
35 dann zum Tragen, wenn A und B nicht -CH=CH- bedeuten. Diese Verbindungen
entsprechen der allgemeinen Formel ortho-1.

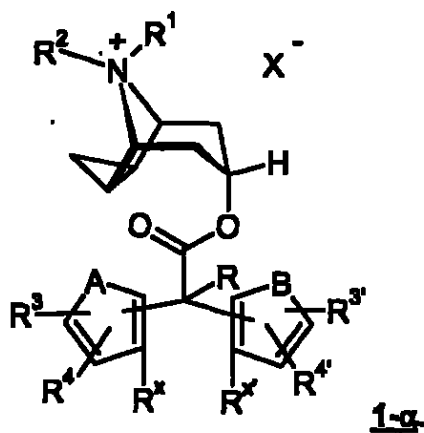


Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen A -CH=CH- und B -CH=CH- bedeuten.

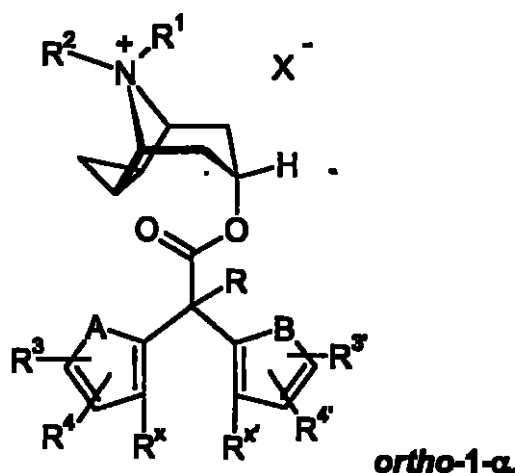
5 Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1'.



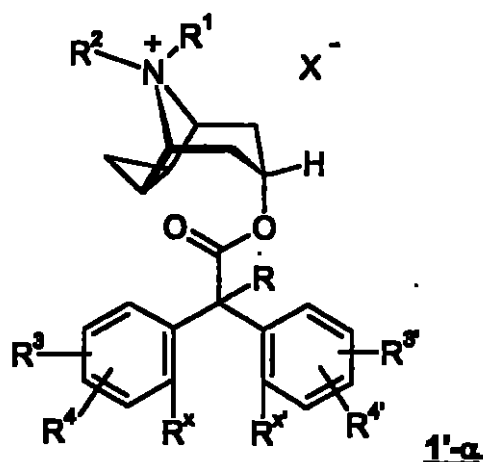
Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß ferner diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist. Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1- α .



Die erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen die beiden Ringe, die A und B, enthalten, so angeordnet sind, daß A und B bezogen auf die Verknüpfung zum "C-R" Kohlenstoff jeweils ortho-konfiguriert sind und in denen darüberhinaus der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist entsprechen der allgemeinen Formel ortho-1- α



Die erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen A -CH=CH- und B -CH=CH- bedeuten und in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist entsprechen der allgemeinen Formel 1'- α



Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:

- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid;
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid;
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinesterMethobromid;
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid;
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid;
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid ;

- 4,4'-Difluorbenzylsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid.

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise
5 werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl,
10 sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Als Cycloalkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, allcyclische Gruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Hierbei handelt es sich um die Gruppen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Erfindungsgemäß von
15 besonderer Bedeutung ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung Cyclopropyl.

Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

20

Als Alkylen-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt zweifach durch ein Halogen substituiert sind. Dementsprechend werden als Alkylen-OH-Gruppen, soweit nicht
25 anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Hydroxy substituiert sind.

Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und
30 unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethylox, Propylox oder Butylox. Zur Bezeichnung der Gruppen Methylox, Ethylox, Propylox oder auch Butylox werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die
35 Definitionen Propylox und Butylox alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propylox n-Propylox und iso-Propylox, Butylox umfaßt iso-Butylox, sec. Butylox und tert.-Butylox etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkylox auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methylox, Ethylox,

Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

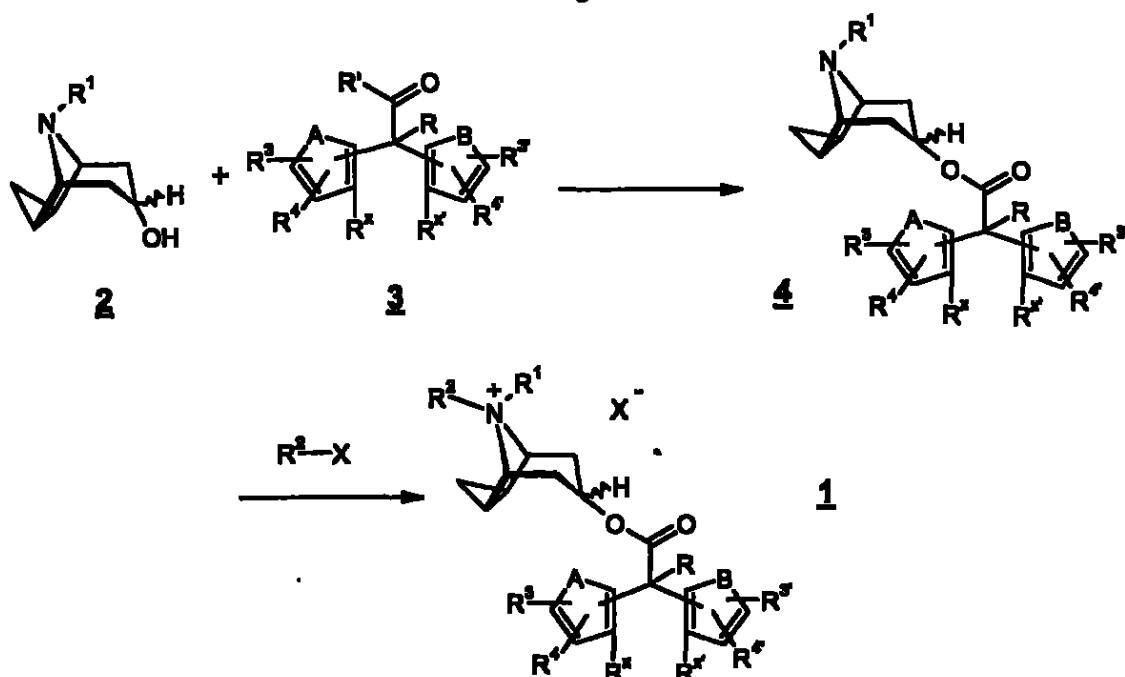
Als Alkyl-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF₃ steht für Trifluoracetat.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1). Die Carbonsäurederivate der Formel 3 sind im Stand der Technik bekannt oder können nach im Stand der Technik bekannten Syntheseverfahren erhalten werden. Sind lediglich geeignet substituierte Carbonsäuren im Stand der Technik bekannt, können die Verbindungen der Formel 3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Halogenierung mit den entsprechenden Halogenierungsreagentien erhalten werden.

Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Carbonsäurederivaten der Formel 3, in denen R' beispielsweise für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxyrest steht. Im Falle von R' gleich C₁-C₄-Alkyloxy kann diese Umsetzung beispielsweise in einer Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50-150°C, besonders bevorzugt bei etwa 90-100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500mbar, besonders bevorzugt bei unter 75mbar durchgeführt werden. Alternativ dazu können statt der Derivate 3, in denen R' C₁-C₄-Alkyloxy bedeutet auch die entsprechenden Säurechloride (R gleich Cl) eingesetzt werden.

**Schema 1:**

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den
 5 Verbindungen R²-X, in denen R² und X die vorstehend genannten Bedeutungen
 haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die
 Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528
 offenbarten Synthesebelspielen erfolgen. In dem Fall in dem R¹ und R² gemeinsam
 eine Alkylenbrücke bilden, ist, wie für den Fachmann ersichtlich, die Zugabe des
 10 Reagenzes R²-X nicht erforderlich. In diesem Fall weisen die Verbindungen der
 Formel 4 einen geeignet substituierten Rest R¹ (beispielsweise -C₃-C₅-Alkylen-
 Halogen) entsprechend der vorstehend genannten Definitionen auf und die
 Darstellung der Verbindungen der Formel 1 erfolgt durch intramolekulare
 Quaternisierung des Amins.

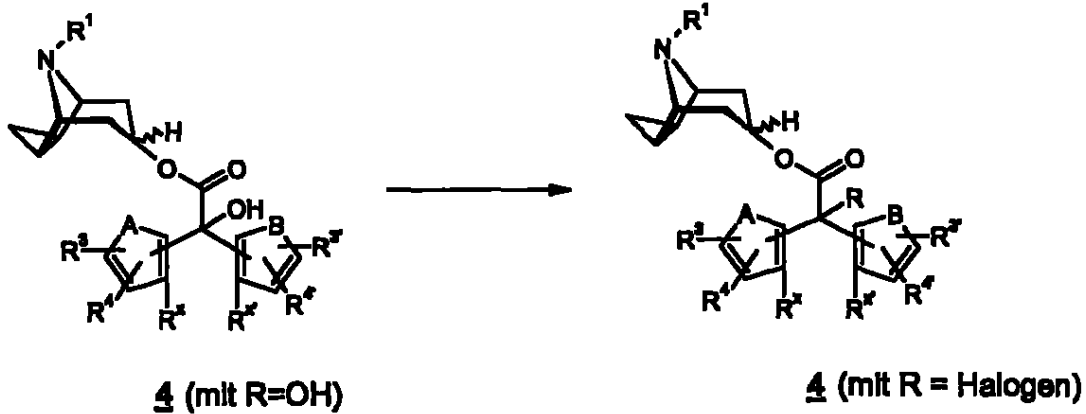
15

Alternativ dazu sind die Verbindungen der Formel 4, in denen R Halogen bedeutet
 auch auf dem in Schema 2 dargestellten Wege zugänglich.

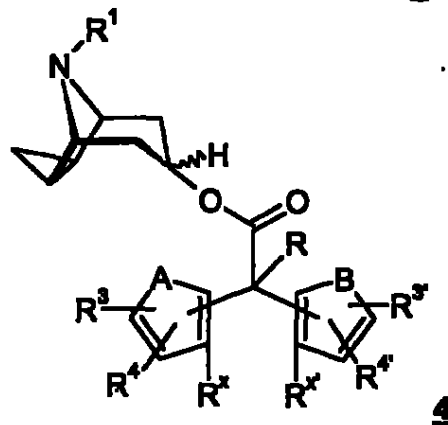
Hierzu werden die Verbindungen der Formel 4 in denen R für Hydroxy steht unter
 20 Verwendung geeigneter Halogenierungsreagentien in die Verbindungen 4, in denen
 R Halogen bedeutet, überführt. Die Durchführung der nach Schema 2
 durchzuführenden Halogenierungsreaktionen ist im Stand der Technik hinreichend
 bekannt.

25

10

**Schema 2:**

Wie in Schema 1 ersichtlich, kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel **4** eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der Formel **4**

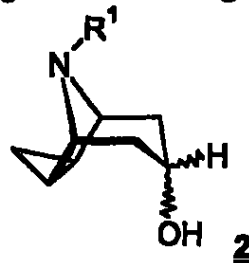


worin die Reste A, B, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R^x und R^{x'} die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form Ihrer Säureadditionssalze. Unter Säureadditionssalzen werden dabei Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1** können auch in den Verbindungen der allgemeinen Formel **4** die Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-R"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'} Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R^{3'} bevorzugt in para-Position und R⁴ und R^{4'} bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-

Position verknüpft. Sofern einer der Reste R^3 und R^4 und einer der Reste $R^{3'}$ und $R^{4'}$ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R^3 , R^4 , $R^{3'}$ und $R^{4'}$ Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Verbindungen
 5 der allgemeinen Formel 4 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3 , R^4 , $R^{3'}$ und $R^{4'}$ dieselbe Bedeutung aufweisen.

Wie aus Schema 1 ersichtlich, dienen als Ausgangsprodukte für die Darstellung der Verbindungen der Formel 1 die Verbindungen der Formel 2. Diese Verbindungen
 10 sind im Stand der Technik noch nicht bekannt. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel 2



worin

R^1 Wasserstoff oder -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch
 15 -C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, bedeutet, gegebenenfalls in Form Ihrer Säureadditionssalze.

Unter Säureadditionssalzen werden dabei Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat und
 20 Methansulfonat verstanden.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 2, worin
 R^1 Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch
 25 Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann, bedeutet, gegebenenfalls in Form Ihrer Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 2, worin
 R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -CH₂F oder -CH₂-CH₂F, bevorzugt Methyl
 30 oder Ethyl, bedeutet, gegebenenfalls in Form Ihrer Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 2, worin

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, gegebenenfalls in Form Ihrer Säureadditionssalze.

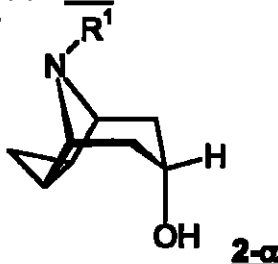
5

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel 2, worin

R¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, gegebenenfalls in Form Ihrer Säureadditionssalze.

10

Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Verbindungen der Formel 2 in α -konfigurierter Form als Ausgangsmaterialien eingesetzt. Diese α -konfigurierten Verbindungen sind erfindungsgemäß demzufolge von besonderer Bedeutung und entsprechen der allgemeinen Formel 2- α .



15

Verbindungen der allgemeinen Formel 2- α , mit R¹ = Methyl werden im folgenden als Cyclopropyltropin bezeichnet. Dabei wird bei der Alkoholgruppe die α -Stellung und bei der Cyclopropylgruppe die *Exo*-Konfiguration vorausgesetzt. (Cyclopropyltropin = *Exo*-Cyclopropyl- α -tropin). Die β -konfigurierte Verbindung wird gegebenenfalls als *Pseudo*-Cyclopropyltropin bezeichnet und das *Endo*-Isomere als *Endo*-Cyclopropyltropin.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2 zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 4. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 2 lassen sich in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Vorgehensweisen ausgehend von den entsprechenden Tropenol-Derivaten erhalten. Als geeignete Cyclopropylierungsreagentien kommt hierbei beispielsweise Diazomethan in Betracht.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu

5 beschränken.

Darstellung der Verbindung der Formel 2:

Cyclopropyltropin 2a:

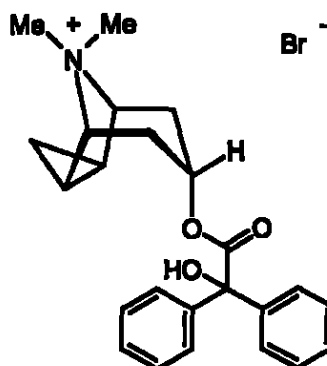
10 35 ml (0,35 mol) 40%-ige wässrige Kaliumhydroxidlösung wird mit 100 ml Diethylether überschichtet und im Eisbad gekühlt. Hierzu werden 23,64 g (0,101 mol) N-Methyl-N-Nitrosohamstoff portionsweise zugegeben und anschließend etwa 10 Minuten nachgerührt. Die Etherphase wird abdekantiert und die erhaltene Lösung im folgenden Syntheseschritt eingesetzt.

15

Zu einer Lösung aus 4,01 g (0,028 mol) Tropenol in 25 ml Diethylether und 5 ml Methanol werden unter Eisbadkühlung 25 ml der oben hergestellten Diazomethanlösung gegeben. Anschließend erfolgt die Zugabe von 53,4 mg (0,000139 mol) Bis(benzonitril)dichloro-palladium(II). Portionsweise werden
20 anschließend weitere 28 ml der Diazomethanlösung zugesetzt. Nach etwa 1,5 Stunden wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand mit extrahiert, diese Lösung filtriert und das Lösemittel destillativ entfernt. Ausbeute: 4,25 g leicht gelbliche Kristalle 2a (= 96% d. Th.)

25

Beispiel 1: Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid:



1.1.: Benzilsäuremethylester 3a:

30 90 g (0,394 mol) Benzilsäure werden in 900 ml Acetonitril gelöst und bei 5°C tropfenweise mit 109,6 g (0,72 mol) DBU versetzt. Nach Zugabe von 204,4 g (1,44 mol) Methyljodid wird 24 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 20-23°C) gerührt. Die

Lösung wird bis zum Rückstand eingedampft, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit 5%iger wässriger Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisation aus Cyclohexan. Ausbeute: 77,19 g weiße Kristalle (= 81% d. Th.)
Schmp.: 74°-76° C.

1.2.: Benzilsäurecyclopropyltropinester 4a:

5,34 g (0,022 mol) Benzilsäuremethylester 3a, 1,53 g (0,01 mol) 2a und 0,25 g (0,01 mol) Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 1 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit 10%-iger Kaliumhydrogensulfatlösung extrahiert, die daraus resultierende wässrige Phase basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril. Ausbeute: 2,41 g weiße Kristalle (= 66 % d. Th.).

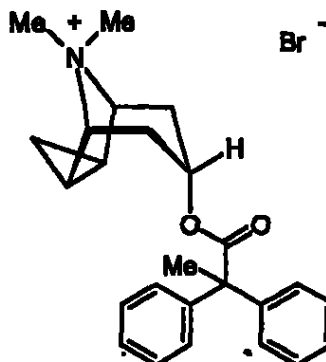
1.3: Benzilsäurecyclopropyltropinester Methobromid :

0,46 g (0,0013 mol) 4a werden in 5 ml Acetonitril aufgenommen und mit 1,53 g (0,0082 mol) 50%-iges Methylbromidlösung in Acetonitril in einem Druckreaktionsgefäß bei 80°C gerührt. Nach 2 Tagen wird die Lösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Acetonitril aufgenommen und heiß filtriert. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgetrennt, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,066 g weiße Kristalle (= 11 % d. Th); Schmp.: 208-209°C.

Elementaranalyse: berechnet: C (62,89) H (6,16) N (3,06)

gefunden.: C (62,98) H (6,20) N (3,03).

Beispiel 2: 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid:**5 2.1.: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid 3b:**

- Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid werden bei 20° C 52,08g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zutropft. Es wird 1 h bei 20°C und 0,5 h bei 50° C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne
10 weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

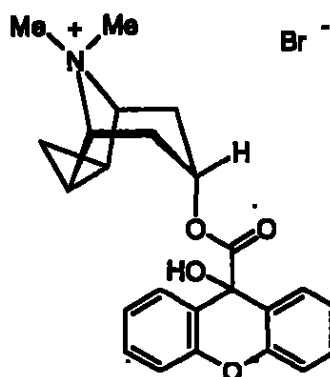
2.2: 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester 4b:

- 2,3 g (0,015 mol) **2a** und 2,13 g (0,016 mol) Diisopropylethylamin werden in 30 ml Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung aus gemäß
15 Schritt 2.1 hergestelltem Säurechlorid **3b** in Dichlormethan versetzt. Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und 72 Stunden bei 40° C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Produkt wird mit einer Lösung von HCl in Diethylether in sein Hydrochlorid überführt. Zur Reinigung wird das gefällte Hydrochlorid in Wasser
20 aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger aq. Natriumcarbonatlösung basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Ausbeute: 2,15 g gelbes Öl (= 36% d. Th.)

25 2.3: 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester Methobromid :

- 1,8 g (0,005 mol) der freien Base **4b** werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril/Diethylether.
Ausbeute: 1,53 g weiße Kristalle (= 67 % d. Th.); Schmp.: 208-209°C;
30 Elementaranalyse: berechnet: C (65,79) H (6,63) N (3,07)
gefunden.: C (65,47) H (6,77) N (3,03).

24

Beispiel 3: 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinesterMethobromid :**3.1.: 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuremethylester 3c:****5 a) Xanthen-9-carbonsäuremethylester:**

Aus 21,75 g (0,95 mol) Natrium und 1500 ml Ethanol wird eine Natriumethylat-Lösung generiert. 214 g (0,95 mol) Xanthen-9-carbonsäure wird portionsweise in diese Lösung eingetragen und die erhaltene Suspension 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird der Feststoff abgetrennt, mit 1500 ml Diethylether gewaschen, die isolierten Kristalle in 1500 ml Dimethylformamid suspendiert und unter Rühren mit 126,73 ml (2,0 mol) Methyljodid versetzt. Die entstandene Lösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, dann mit Wasser auf 6 l Gesamtvolumen verdünnt, kristallisiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 167 g weiße Kristalle 7 (= 74% d. Th.)

16 Schmp.: 82° C.

b) 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuremethylester 3c:

48,05 g (0,2 mol) Xanthen-9-carbonsäuremethylester werden in 1200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0° C mit 23,63 g (0,2 mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Es wird anschließend 2 Stunden bei -10° bis -5° C Sauerstoff eingeleitet, danach mit 2 N wässriger Salzsäure angesäuert und der größte Teil des Lösemittels destillativ entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit Ethylacetat und Wasser extrahiert, die organische Phase mit wässriger Na₂S₂O₅-Lösung extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel abdestilliert.

25 Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Kristallisation aus Diisopropylether und Cyclohexan. Ausbeute: 11,10 g weiße Kristalle (= 22% d. Th.)

3.2: [9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester 4c:

6,0 g (0,023 mol) **3c**, 3,065 g (0,02 mol) **2a** und 0,02 g Natrium werden in Analogie zu Stufe 1.2 zu **4c** umgesetzt. Ausbeute: 2,2 g weiße Kristalle (= 25 % d. Th.);

30 Schmp.: 115-116°C.

3.3: 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester Methobromid :

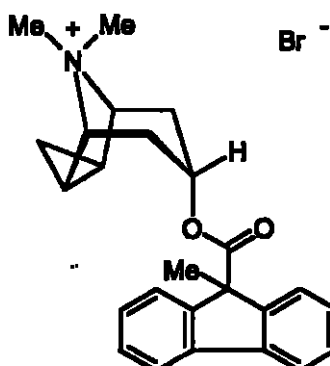
2,1 g (0,006 mol) der freien Base **4c** werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Isopropanol.

Ausbeute: 1,05 g beige Kristalle (= 37 % d. Th.); Schmp.: 218°C;

- 5 Elementaranalyse: berechnet: C (61,02) H (5,55) N (2,97)
gefunden.: C (60,40) H (5,72) N (2,96).

Beispiel 4: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid :

10

**4.1.: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäure **3d**:****a) 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuremethylester:**

- Aus 7,6 g (0,33 mol) Natrium und 300 ml Ethanol wird eine Natriummethyllösung hergestellt, in die 69,6 g (0,33 mol) 9-Fluorencarbonsäure portionsweise zugegeben werden. Nach beendeter Zugabe wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 600 ml Dimethylformamid suspendiert und 93,96 g (0,662 mol) Methyljodid zugetropft. Es wird 3 Stunden bei konstanter Temperatur nachgerührt. Die trübe Lösung wird unter
- 20 Kühlung in 500 ml Wasser und 300 ml Diethylether eingerührt und extrahiert, die organische Phase mit Wasser und 10%iger Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie, Laufmittel: Cyclohexan / Ethylacetat 96:4 gereinigt.
- Ausbeute: 12,61 g weiße Kristalle (= 16% d. Th.); Schmp.: 108°-109° C.

25

b) 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäure **3d:**

- 12,6 g (0,053 mol) 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuremethylester und 53 ml 2 molare, wässrige Natriumhydroxidlösung werden in 120 ml 1,4-Dioxan 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wird abdestilliert, mit Wasser auf 300 ml Gesamtvolumen versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird
- 30 mit 3 molarer, wässriger HCl angesäuert, kristallisiert und filtriert.
- Ausbeute: 11,25 g weiße Kristalle (= 95% d. Th.); Schmp.: 168°-169° C.

4.2.: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester 4d:

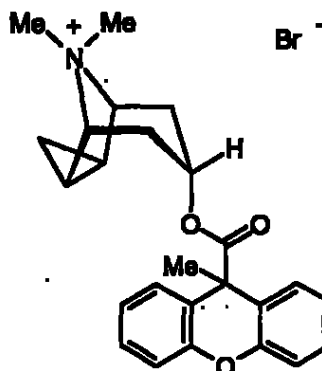
Aus 4,0 g (0,018 mol) **3d**, 4,53 g (0,036 mol) Oxalylchlorid und 4 Tropfen Dimethylformamid wird in 40 ml Dichlormethan das Säurechlorid hergestellt.

- 5 2,48 g (0,018 mol) **2a** und 1,91 g (0,019 mol) Triethylamin werden in 30 ml Dichlorethan suspendiert, das Säurechlorid in 30 ml Dichlorethan bei 30° C innerhalb von 15 Minuten zugetropft und anschließend 24 Stunden bei 40° C gerührt. Die Suspension wird mit Dichlormethan und Wasser extrahiert, die organische Phase mit essigsaurem Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel destillativ entfernt.
- 10 Das Produkt wird in sein Hydrochlorid überführt: Zur Reinigung wird das gefällte Hydrochlorid in Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Acetonitril gereinigt. Ausbeute: 1,81 g leicht beige
- 15 Kristalle (= 30% d. Th.); Schmp.: 138°-139° C.

4.3.: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid :

1,81 g (0,005 mol) der freien Base **4d** werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.

- 20 Ausbeute: 1,26 g weiße Kristalle (= 56 % d. Th.); Schmp.: 228-229°C;
Elementaranalyse: berechnet: C (66,09) H (6,21) N (3,08)
gefunden.: C (66,26) H (6,26) N (3,11).

25 Beispiel 5: 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid:**5.1.: 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäure 3a:**

a) 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuremethylester:

- 30 Ausgehend von 9,61 g (0,04 mol) 9-Xanthencarbonsäuremethylester (erhältlich nach Stufe 3.1.a) erfolgt die Umsetzung zur Titelverbindung in Analogie zur Vorgehensweise nach Stufe 4.1.a.

Ausbeute: 6,05 g weiße Kristalle (= 60% d. Th.); Schmp.: 91-92°C.

b) 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäure 3e:

Ausgehend von 20,34 g (0,08 mol) 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuremethylester erfolgt die Umsetzung zur Titelverbindung in Analogie zur Vorgehensweise nach Stufe 4.1.b. Ausbeute: 14,15 g weiße Kristalle (= 74% d. Th.); Schmp.: 207-208°C.

5.2 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester 4e:

Aus 5,0 g (0,021 mol) 3e, 5,53 g (0,042 mol) Oxalylchlorid und 4 Tropfen Dimethylformamid wird in 50 ml Dichlormethan das Säurechlorid hergestellt. 3,06 g (0,02 mol) 2a und das vorstehend generierte Säurechlorid werden in Analogie zur Vorgehensweise nach Stufe 4.2 zur Titelverbindung umgesetzt. Ausbeute: 1,95 g leicht beige Kristalle (= 26 % d. Th.); Schmp.: 87-88°C.

5.3: 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid :

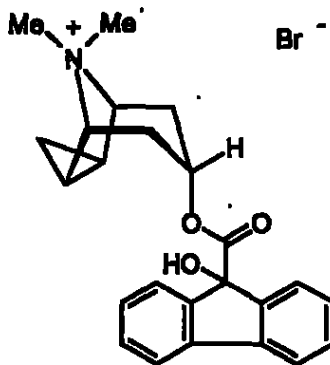
1,95 g (0,005 mol) der freien Base 4e werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.

Ausbeute: 0,54 g weiße Kristalle (= 23 % d. Th.); Schmp.: 193-194°C;

Elementaranalyse: berechnet: C (63,83) H (6,00) N (2,98)

gefunden.: C (61,42) H (6,24) N (2,97).

Beispiel 6: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid :



26

6.1.: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuremethylester 3f:

50,4 g (0,223 mol) 9-Hydroxy-9-fluorencarbonsäure werden in 500 ml Methanol gelöst, mit 5 ml (0,089 mol) konz. Schwefelsäure versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden 100 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (ca. pH 8) zugegeben und das Methanol weitgehend eingedampft. Es wird mit Dichlormethan und Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethylacetat.

Ausbeute: 50,0g weiße Kristalle (= 93% d. Th.).

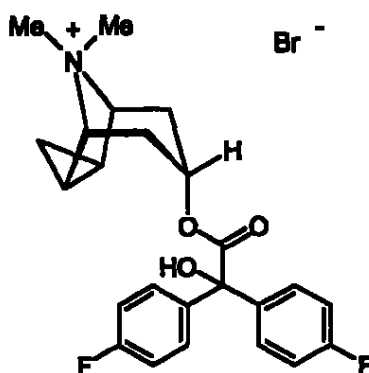
6.2.: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester 4f:

6,0 g (0,025 mol) **3f**, 3,45 g (0,023 mol) **2a** und 0,03 g Natrium werden in Analogie
5 zu Stufe 1.2 zu **4f** umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus
Acetonitril. Ausbeute: 3,46 g weiße Kristalle (= 38 % d. Th.); Schmp.: 131-132°C.

6.3: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid :

3,36 g (0,009 mol) der freien Base **4f** werden analog zur Durchführung unter Stufe
10 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Isopropanol.
Ausbeute: 3,32 g weiße Kristalle (= 79 % d. Th.); Schmp.: 219-220°C;
Elementaranalyse: berechnet: C (63,16) H (5,74) N (3,07)
gefunden.: C (62,93) H (5,93) N (3,10).

15 **Beispiel 7: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid :**



7.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester 3g:

20 a) 4,4'-Difluorbenzilsäure:

Zu einer Lösung aus 49,99 g (1,25 mol) NaOH-Plättchen in 300 ml Wasser wird bei
ca. 100° C eine Lösung aus 24,62 g (0,1 mol) 4,4'-Difluorbenzil in 250 ml Dioxan
zugetropft und 2 h gerührt. Das Dioxan wird größtenteils abdestilliert und die
verbleibende wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Beim Ansäuern der
25 wässrigen Lösung mit Schwefelsäure fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt,
gewaschen und getrocknet wird. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert, die
organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.
Ausbeute: 25,01 g (= 95 % d. Th.); Smp.: 133°-136° C

30 b) 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester **3g**:

Zu frisch hergestellter Natriumethanolatlösung aus 2,17 g (0,095 mol) Natrium und
200 ml Ethanol werden bei 20° C 25,0 g (0,095 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäure

zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in DMF gelöst, bei 20° C tropfenweise mit 22,57 g (0,16 mol) Methyljodid versetzt und 24 h gerührt. In die entstandene Suspension wurden unter Eiskühlung 300 ml Wasser getropft, mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit
5 Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 21,06 g (= 80 % d. Th.).

7.2: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester 4g:

6,2 g (0,022 mol) 3g, 3,37 g (0,022 mol) 2a und 0,051 g Natrium werden in Analogie
10 zu Stufe 1.2 zu 4g umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril. Ausbeute: 4,15 g weiße Kristalle (= 47 % d. Th.); Schmp.: 120-121°C.

7.3: : 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester Methobromid :

2,0 g (0,005 mol) der freien Base 4g werden analog zur Durchführung unter Stufe
15 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol/Diethylether.

Ausbeute: 1,8 g weiße Kristalle (= 73 % d. Th.); Schmp.: 206-207°C;

Elementaranalyse: berechnet: C (58,31) H (5,30) N (2,83)

gefunden.: C (58,15) H (5,42) N (2,84).

20

Wie gefunden wurde, stellen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 Antagonisten des M3- Rezeptors (Muskarlinischer Rezeptorsubtyp 3) dar. Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen bezüglich der Affinität zum M3-Rezeptor KI-Werte von kleiner 10nM auf. Diese Werte wurde entsprechend der nachfolgend
25 beschriebenen Vorgehensweise bestimmt.

Chemikalien

3H-NMS wurde von der Firma Amersham, Braunschweig, mit einer spezifischen Radioaktivität von 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol) bezogen. Alle weiteren Reagentien
30 wurden von Serva, Heidelberg und von Merck, Darmstadt erhalten.

Zellmembranen:

Wir setzten Zellmembranen von CHO Zellen (Chinese hamster ovary) ein, die mit den entsprechenden Genen der humanen muskarinischen Rezeptorsubtypen hm1
35 bis hm5 transfiziert waren (BONNER). Die Zellmembranen des gewünschten Subtypes wurden aufgetaut, resuspendiert per Hand mit einem Glas-Homogenisator und mit HEPES-Puffer auf eine Endkonzentration von 20-30 mg Protein/ml verdünnt.

Rezeptorbindungsstudien:

Der Bindungsassay wurde in einem Endvolumen von 1 ml ausgeführt und setzte sich zusammen aus 100 µl unmarkierter Substanz in verschiedenen Konzentrationen, 100 µl Radioligand (3H-N-Methylscopolamin 2 nmol/L (3H-NMS), 200 µl

- 5 Membranpräparation und 600 µl HEPES Puffer (20 mmol/L HEPES, 10 mmol/L MgCl₂, 100 mmol/L NaCl, mit 1 mol/L NaOH auf pH 7.4 eingestellt).

Die unspezifische Bindung ermittelten wir durch 10 µmol/L Atropin.

Die Inkubation von 45 min. erfolgte bei 37°C in 96-well Mikrotiterplatten (Beckman, Polystyrol, Nr. 267001) als Doppelbestimmung. Die Inkubation endete durch

- 10 Filtration mittels Inotech Zellemtor (Typ IH 110)-über Whatman G-7 Filter. Die Filter wurden mit 3 ml eisgekühltem HEPES Puffer gewaschen und vor der Messung getrocknet.

Bestimmung der Radioaktivität

- 15 Die Radioaktivität der Filtermatten wurden simultan mittels zweidimensionalem, digitalem Autoradiograph (Berthold, Wildbad, Typ 3052) gemessen.

Auswertung:

Die KI-Werte berechneten wir mit Impliziten Gleichungen, die direkt vom

- 20 Massenwirkungsgesetz abgeleitet wurden, mit dem Modell für die 1 Rezeptor 2 Liganden Reaktion (SysFit - Software, SCHITTKOWSKI).

Literatur:

BONNER TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors

- 25 Trends Pharmacol. Sci. 10, Suppl.: 11-15 (1989); SCHITTKOWSKI K
Parameter estimation in systems of nonlinear equations Numer Math. 68: 129-142 (1994).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zeichnen sich durch vielfältige

- 30 Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.
Hervorzuheben sind erfindungsgemäß solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

- 35 Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur

Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.

- 5 Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 eine besondere Bedeutung zu.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit
 10 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren,
 15 EGFR-Kinase-Hemmer und Corticosteroiden, sowie Wirkstoffkombinationen davon.

- Als Beispiel für Betamimetika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol,
 20 Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutallin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-
 25 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-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-
 30 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-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
 35 Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder ihrer Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 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, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen das Xinafoate besonders bevorzugt ist. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosterolde ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticason eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Sterolde verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate,

Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate.
Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

- Als Beispiel für PDE-IV-Inhibitoren, die erfindungsgemäß mit der Verbindung der
- 5 Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt
Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline,
Roflumilast, Arifo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-
11294A und AWD-12-281. Bevorzugte PDE-IV-Inhibitoren sind ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Arifo und AWD-12-281, wobei
- 10 AWD-12-281 als Kombinationspartner mit der erfindungsgemäßen Verbindung der
Formel 1 besonders bevorzugt ist. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten
PDE-IV-Inhibitoren schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine
Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche
Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch verträglichen
- 15 Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren
gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche
Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,
Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure
- 20 oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind in diesem Zusammenhang
die Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid,
Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und Methansulfonat.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die
- 25 gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz
gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid,
Pramipexol, Roxindol, Ropinrol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden
im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner
- 30 mit den Verbindungen der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere
Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-
Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf
deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche
- 35 Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch
verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten
Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch
verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,

Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Barnipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin. Bevorzugte Antiallergika, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Ebastin, Desloratidin und Mizolastin wobei Epinastin und Desloratidin besonders bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Antiallergika schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Als Beispiel für PAF-Antagonisten, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können seien genannt 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.

Als Beispiel für EGFR-Kinase-Hemmer, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien als besonders bevorzugt genannt 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-[N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino]-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-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten EGFR-Kinase-Hemmer

schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den EGFR-Kinase-Hemmern gebildet werden können, werden

5 erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der EGFR-Kinase-Hemmer ausgewählt aus den Salzen der Essigsäure,

10 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Methansulfonsäure.

Als Beispiel für p38 Kinase-Hemmer, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien als besonders

15 bevorzugt genannt 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff; 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff; 1-[5-tert-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff; 1-[5-tert-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-

20 4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff oder 1-[5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]-hamstoff. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten p38-Kinase-Hemmer schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende

25 pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den p38-Kinase-hemmern gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure

30 oder Maleinsäure sind.

Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ist von den vorstehend genannten Verbindungsklassen die Kombination mit Steroiden, PDE IV-Inhibitoren oder Betamimetika besonders bevorzugt. Der

35 Kombination mit Betamimetika, Insbesondere mit langwirksamen Betamimetika kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Als besonders bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 mit Salmeterol oder Formoterol anzusehen.

Gezielte Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder COPD) die Inhalative Applikation der erfindungsgemäßen

- 5 Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder
- 10 Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- 15 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung
- 20 von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

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

- Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung
- 35 von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfösmittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

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

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

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen

- 10 Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin); Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Suftablaugen, Methylcellulose, Stärke und
15 Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und
20 Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder

- 25 Farbstoffen versetzt werden.

Bei der erfindungsgemäß bevorzugten Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Asthma oder COPD werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt.

- 30 Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgas haltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im
35 nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

Erfindungsgemäß einsetzbare Inhalationspulver können 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans; Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

Die treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die vorstehend genannten treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose Inhalers) appliziert werden.

10

Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 1 in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanollische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säureeigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von EDTA (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt

bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere

- 5 Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem
- 10 Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine
- 15 unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe,
- 20 Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet,

- 25 Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid,

- 30 Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und dem

- 35 Wirkstoff 1 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer

41

Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen. Insbesondere bei nicht inhalativer

5 Applikation können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit höherer Dosierung appliziert werden (beispielsweise, aber nicht limitierend im Bereich von 1 bis 1000mg).

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne

10 sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
15	Wirkstoff <u>1</u>	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
20		
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung

25 von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

30 B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff <u>1</u>	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
35	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke
 5 und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

	C)	<u>Ampullenlösung</u>	
		Wirkstoff <u>1</u>	50 mg
10		Natriumchlorid	50 mg
		Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird
 15 pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

	D)	<u>Dosieraerosol</u>	
20		Wirkstoff <u>1</u>	0,005
		Sorbitantriöleat	0,1
		Monofluortrichlormethan und	
		Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

25 Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

	E)	<u>Lösungen (in mg/100ml)</u>	
30		Wirkstoff <u>1</u>	333.3 mg
		Formoterolfumarat	333.3 mg
		Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
		EDTA	50.0 mg
		HCl (1n)	ad pH 3.4

35

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

35

F)	<u>Inhalationpulver</u>	
	Wirkstoff <u>1</u>	6 µg
	Formoterolfumarat	6 µg
	Lactose Monohydrat	ad 25 mg

5

Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

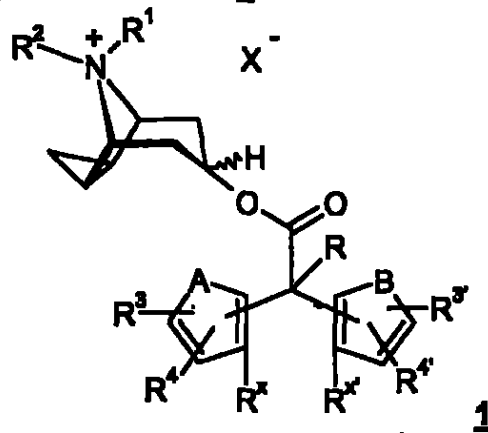
G)	<u>Inhalationpulver</u>	
10	Wirkstoff <u>1</u>	10 µg
	Lactose Monohydrat	ad 5 mg

Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

44

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5 worin

X⁻

ein einfach negativ geladenes Anion,

A und B

gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -O-, -S-, -NH-, -CH₂-,
-CH=CH-, oder -N(C₁-C₄-Alkyl)-;

R

Wasserstoff, Hydroxy, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy,

10

-C₁-C₄-Alkylen-Halogen, -O-C₁-C₄-Alkylen-Halogen,-C₁-C₄-Alkylen-OH, -CF₃, CHF₂, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy,-O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkylen-Halogen,-C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₆-Cycloalkyl, -O-COCF₃ oder Halogen;R¹ und R²gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch
-C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,
oder

15

R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylen-Brücke;R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen;20 R^x und R^{x'}gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen

oder

R^x und R^{x'} gemeinsam eine Einfachbindung oder eine verbrückendeGruppe ausgewählt aus den Brücken -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,

25

-N(C₁-C₄-Alkyl)-, -CH(C₁-C₄-Alkyl)- und -C(C₁-C₄-Alkyl)₂-, bedeuten.

25

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, worin

- X⁻** ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
- 5 A und B** gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -O-, -S-, -NH- oder -CH=CH-;
- R** Wasserstoff, Hydroxy, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, -CF₃, -CHF₂, Fluor, Chlor oder Brom;
- 10 R¹ und R²** gleich oder verschieden, C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann, oder
R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₄-Alkyl-Brücke;
- 15 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}** gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, Fluor, Chlor oder Brom;
- 20 R^x und R^{x'}** gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, Fluor, Chlor oder Brom oder
R^x und R^{x'} gemeinsam eine Einfachbindung oder eine verbrückende Gruppe ausgewählt aus den Brücken -O-, -S-, -NH- und -CH₂- bedeuten.

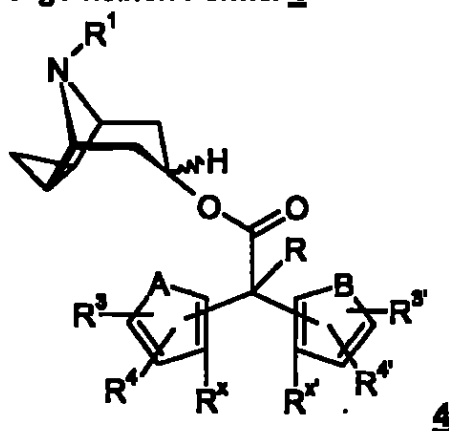
3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 oder 2,

25 worin

- X⁻** ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
- A und B** gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -S- oder -CH=CH-;
- 30 R** Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CF₃, oder Fluor;
- R¹ und R²** gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl, -CH₂F oder -CH₂-CH₂F, bevorzugt Methyl oder Ethyl;
- R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}** gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, -CF₃ oder Fluor;
- 35 R^x und R^{x'}** gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, -CF₃ oder Fluor oder
R^x und R^{x'} gemeinsam eine Einfachbindung oder die verbrückende Gruppe -O- bedeuten.

- 4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin
 X - ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
 Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
- 5 A und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, -S- oder -CH=CH-;
 R Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;
 R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl;
 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃ oder Fluor,
 bevorzugt Wasserstoff;
- 10 R^x und R^{x'} gleich oder verschieden Wasserstoff, -CF₃ oder Fluor, bevorzugt
 Wasserstoff oder
 R^x und R^{x'} gemeinsam eine Einfachbindung oder die verbrückende
 Gruppe -O- bedeuten.
- 15 5) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
 X - Bromid;
 A und B -CH=CH-;
 R Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;
 R¹ und R² Methyl;
- 20 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt
 Wasserstoff;
 R^x und R^{x'} gleich oder verschieden Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff
 oder
 R^x und R^{x'} gemeinsam eine Einfachbindung oder die verbrückende
 25 Gruppe -O- bedeuten.
- 6) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
 einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer
 30 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der
 Ansprüche 1 bis 6 als Arzneimittel.
- 35 8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der
 Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
 Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten
 können.

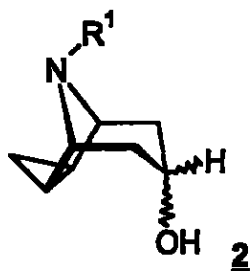
- 9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in hamableitenden Wegen und
- 5 Menstruationsbeschwerden.
- 10) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen
- 10 Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 11) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe
- 15 der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren, EGFR-Kinase-Hemmern und Corticosteroiden.
- 12) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



20

worin die Reste A, B, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R^x und R^{x'} die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können., gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze.

40

13) Verbindungen der allgemeinen Formel 2

5 worin R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann,
gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionsalze.

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/ROH01 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1291-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE ANTICHOLINERGICA, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BÖEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2463
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SPECK, Georg
III-1-5	Anschrift:	In der Bitz 10 D-55218 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	EICKMEIER, Christian
III-2-5	Anschrift:	Ayestrasse 10/2 D-88441 MITTELBIBERACH Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PESTEL, Sabine
III-3-5	Anschrift:	Thüringenstrasse 43 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GERMEYER, Sabine
III-4-5	Anschrift:	Hugo-Häring-Strasse 4 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PIEPER, Michael, P.
III-5-5	Anschrift:	Geschwister-Scholl-Strasse 45 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BREITFELDER, Steffen
III-6-5	Anschrift:	Weihergasse 21 D-88433 ASMANNSHARDT Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GRAUERT, Matthias
III-7-5	Anschrift:	Osterbergstrasse 10 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2463
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist

V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MY NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW		
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.			
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE		
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht			
VI-1-1	Anmeldedatum	31 Januar 2002 (31.01.2002)		
VI-1-2	Nummer	102 03 749.3		
VI-1-3	Staat	DE		
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)		
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen		
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-		
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-		
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-		
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-		
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-		

IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	35	-
IX-3	Ansprüche	5	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	47	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kompter	
X-1-3	Eigenschaft	ppa.	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Weymann	
X-2-3	Eigenschaft	i.V.	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geländertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP

54

10-8	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	
------	--	--

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 17.01.2003 11:21:51 AM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

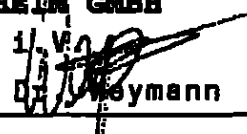
0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/RO101 (Anlage)			
0-4-1	PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert.01.01.2003)		
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1291-PCT		
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒	100	
12-2-1	Recherchegebühr S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	444		
12-4	Anzahl der Blätter über 30	17		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	170		
12-7	b1 + b2 = B	614		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	94		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Bestimmungsgebühr (Y)	96		
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	480		
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßigu ng R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	957	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+H+P)	⇒	2.002	
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen..	✓		

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

1-1291-PCT

56

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 17.01.2003 11:21:51 AM

12-20-2	Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben..	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	17 Januar 2003 (17.01.2003)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH i. V.  Dr. Kompter i. V.  Dr. Weymann

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfresultate Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigelegt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfresultate Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

5

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Georg SPECK, In der Blitz 10, 55218 Ingelheim, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):

Georg SPECK

Georg Speck

Date:

08. JAN 2003

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Christian EICKMEIER, Ayestrasse 10/2, 88441 Mittelbiberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office

as receiving Office

and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):



Christian EICKMEIER

Date:

08/01/2003

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Sabine PESTEL, Thüringenstr. 43, 88400 Biberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):



Sabine PESTEL

Date:

January 8, 2003

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Sabine GERMEYER, Hugo-Härling-Str. 4, 88400 Biberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):


Sabine GERMEYER

Date: 08.01.03

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Michael P. PIEPER, Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐ agent

☒ common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities

☐ the International Searching Authority only

☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):


Michael P. PIEPER

Date: January 14, 2003

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Steffen BREITFELDER, Welhergasse 21, 88433 Aßmannshardt, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐ agent

☒ common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities

☐ the International Searching Authority only

☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):

Steffen BREITFELDER

Date:

01/09/03 Steffen Breitfelder

PCT

64

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Matthias GRAUERT, Osterbergstr. 10, 88400 Biberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1291

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):



Matthias GRAUERT

Date:

08. 01. 03

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.
IPEA/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA		Eingangsdatum des ANTRAGS
Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1291-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/00533	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21. Januar 2003 (21.01.2003)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 31. Januar 2002 (31.01.2002)
Bezeichnung der Erfindung Neue Anticholinergika, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463 Telefaxnr.: 06132-77 4377 Fernschreibnr.: Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) SPECK, Georg In der Bltz 10 55218 Ingelheim am Rhein DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) PIEPER, Michael Paul Geschwister-Scholl-Strasse 45 88400 Biberach DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
EICKMEIER, Christian Ayestrasse 10/2 88441 Mittelbiberach DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
PESTEL, Sabine Thüringenstrasse 43 88400 Biberach DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
BREITFELDER, Steffen Weihergasse 21 88433 Aßmannshardt DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
GERMEYER, Sabine Hugo-Häring-Strasse 4 88400 Biberach DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Fortsetzung von Feld Nr. II **ANMELDER**

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

GRAUERT, Matthias
Osterbergstrasse 10
88400 Biberach
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter
 und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG**Erklärung betreffend Änderungen:***

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
 der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19
 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: **Deutsch**

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

- | | | |
|---|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) seiner Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auflisten) | : | Blätter |

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. ☐ Original einer geordneten Vollmacht | 6. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7. ☐ sonstige (einzeln auflisten): |
| 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

Dr. Kläs

i.V.

Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet

4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.

5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/00533 Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1291-PCT	Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen Eingangstempel der IPEA								
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG									
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren 1. Gebühr für die vorläufige Prüfung 1.530 P 2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.) 159 H 3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein 1.689 € INSGESAMT									
Zahlungsart <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)</td> <td>☐ Barzahlung</td> </tr> <tr> <td>☐ Scheck</td> <td>☐ Gebührenmarken</td> </tr> <tr> <td>☐ Postanweisung</td> <td>☐ Kupons</td> </tr> <tr> <td>☐ Bankwechsel</td> <td>☐ Sonstige (einzeln angeben):</td> </tr> </table>		☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung	☐ Scheck	☐ Gebührenmarken	☐ Postanweisung	☐ Kupons	☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung								
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken								
☐ Postanweisung	☐ Kupons								
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):								
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern) ☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.									
IPEA/ EP Kontonummer: 2800.0140 Datum: 10.04.2003 Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH ppa. Unterschrift: Dr. Kils Dr. Weymann									

10 April 2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

SB	gesehen	erledigt
11/11	11/11	

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN
Germany

Date of mailing (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.03)	
Applicant's or agent's file reference 1-1291-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/00533	International filing date (day/month/year) 21 January 2003 (21.01.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 January 2002 (31.01.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(d) or (e), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 Janu 2002 (31.01.02)	102 03 749.3	DE	06 Febr 2003 (06.02.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8888

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005555285

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

Eingang CD Patents
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN
ALLEMAGNE

5. Okt. 2003
SE ☒ ☐ ☐ erledigt
W-1

Date of mailing (day/month/year) 07 August 2003 (07.08.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1291-PCT		
International application No. PCT/EP03/00533	International filing date (day/month/year) 21 January 2003 (21.01.03)	Priority date (day/month/year) 31 January 2002 (31.01.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

IMPORTANT NOTICE

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CO, DE, DZ, GH, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Attached with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 07 August 2003 (07.08.03) under No. 03/064418

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19936, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Judith Zahra Telephone No. (41-22) 338.91.11
--	---

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN
ALLEMAGNE

Date of mailing(day/month/year) 07 August 2003 (07.08.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1291-PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP03/00533	International filing date(day/month/year) 21 January 2003 (21.01.03)	Priority date(day/month/year) 31 January 2002 (31.01.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

None

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

None

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 07 August 2003 (07.08.03) under No. 03/084418

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19936, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

PCT**INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION**

(PCT Rule 61.3)

Eingang CD Patent

18. Aug. 2003

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN
ALLEMAGNE**ERFASST**Date of mailing(day/month/year)
07 August 2003 (07.08.03)

SB	recherché	éligible
WY		

Applicant's or agent's file reference
1-1291-PCT**IMPORTANT INFORMATION**International application No.
PCT/EP03/00533International filing date(day/month/year)
21 January 2003 (21.01.03)Priority date(day/month/year)
31 January 2002 (31.01.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA: BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

An

BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

30. April 2003

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES
ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG
BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie
Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

SB gesehen erledigt

Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

28-04-2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

Case 1/1291-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/ 00533

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)
21/01/2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

31/01/2002

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

11/04/2003

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, BAND II zu entnehmen.

- ☐ (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____
per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

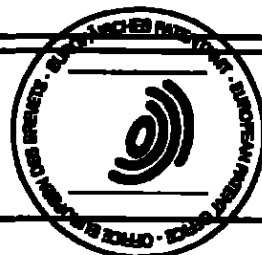


Europäisches Patentamt, Gitschiner Str. 103
D-10969 Berlin - Deutschland
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-840

Bevollmächtigter Bediensteter

HALBARTSCHLAGER M

Tel. (+49-30) 25901-714



26

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1291-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/ 00533	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/01/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/01/2002
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1 Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldzeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**ANTICHOLINERGIKA, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Abendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/00533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/10 A61K31/46

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)

IPC 7 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Vol. 52, no. 5/6, 1993, pages 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 the whole document — —/—	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2003

Date of mailing of the international search report

04/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-8040, Tx: 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Frelon, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DISSE, BERND ET AL: "Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease" retrieved from STN Database accession no. 130:261837 CA XP002235757 abstract & LIFE SCIENCES (1999), 64(6/7), 457-464 , 1999,	1-13
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) the whole document	1-13
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1 October 1992 (1992-10-01) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/00533

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1 28-03-1991
			AT 103914 T 15-04-1994
			AU 642913 B2 04-11-1993
			AU 6431890 A 18-04-1991
			BG 61295 B2 30-04-1997
			CA 2066248 A1 17-03-1991
			CZ 9004523 A3 11-11-1998
			DD 297647 A5 16-01-1992
			DE 59005250 D1 11-05-1994
			DK 418716 T3 02-05-1994
			WO 9104252 A1 04-04-1991
			EP 0418716 A1 27-03-1991
			ES 2052125 T3 01-07-1994
			HR 940723 A1 30-06-1997
			HU 60740 A2 28-10-1992
			HU 208823 B 28-01-1994
			HU 210612 B3 29-05-1995
			IE 903342 A1 10-04-1991
			IL 95691 A 23-07-1996
			JP 7030074 B 05-04-1995
			JP 5502438 T 28-04-1993
			KR 168432 B1 15-01-1999
			LU 90949 A9 30-10-2002
			MX 9203150 A1 01-07-1992
			NO 921002 A 13-03-1992
			NZ 235306 A 24-06-1997
			PL 286900 A1 02-12-1991
			PT 95312 A ,B 22-05-1991
			SI 9011744 A ,B 31-10-1997
			SK 452390 A3 04-11-1998
			RU 2073677 C1 20-02-1997
			US 5610163 A 11-03-1997
			ZA 9007338 A 26-08-1992
WO 9216528	A	01-10-1992	DE 4108393 A1 17-09-1992
			AT 202778 T 15-07-2001
			AU 662128 B2 24-08-1995
			AU 1345792 A 21-10-1992
			CA 2105575 A1 16-09-1992
			CZ 9301917 A3 18-05-1994
			DE 59209907 D1 09-08-2001
			DK 579615 T3 17-09-2001
			WO 9216528 A1 01-10-1992
			EP 0579615 A1 26-01-1994
			ES 2160577 T3 16-11-2001
			FI 934000 A 13-09-1993
			GR 3036792 T3 31-01-2002
			HU 65132 A2 28-04-1994
			IE 920815 A1 23-09-1992
			IL 101225 A 14-05-1996
			JP 3352684 B2 03-12-2002
			JP 6505718 T 30-06-1994
			MX 9201139 A1 01-10-1992
			NO 933274 A 12-11-1993
			NZ 241961 A 26-07-1995
			PL 179673 B1 31-10-2000
			PT 100234 A ,B 30-07-1993
			SG 43037 A1 17-10-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/00533

80

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216528	A	SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D451/10 A61K31/46		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 52, Nr. 5/6, 1993, Seiten 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 das ganze Dokument — -/-	1-13
☒ Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Stehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen 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 in 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 erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer 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 "g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. März 2003		Abgeschlossen des internationalen Recherchenberichts 04/04/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 1 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 spe nl, Fax (+31-70) 340-3018		Berechtigter Beauftragter Frelon, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DISSE, BERND ET AL: "Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease" retrieved from STN Database accession no. 130:261837 CA XP002235757 Zusammenfassung & LIFE SCIENCES (1999), 64(6/7), 457-464 , 1999,	1-13
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) das ganze Dokument	1-13
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) das ganze Dokument	1-13

83

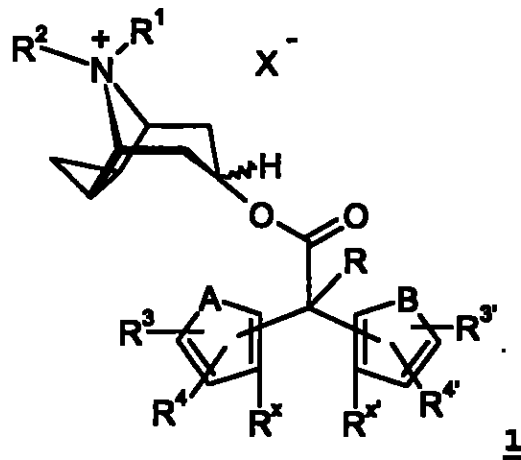
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0418716 A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
		AT 103914 T	15-04-1994
		AU 642913 B2	04-11-1993
		AU 6431890 A	18-04-1991
		BG 61295 B2	30-04-1997
		CA 2066248 A1	17-03-1991
		CZ 9004523 A3	11-11-1998
		DD 297647 A5	16-01-1992
		DE 59005250 D1	11-05-1994
		DK 418716 T3	02-05-1994
		WO 9104252 A1	04-04-1991
		EP 0418716 A1	27-03-1991
		ES 2052125 T3	01-07-1994
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992
		HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		LU 90949 A9	30-10-2002
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 921002 A	13-03-1992
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 286900 A1	02-12-1991
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997

8x

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9216528 A		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993

**Anticolinérgicos, procedimiento para su preparación, así
como su uso como medicamentos**

La presente invención se refiere a nuevos
5 anticolinérgicos de la fórmula general 1

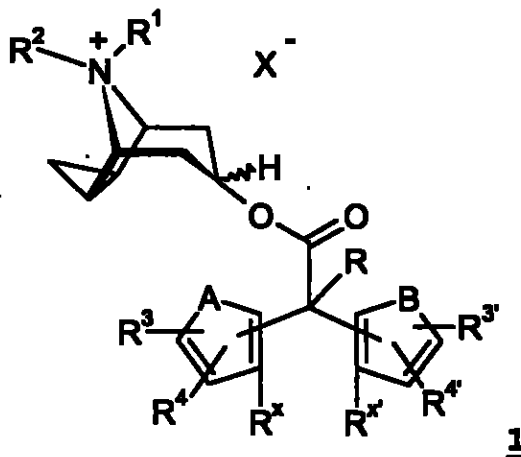


10 en donde X^- y los restos A, B, R, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5
y $R^{5'}$, que pueden tener los significados señalados en las
reivindicaciones y en la descripción, a procedimientos para
su preparación, así como a su uso como medicamentos.

Descripción de la invención

15

La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general 1



20

en donde

- X^- significa un anión negativo de carga simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo formado por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato;
- A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales, y significan -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, -CH=CH- o -N(alquilo C₁-C₄)-;
- R significa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-halógeno, -O-alquilo C₁-C₄-halógeno, -alquilo C₁-C₄-OH, -CF₃, CHF₂, -alquilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -O-CO-alquilo C₁-C₄, -O-CO-alquilo C₁-C₄-halógeno, -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;
- R¹ y R², iguales o diferentes, significan -alquilo C-C₅, que puede estar eventualmente sustituido con -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno,
- o
R¹ y R² juntos, significan un puente de -alquilo C₃-C₅;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;
- R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno
- o
R^x y R^{x'} juntos forman un enlace sencillo o un grupo de puente seleccionado de los puentes -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -CH(alquilo C₁-C₄)- y -CH(alquilo C₁-C₄)₂-.
- Se prefieren los compuestos de la fórmula general 1,
- en donde
- X^- significa un anión negativo de carga simple, seleccionado del grupo cloruro, bromuro, 4-

toluenosulfonato y metanosulfonato, preferentemente bromuro;

- A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales, significan -O-, -S-, -NH- o -CH=CH-;
- 5 R significa hidrógeno, hidroxí, -alquilo C₁-C₄, -alquiloxi C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, flúor, cloro o bromo;
- R¹ y R², iguales o diferentes, significan alquilo C₁-C₄, que puede estar eventualmente sustituido con hidroxí, flúor, cloro o bromo,
- 10 o
- R¹ y R², juntos, significan un puente de alquilenos C₃-C₄;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro o bromo;
- 15 R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro o bromo
- o
- 20 R^x y R^{x'}, juntos, significan un enlace sencillo o un grupo puente seleccionado de los puentes -O-, -S-, -NH- y -CH₂-.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general 1, en donde

- 25 X⁻ significa un anión negativo, de carga sencilla, seleccionado de los grupos cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferentemente bromuro;
- A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales, significan -S- o -CH=CH-;
- 30 R significa hidrógeno, hidroxí, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, -CF₃ o flúor;
- R¹ y R², iguales o diferentes, significan metilo, etilo, -CHF₂ o -CH₂-CH₂F, preferentemente metilo o etilo;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan
- 35 hidrógeno, metilo, metiloxi, -CF₃ o flúor;
- R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, -CF₃ o flúor

o
R^x y R^{x'} juntos, significan un enlace sencillo el grupo puente -O-.

Según la invención, son de especial importancia l s
5 compuestos de la fórmula 1, en donde

X⁻ significa un anión negativo de carga sencilla
seleccionado del grupo cloruro, bromur y metanosulfonato, preferentemente bromuro;

A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales,
10 significan -S- o -CH=CH-;

R significa hidrógeno, hidroxí o metilo;

R¹ y R², iguales o diferentes, significan metilo o etil ;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃ o flúor, preferentemente hidrógeno;

15 R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃ o flúor, preferentemente hidrógeno o

R^x y R^{x'}, juntos, significan un enlace sencillo o un grupo puente -O-.

Según la invención, se prefieren además compuest s de
20 la fórmula general 1, en donde

X⁻ significa bromuro;

A y B significan -CH=CH-;

R significa hidrógeno, hidroxí o metilo;

R¹ y R² significan metilo;

25 R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno o flúor, preferentemente hidrógeno;

R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógen , o flúor, preferentemente hidrógeno,

o

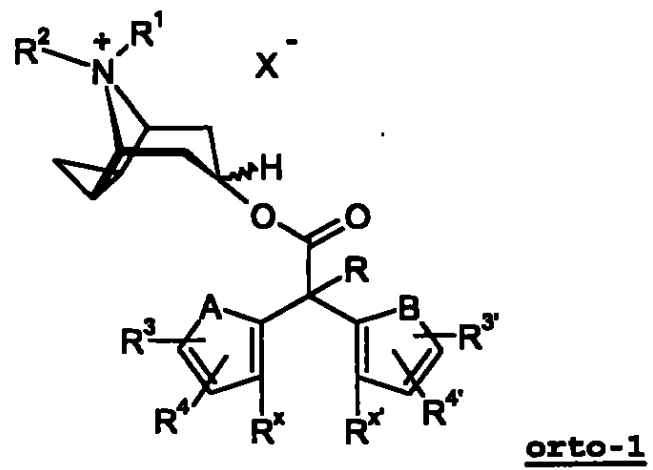
30 R^x y R^{x'}, juntos, significan un enlace sencillo o el grupo puente -O-.

Objeto de la invención son los correspondientes compuestos de la fórmula 1, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros
35 o racematos individuales, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables.

En los compuestos de la fórmula general 1, los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$, siempre que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos en posición orto, meta o para en relación con el enlace al grupo "-C-R". Mientras ninguno de los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, R^3 y $R^{3'}$ están preferentemente enlazados en posición para y R^4 y $R^{4'}$ preferentemente en posición orto o meta, de forma especialmente preferida en posición meta. Mientras uno de los restos R^3 y R^4 y uno de los restos $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, el correspondiente resto remanente se encuentra enlazado preferentemente en posición meta o para, de forma especialmente preferida en posición para. Mientras ninguno de los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, se prefieren según la invención de forma especialmente preferente los compuestos de la fórmula general 1 en los que los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ tengan el mismo significado.

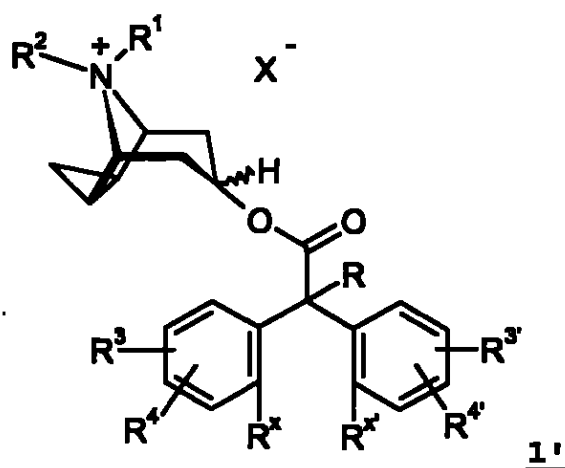
De acuerdo con la invención, son de especial importancia los compuestos de la fórmula general 1 en los que los dos anillos que contienen A y B, estén dispuestos de manera que A y B, en relación con el enlace al carbono "-C-R", muestren una configuración orto. Esta configuración preferida es especialmente deseable cuando A y B signifiquen -CH=CH-. Estos compuestos corresponden a la fórmula general orto-1.

25



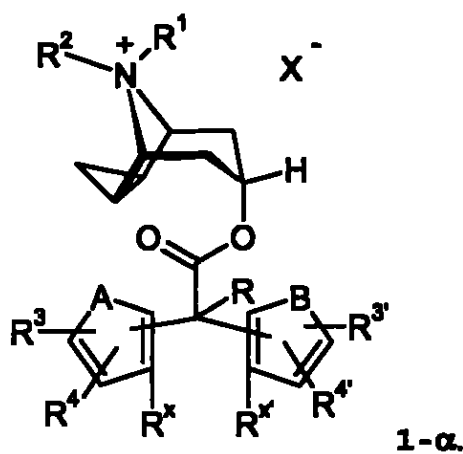
De acuerdo con la invención, son especialmente importantes los compuestos de la fórmula general 1 en los que A significa -CH=CH- y B significa -CH=CH-. Estos compuestos corresponden a la fórmula general 1'.

5



De acuerdo con la invención, son, además, de especial importancia aquellos compuestos de la fórmula general 1 en los que el sustituyente éster tiene una configuración α en el nitrógeno bicíclico. Estos compuestos corresponden a la fórmula general 1-α.

10

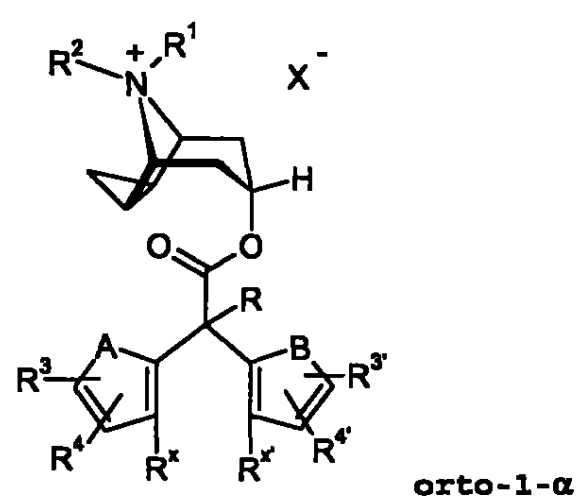


15

Los compuestos de la fórmula general 1, preferidos según la invención, en los que los dos anillos, que contienen A y B, están dispuestos de forma que A y B, en relación con el enlace al carbono "C-R", tengan la

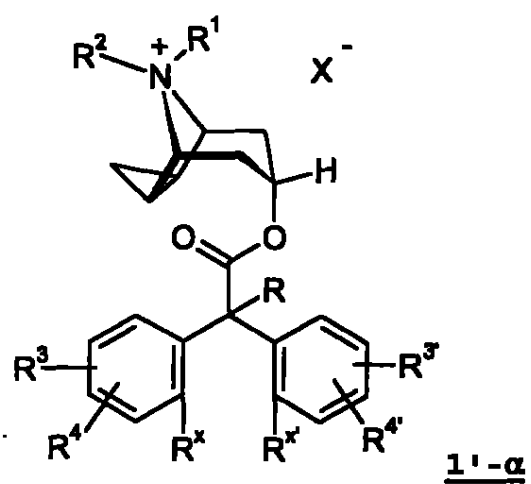
configuración orto y en los que, además, el sustituyente éster tenga una configuración α en el nitrógeno bicíclico, corresponden a la fórmula general orto-1- α .

5



Los compuestos de la fórmula 1, especialmente preferidos según la invención, en los que A significa -CH=CH- y B significa -CH=CH-, y en los que el sustituyente éster tenga configuración α en el nitrógeno bicíclico, corresponden a la fórmula general 1'- α .

10



De acuerdo con la invención, los siguientes compuestos tienen una importancia especial:

15

- Metobromuro del éster ciclopropil-tropínico del ácido bencílico;

- Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico;
- Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico;
- 5 - Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico;
- Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico;
- Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 10 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico;
- Metobromuro del éster metílico éster ciclopropiltropínico del ácido 4,4-difluorobencílico.

Como grupos alquilo se designan, a menos que se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y no ramificados 15 con 1 hasta 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se citan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para la designación de los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan, eventualmente, las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Mientras no se especifique lo contrario, las definiciones de propilo 20 y butilo comprenden todas las formas isómeras concebibles de los correspondientes restos. De esta forma, por ejemplo, propilo comprende n-propilo e iso-propilo, y butilo comprende iso-butilo, butilo sec. y butilo terc., etc.

Como grupos cicloalquilo se entienden, mientras no se 25 indique lo contrario, grupos alicíclicos con 3 hasta 6 átomos de carbono. En este caso, se trata de los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Según la invención, en el marco de la presente invención, es especialmente importante ciclopropilo.

30 Como grupos alquileno se designan, mientras no se indique lo contrario, puentes alquilo de doble enlace, ramificados y no ramificados, con 1 hasta 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se citan; metileno, etileno, propileno o butileno.

35 Como grupos alquileno-halógeno se designan, mientras no se indique lo contrario, puentes alquilo de doble enlace, ramificados o no ramificados, con 1 hasta 4 átomos de

carbono que están sustituidos una, dos o tres veces, preferentemente dos veces con un halógeno. En consonancia, se designan como grupos alquilen-OH, mientras no se especifique lo contrario, puentes alquilo de doble enlace, 5 ramificados y no ramificados, con 1 hasta 4 átomos de carbono que están sustituidos una, dos o tres veces, preferentemente una vez, con un hidroxilo.

Como grupos alquilo se designan, mientras no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y no 10 ramificados con 1 hasta 4 átomos de carbono, unidos por medio de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, se mencionan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o, también, butiloxi, se utilizan también, eventualmente, las 15 abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- o BuO-. Mientras no se describa lo contrario, las definiciones propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas isómeras concebibles de los correspondientes restos. De este modo, por ejemplo, propiloxi comprende n-propiloxi e iso-propiloxi, y butiloxi 20 comprende iso-butiloxi, sec.-butiloxi y terc.-butiloxi, etc. Eventualmente, en el marco de la presente invención, en lugar de la designación alquilo se utiliza también la designación alcoxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o, también, butiloxi son 25 apropiadas también, eventualmente, las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Como grupos alquilen-alquilo se designan, siempre que no se indique lo contrario, puentes alquilo de doble enlace, ramificados y no ramificados, con 1 hasta 4 átomos 30 de carbono, que están sustituidos una, dos o tres veces, preferentemente una vez con un grupo alquilo.

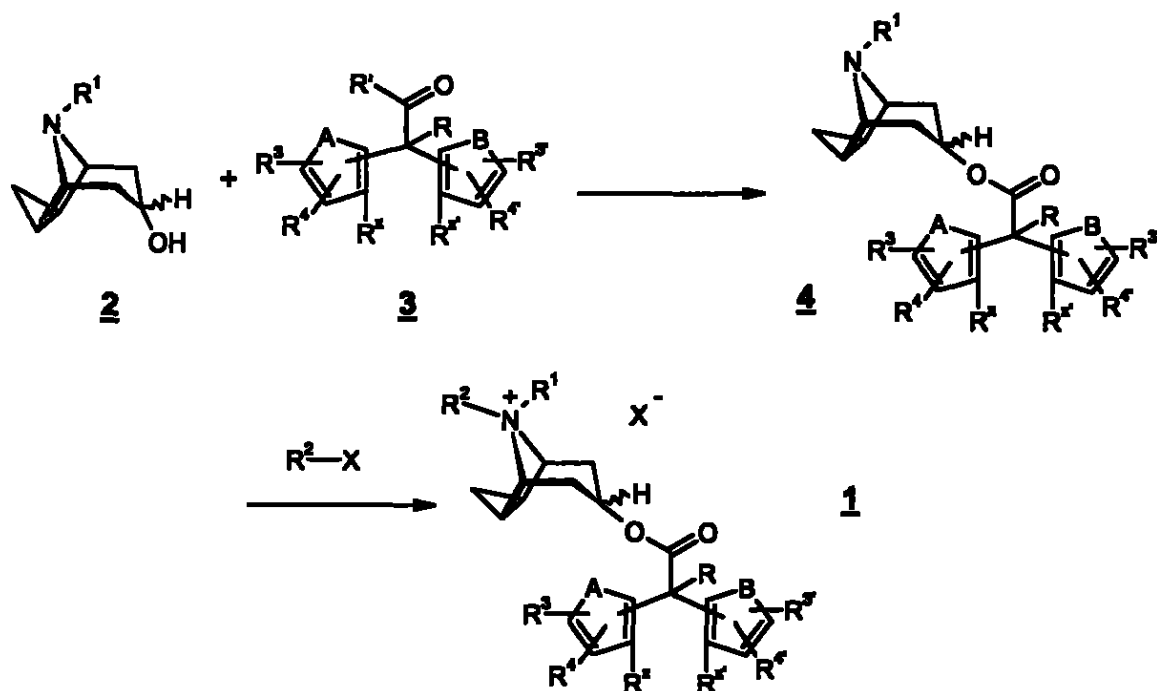
Como grupos -O-CO-alquilo se designan, mientras no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y no ramificados, con 1 hasta 4 átomos de carbono, enlazados a 35 través de un grupo éster. De esta forma, los grupos alquilo están directamente unidos al carbono carbonilo del grupo éster. De forma análoga se debe entender la designación

grupo -O-CO-alquil-halógeno. El grupo -O-CO-CF₃ representa trifluoroacetato.

En el marco de la presente invención, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique lo contrario, flúor y bromo son los halógenos preferidos. El grupo CO designa un grupo carbonilo.

La preparación de los compuestos según la invención puede llevarse a cabo, tal como se explica más adelante, en parte de manera análoga a los procedimientos ya conocidos según el estado de la técnica (esquema 1). Los derivados del ácido carboxílico de la fórmula 3 son conocidos por el estado de la técnica o se pueden obtener por procedimientos de síntesis conocidos por el estado de la técnica. Si en el estado de la técnica se conocen únicamente ácidos carboxílicos sustituidos adecuados, los compuestos de la fórmula 3 se pueden obtener también directamente a partir de éstos por medio de una esterificación catalizada por un ácido o una base con los correspondientes alcoholes, o por halogenación con los correspondientes reactivos de halogenación.

A partir de compuestos de la fórmula 2 es posible el acceso a los ésteres de la fórmula general 4 por reacción con los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula 3, en los que R' representa, por ejemplo, cloro o un resto alquiloxi C₁-C₄. En caso de que R' sea igual a alquiloxi C₁-C₄, esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una masa fundida de sodio a temperatura elevada, preferentemente a aproximadamente 50-150°C, de forma especialmente preferida a alrededor de 90-100°C, a presión reducida, preferentemente a menos de 500 mbar, de forma especialmente preferida por debajo de 75 mbar. De manera alternativa, se pueden utilizar en lugar de los derivados 3, en los que R' significa alquiloxi C₁-C₄, también los correspondientes cloruros de ácidos (R igual a Cl).

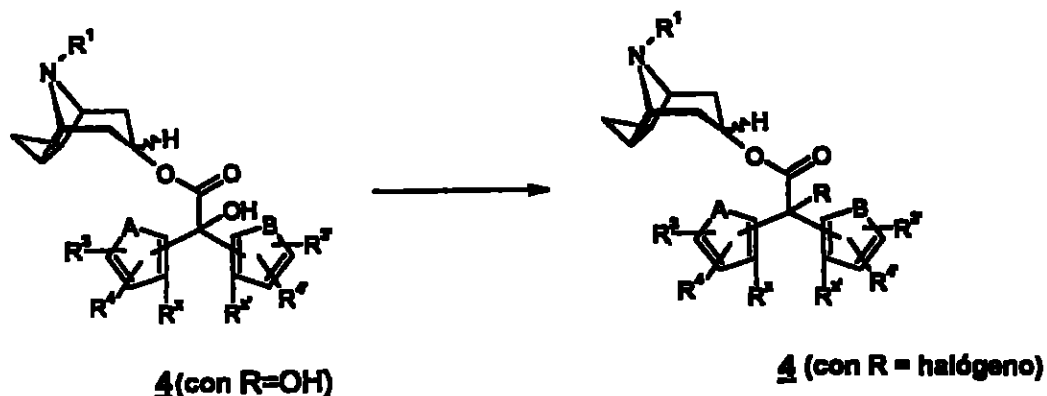


Esquema 1:

Los compuestos de la fórmula **4** obtenidos de esta forma se pueden transformar, por reacción con los compuestos R^2-X , en los que R^2 y X pueden tener los significados anteriormente indicados, en los compuestos diana de la fórmula **1**. También la realización de este paso de síntesis se puede llevar a cabo de forma análoga a los ejemplos de síntesis recogidos en el documento WO 92/16528. En el caso de que R^1 y R^2 formen juntos un puente de alquileo, no resulta necesaria, tal como resultará evidente para el especialista, la adición del reactivo R^2-X . En este caso, los compuestos de la fórmula **4** tienen un resto R^1 adecuadamente sustituido (por ejemplo, -alquileo C_3-C_5 -halógeno) de acuerdo con las definiciones anteriormente mencionadas y la preparación de los compuestos de la fórmula **1** tiene lugar por cuaternización intramolecular de la amina.

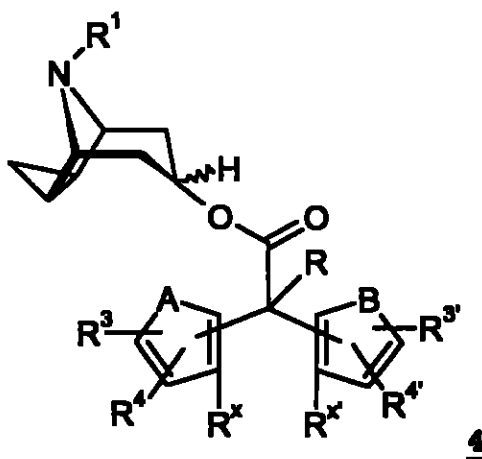
De forma alternativa, se puede acceder también a los compuestos de la fórmula **4**, en los que R significa halógeno, a través de las rutas representadas en el esquema 2.

En este caso, los compuestos de la fórmula 4, en los que R representa hidroxilo, se pueden transformar en los compuestos de la fórmula 4, en los que R significa halógeno, mediante el uso de reactivos de halogenación adecuados. La realización de las reacciones de halogenación llevadas a cabo según el esquema 2 es suficientemente conocida por el estado de la técnica.



10 Esquema 2:

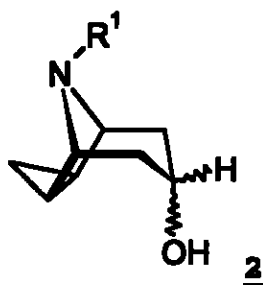
Como se aprecia en el esquema 1, los productos intermedios de la fórmula general 4 adquieren una gran importancia. En consonancia, un aspecto adicional de la presente invención se dirige a los intermedios de la fórmula 4.



en donde los restos A, B, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R^x y R^{x'} pueden tener los significados anteriormente indicados, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos. Por sales por adición de ácidos se entienden sales
 5 seleccionadas del grupo formado por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrat, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-
 10 toluenosulfonato, preferentemente hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Al igual que en los compuestos de la fórmula general 1, también en los compuestos de la fórmula general 4 los
 15 restos R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, siempre que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos en posición orto, meta para en relación con el enlace al grupo "-C-R". Mientras ninguno de los restos R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} signifique hidrógeno, R³ y R^{3'} se encuentran preferentemente en posición para y R⁴
 20 y R^{4'} están enlazados, preferentemente, en posición orto o meta y, de forma especialmente preferida, en posición meta. Mientras uno de los restos R³ y R⁴ y uno de los restos R^{3'} y R^{4'} signifique hidrógeno, los correspondientes restos remanentes están enlazados preferentemente en posición meta
 25 o para y, de forma especialmente preferida, en posición para. Mientras ninguno de los restos R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} signifique hidrógeno, se prefieren especialmente según la invención los compuestos de la fórmula general 4 en los que los restos R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} tengan el mismo significado.

30 Como se aprecia en el esquema 1, como productos de partida para la preparación de compuestos de la fórmula 1 sirven los compuestos de la fórmula 2. Estos compuestos todavía no son conocidos por el estado de la técnica. En consecuencia, un aspecto adicional de la presente invención
 35 se dirige a compuestos de la fórmula general 2



en donde

5 R¹ significa hidrógeno o -alquilo C₁-C₅ que, eventualmente, puede estar sustituido con -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxí o halógeno, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido.

Por sales por adición de ácido se entienden sales seleccionadas del grupo formado por hidrocloruro, 10 hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato y metanosulfonato.

Se prefieren compuestos de la fórmula general 2, en donde

15 R¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, que, eventualmente, puede estar sustituido con hidroxí, flúor, cloro o bromo, eventualmente en forma de una sal por adición de ácido.

Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula general 2, en donde

20 R¹ significa hidrógeno, metilo, etilo, -CH₂F o -CH₂-CH₂F, preferentemente metilo o etilo, eventualmente en forma de sales por adición de ácido.

De acuerdo con la invención, tienen especial importancia los compuestos de la fórmula general 2, en donde

25 R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido.

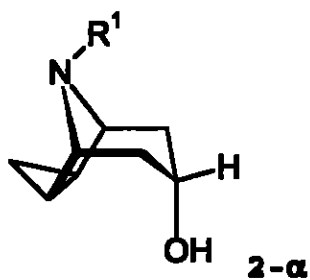
De acuerdo con la invención, se prefieren, además, los compuestos de la fórmula general 2, en donde

30 R¹ significa hidrógeno o metilo, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido.

Según la invención, se utilizan preferentemente los compuestos de la fórmula 2 en forma de configuración α

como materiales de partida. Estos compuestos de configuración α son, por consiguiente y según la invención, de especial importancia y corresponden a la fórmula general 2- α .

5



Los compuestos de la fórmula general 2- α , con R^1 = metilo, se designan en lo sucesivo como ciclopropiltropina. En este caso, se da por supuesto en el grupo alcohol la posición α y, en el grupo ciclopropilo, la configuración exo. (Ciclopropiltropina = exo-ciclopropil- α -tropina). El compuesto con configuración β se designa, eventualmente, como pseudo-ciclopropiltropina y el isómero endo como endo-ciclopropiltropina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula general 2 para la preparación de compuestos de la fórmula general 4. Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general 2 como material de partida para la preparación de compuestos de la fórmula general 1.

Los compuestos de la fórmula general 2 se pueden obtener, de forma análoga a los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, a partir de los correspondientes derivados de tropenol. Como reactivos adecuados de ciclopropilación se toma en consideración en este caso, por ejemplo, diazometano.

Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar de manera extensa la presente invención. Se deben entender, en general, sólo como

ejemplos de los procedimientos para una extensa explicación de la invención, sin limitar la misma a los objetos descritos a continuación a modo de ejemplo.

5 Preparación del compuesto de la fórmula 2:

Ciclopropiltropina 2a:

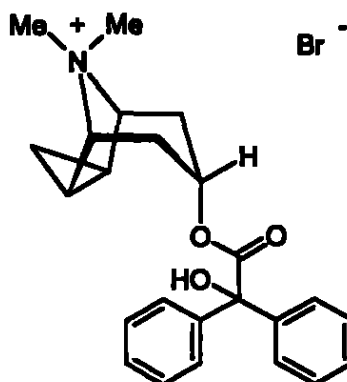
35 ml (0,35 mol) de una solución acuosa de hidróxid
de potasio al 40% se recubren con 100 ml de éter dietílico
10 y se enfrían en un baño de hielo. A ello se añaden en
porciones 23,64 g (0,101 mol) de N-metil-N-nitrourea y, a
continuación, se agita durante alrededor de 10 minutos. La
fase etérica se separa por decantación y la solución
obtenida se utiliza en la siguiente etapa de síntesis.

15 A una solución de 4,01 g (0,028 mol) de tropenol en 25
ml de éter dietílico y 5 ml de metanol se añaden, bajo
enfriamiento de baño de hielo, 25 ml de la solución de
diazometano preparada anteriormente. A continuación, tiene
lugar la adición de 53,4 mg (0,000139 mol) de
20 bis(benzonitrilo)dicloro-paladio (II). Seguidamente, se
añaden en porciones otros 28 ml de la solución de
diazometano. Después de aproximadamente 1,5 horas se separa
el disolvente por destilación y el residuo remanente se
extrae, se filtra esta solución y el disolvente se separa
25 por destilación.

Rendimiento: 4,25 g de cristales ligeramente amarillentos
2a (= 96% del teórico).

30 Ejemplo 1: metobromuro del éster ciclopropiltropínico del
ácido bencílico

101



1.1: Éster metílico del ácido bencílico 3a:

Se disuelven 90 g (0,394 mol) de ácido bencílico en
5 900 ml de acetonitrilo y se mezcla a 5°C, gota a gota, con
109,6 g (0,72 mol) de DBU. Tras la adición de 204,4 g (1,44
mol) de yoduro de metilo, se agita durante 24 horas a
temperatura ambiente (alrededor de 20-23°C). La solución se
concentra por evaporación hasta residuo, el residuo se
10 recoge en éter dietílico y se extrae con agua. La fase
orgánica se lava con una solución acuosa de carbonato
sódico al 5% y agua, se seca y se separa el disolvente por
destilación. La purificación del producto se lleva a cabo
por cristalización a partir de ciclohexano. Rendimiento:
15 77,19 g de cristales blancos (= 81% del teórico).
P.f.: 74°-76°C.

1.2: Éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico 4a:

En un baño de agua hirviendo y bajo eventual
20 agitación, se calientan 5,34 g (0,022 mol) del éster
metílico de ácido bencílico 3a, 1,53 g (0,01 mol) de 2a y
0,25 g (0,01 mol) de sodio, en forma de colada, a 75 mbar y
durante 1 h. Después de enfriar se disuelven los restos de
sodio con acetonitrilo, la solución se concentra a sequedad
25 y el residuo se extrae con diclorometano/agua. La fase
orgánica se extrae con una solución acuosa de hidrógen -
sulfato de potasio al 10%, la fase acuosa resultante se
ajusta a basicidad y se extrae con diclorometano. La fase
orgánica se separa, seca y se concentra hasta sequedad. La
30 purificación del producto se efectúa por cristalización a

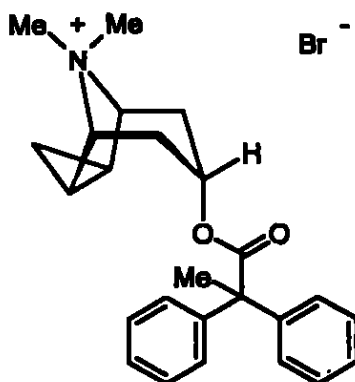
partir de acetonitrilo. Rendimiento: 2,41 g de cristales blancos (= 66% del teórico).

5 1.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico:

Se recogen 0,46 g (0,0013 mol) de 4a en 5 ml de acetonitrilo y se agitan con 1,53 g (0,0082 mol) de solución de bromuro de metilo en acetonitrilo, en un vas de reacción a presión a 80°C. Después de 2 días se
10 concentra la solución por evaporación a sequedad, el residuo se recoge en acetonitrilo y se filtra en caliente. Después de enfriar, se separan los cristales que han precipitado, se seca y se cristaliza en acetonitrilo. Rendimiento: 0,066 g de cristales blancos (= 11% del
15 teórico); p.f.: 208-209°C.

Análisis elemental: calculado: C (62,89) H (6,16) N (3,06)
hallado: C (62,98) H (6,20) N (3,03)

20 Ejemplo 2: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico



25 2.1.: Cloruro del ácido 2,2-difenilpropiónico 3b:

A una suspensión de 25,0 g (0,11 mol) de ácido 2,2-difenilpropiónico, 100 ml de diclorometano y 4 gotas de dimetilformamida se añaden lentamente, gota a gota, a 20°C 52,08 g (0,33 mol) de cloruro de oxalilo. Se agita durante 1 h a 20°C y durante 0,5 h a 50°C. El disolvente se separa

por destilación y el residuo remanente se utiliza, sin posterior purificación, en la etapa siguiente.

5 2.2: Éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico 4b:

Se disponen 2,3 g (0,015 mol) de 2a y 2,13 g (0,016 mol) de diisopropil-etilamina en 30 ml de diclorometano y se mezcla en el espacio de 15 minutos con una solución de cloruro de ácido 3b, preparada según la etapa 2.1, en
10 diclorometano. A continuación, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 72 horas a 40°C. Para el procesamiento, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se separa por destilación el disolvente. El producto se convierte en su hidrocioruro con una solución de HCl en
15 éter dietílico. Para la purificación se recoge el hidrocioruro precipitado en agua y se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se ajusta a basicidad con una solución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el
20 disolvente se separa por destilación.

Rendimiento: 2,15 g de aceite amarillo (= 36% del teórico).

2.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico:

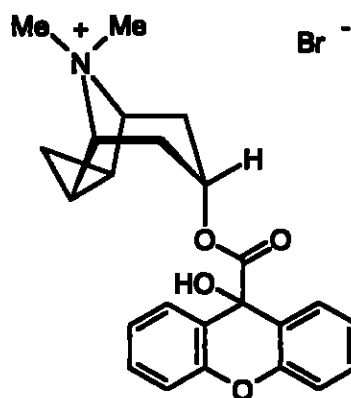
25 1,8 g (0,005 mol) de la base libre 4b se hacen reaccionar de forma análoga a la realización de la etapa 1.3. La purificación se efectúa por cristalización en acetonitrilo/éter dietílico.

Rendimiento: 1,53 g de cristales blancos (= 67% del
30 teórico); p.f.: 208-209°C

Análisis elemental: calculado C (65,79) H (6,63) N (3,07)
hallado: C (65,47) H (6,77) N (3,03).

35 Ejemplo 3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico:

104



3.1: Éster metílico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico 3c:

5 a) Éster metílico del ácido xanten-9-carboxílico:

A partir de 21,75 g (0,95 mol) de sodio y 1500 ml de etanol se genera una solución de etilato sódico. Se alimentan en porciones 214 g (0,95 mol) de ácido xanten-9-carboxílico a esta solución y la suspensión obtenida se
 10 agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se separa el sólido, se lava con 1500 ml de éter dietílico, los cristales aislados se suspenden en 1500 ml de dimetilformamida y se mezcla bajo agitación con 126,73 ml (2,0 mol) de yoduro de metilo. La solución
 15 formada se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas y, a continuación, se diluye con agua hasta un volumen total de 6 l, se cristaliza, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 167 g de cristales blancos 7 (= 74% del teórico). P.f.: 82°C.

20

b) Éster metílico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico 3c:

48,05 g (0,2 mol) de éster metílico del ácido xanten-9-carboxílico se disuelven en 1200 ml de tetrahidrofurano y
 25 se mezclan, a 0°C, con 23,63 g (0,2 mol) de terc.-butilat de potasio. Seguidamente, se introduce oxígeno durante 2 horas a -10°C hasta -5°C, a continuación se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N y se separa por destilación la mayor parte del disolvente. El residuo remanente se extrae
 30 con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se extrae con

solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, se lava con agua, se seca y el disolvente se separa por destilación. La purificación del producto se realiza por cristalización a partir de éter diisopropílico y ciclohexano. Rendimiento: 11,10 g de cristales blancos (= 22% del teórico).

3.2: Éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico 4c:

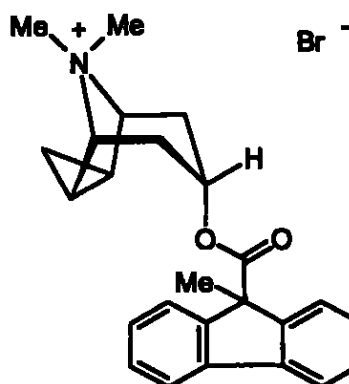
De forma análoga a la etapa 1.2, se hacen reaccionar 6,0 g (0,023 mol) de 3c, 3,065 g (0,02 mol) de 2a y 0,02 g de sodio para dar 4c. Rendimiento: 2,2 g de cristales blancos (= 25% del teórico); p.f.: 115-116°C.

3.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico:

Se hacen reaccionar 2,1 g (0,006 mol) de la base libre 4c, de forma análoga a la realización bajo la etapa 1.3. La purificación se efectúa por recristalización en isopropanol. Rendimiento: 1,05 g de cristales de color beige (= 37% del teórico); p.f.: 218°C;

Análisis elemental: calculado: C (61,02) H (5,55) N (2,97)
hallado: C (60,40) H (5,72) N (2,96).

Ejemplo 4: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico:



4.1: Ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico 3d:

a) Éster metílico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico :

A partir de 7,6 g (0,33 mol) de sodio y 300 ml de etanol se prepara una solución de etilato sódico a la que se añaden, en porciones, 69,6 g (0,33 mol) de ácido 9-fluorencarboxílico. Después de finalizar la adición, se
 5 agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentra hasta sequedad, el residuo se suspende en 600 ml de dimetilformamida y se añaden, gota a gota, 93,96 g (0,662 mol) de yoduro de metilo. Se sigue agitando a temperatura constante durante 3 horas. La
 10 solución turbia se mezcla agitando, bajo refrigeración, en 500 ml de agua y 300 ml de éter de dietilo y se extrae, la fase orgánica se lava con agua y solución de carbonato sódico al 10%, se seca y se concentra hasta sequedad. El
 15 residuo se purifica por medio de cromatografía de columna, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 96:4. Rendimiento: 12,61 g de cristales blancos (= 16% del teórico); p.f.: 108°-109°C.

b) Ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico 3d:

20 Se agitan 12,6 g (0,053 mol) de éster metílico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico y 53 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 molar en 120 ml de 1,4-dioxano durante 24 horas a temperatura ambiente. El dioxano se separa por destilación, se mezcla con agua hasta un volumen
 25 total de 300 ml y se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se acidifica con HCl acuosa, 3 molar, cristaliza y se filtra.
 Rendimiento: 11,25 g de cristales blancos (= 95% del teórico); p.f.: 168°-169°C.

30

4.2: Éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico 4d:

A partir de 4,0 g (0,018 mol) de 3d, 4,53 g (0,036 mol) de cloruro de oxalilo y 4 gotas de dimetilformamida se
 35 prepara en 40 ml de diclorometano el cloruro de ácido. Se suspenden en 30 ml de diclorometano 2,48 g (0,016 mol) de 2a y 1,91 g (0,019 mol) de trietilamina, se añade, gota a

gota, el cloruro de ácido en 30 ml de diclorometano a 30°C en el espacio de 15 minutos y, a continuación, se agita durante 24 horas a 40°C. La suspensión se extrae con diclorometano y agua, la fase orgánica se lava con ácido
5 acético acuoso, se seca y se separa el disolvente por destilación. El producto se transforma en su hidroccloruro. Para la purificación se recoge el hidroccloruro precipitado en agua y se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se
10 ajusta a basicidad y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se separa por destilación el disolvente. El producto bruto se purifica por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 1,81 g de cristales de color beige claro (= 30% del teórico); p.f.: 138°-139°C.

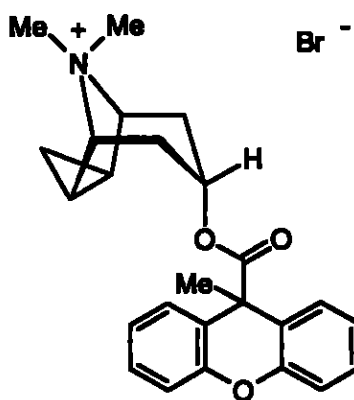
15

4.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico:

Se hacen reaccionar 1,81 g (0,005 mol) de la base libre 4d de forma análoga a la realización de la etapa 1.3.
20 La purificación se lleva a cabo por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 1,26 g de cristales blancos (= 56% del teórico); p.f.: 228-229°C;
Análisis elemental: calculado: C 66,09) H (6,21) N (3,08)
hallado: C (66,26) H (6,26) N (3,11).

25

Ejemplo 5: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico:



30

5.1: Ácido 9-metil-xanten-9 carboxílico 3e:

a) Éster metílico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico:

A partir de 9,61 g (0,04 mol) del éster metílico del ácido 9-xantencarboxílico (obtenible según la etapa 3.1.a) tiene lugar la reacción para dar el compuesto del título, en analogía al procedimiento según la etapa 4.1.a.
Rendimiento: 6,05 g de cristales blancos (= 60% del teórico); p.f.: 91-92°C.

10 b) Ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico 3e:

A partir de 20,34 g (0,08 mol) del éster metílico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, se produce la reacción para dar el compuesto del título en analogía al procedimiento según la etapa 4.1.b. Rendimiento: 14,15 g de cristales blancos (= 74% del teórico); p.f.: 207-208°C.

5.2 Éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico 4e:

A partir de 5,0 g (0,021 mol) de 3e, 5,53 g (0,042 mol) de cloruro de oxalilo y 4 gotas de dimetilformamida se prepara en 50 ml de diclorometano el cloruro de ácido. 3,06 g (0,02 mol) de 2a y el cloruro de ácido anteriormente preparado se hacen reaccionar, en analogía al procedimiento según la etapa 4.2, para dar el compuesto del título. Rendimiento: 1,95 g de cristales de color beige claro (= 26% del teórico); p.f.: 87-88°C.

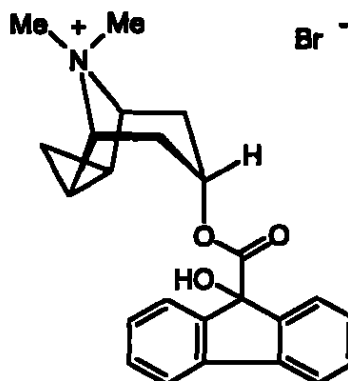
5.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico:

30 De forma análoga a la realización bajo la etapa 1.3, se hacen reaccionar 1,95 g (0,005 mol) de la base libre 4e. La purificación se lleva a cabo por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 0,54 g de cristales blancos (= 23% del teórico); p.f.: 193-194°C;

35 Análisis elemental: calculado: C(63,83) H (6,00) N (2,98)
hallado: C (61,42) H (6,24) N (2,97).

108

Ejemplo 6: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico:



5

6.1: Éster metílico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico 3f:

Se disuelven 50,4 g (0,223 mol) de ácido 9-hidroxi-9-fluoren-carboxílico en 500 ml de metanol, se mezclan con 5 ml (0,089 mol) de ácido sulfúrico conc. y se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar se añaden 100 ml de una solución de hidrógeno-carbonato sódico (aprox. pH 8) y se concentra por evaporación extensamente el metanol. Se extrae con diclorometano y agua, la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. La purificación se lleva a cabo por recristalización en acetato de etilo. Rendimiento: 50,0 g de cristales blancos (= 93% del teórico).

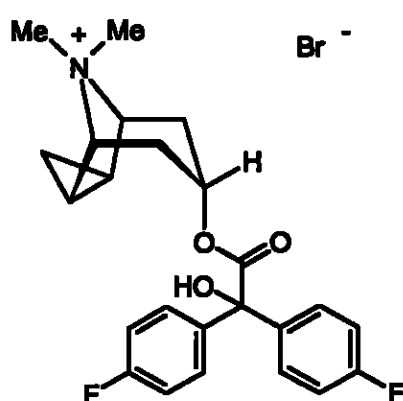
6.2: Éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico 4f:

Se hacen reaccionar 6,0 g (0,025 mol) de 3f, 3,45 g (0,023 mol) de 2a y 0,03 g de sodio de forma análoga a la etapa 1.2 para dar 4f. La purificación tiene lugar por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 3,46 g de cristales blancos (= 38% del teórico); p.f.: 131-132°C.

6.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico:

Se hacen reaccionar 3,36 g (0,009 mol) de la base libre 4f de forma análoga a la realización bajo la etapa 1.3. La purificación se lleva a cabo por recristalización en isopropanol. Rendimiento: 3,32 g de cristales blancos (= 79% del teórico); p.f.: 219-220°C;
 5 Análisis elemental: calculado: C (63,16) H (5,74) N (3,07)
 hallado: C (62,93) H (5,93) N (3,10).

10 Ejemplo 7: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico:



7.1: Éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico 3g:

15 a) Ácido 4,4'-difluorobencílico:

A una solución de 49,99 g (1,25 mol) de plaquetas de NaOH en 300 ml de agua se añade, gota a gota, a apr x. 100°C una solución de 24,62 g (0,1 mol) de 4,4'-difluorobencilo en 250 ml de dioxano y se agita durante 2
 20 h. El dioxano se separa por destilación en su mayor parte y la solución acuosa remanente se extrae con diclorometano. Al acidificar la solución acuosa con ácido sulfúrico decanta un precipitado que se filtra con succión, lava y seca. El filtrado se extrae con diclorometano, la fase
 25 orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. Rendimiento: 25,01 g (= 95% del teórico); p.f.: 133°-136°C.

b) Éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico 3g:

A una solución de metanolato sódico recién preparada a partir de 2,17 g (0,095 mol) de sodio y 200 ml de etanol se añaden a 20°C 25,0 g (0,095 mol) de ácido 4,4'-difluorobencílico y se agita durante 3 h. La solución se concentra hasta sequedad, el residuo se disuelve en DMF, se mezcla, gota a gota, a 20°C con 22,57 g (0,16 mol) de yoduro de metilo y se agita durante 24 h. En la suspensión formada se añadieron gota a gota, bajo refrigeración con hielo, 300 ml de agua, se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 21,06 g (= 80% del teórico).

7.2: Éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico 4g:

De forma análoga a la etapa 1.2 se hacen reaccionar 6,2 g (0,022 mol) de 3g, 3,37 g (0,022 mol) de 2a y 0,051 g de sodio para dar 4g. La purificación se lleva a cabo por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 4,15 g de cristales blancos (= 47% del teórico); p.f.: 120-121°C.

7.3: Metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluoro-bencílico:

De forma análoga a la realización bajo la etapa 1.3, se hacen reaccionar 2,0 g (0,005 mol) de la base libre 4g. La purificación se efectúa por cristalización a partir de etanol/éter dietílico.

Rendimiento: 1,8 g de cristales blancos (= 73% del teórico); P.f.: 206-207°C

Análisis elemental: calculado: C(58,31) H (5,30) N (2,83)
hallado: C (58,15) H (5,42) N (2,84).

Como se ha observado, los compuestos de la fórmula 1 según la invención representan antagonistas del receptor M3 (receptor muscarínico subtipo 3). Los compuestos según la invención muestran, en relación con la afinidad frente al receptor M3, valores de K_i inferior a 10 nM. Estos valores

se han determinado de acuerdo con el modo de proceder descrito a continuación.

Productos químicos

- 5 La empresa Amersham, de Braunschweig, proporcionó 3H-NMS, con una radiactividad específica de 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol). Todos los demás reactivos se obtuvieron de Serva, Heidelberg y de Merck, Darmstadt.

10 Membranas celulares:

- Los inventores han utilizado membranas celulares de células CHO (ovario del hámster chino), transfectadas con los correspondientes genes de los receptores muscarínicos humanos subtipos hm1 hasta hm5 (BONNER). Las membranas
15 celulares de los subtipos deseados se descongelan, resuspendieron manualmente con un homogeneizador de vidrio y con tampón HEPES se diluyeron hasta una concentración final de 20-30 mg de proteínas/ml.

20 Estudios de fijación a receptores:

- El ensayo de fijación se llevó a cabo en un volumen final de 1 ml y estuvo compuesto por 100 µl de sustancia no marcada en distintas concentraciones, 100 µl de radioligando (3H-N-metilescopolamina 2 nmol/l (3H-NMS)),
25 200 µl de preparación de membrana y 600 µl de tampón HEPES (20 mmol/l de HEPES, 10 mmol/l de MgCl₂, 100 mmol/l de NaCl, ajustado a pH 7,4 con 1 mol/l de NaOH).

 La fijación inespecífica se calculó por medio de 10 µmol/l de atropina.

- 30 La incubación de 45 min tuvo lugar a 37°C en placas de microtitulación de 96 pocillos (Beckman, Polystyrol, n° 267001) como doble determinación. La incubación finalizó por filtración por medio del recolector de células Inotech (tipo IH 110) a través de un filtro Whatman G-7. Los
35 filtros se lavaron con 3 ml de tampón HEPES enfriado con hielo y se secaron antes de la medición.

Determinación de la radiactividad:

La radiactividad de las esteras de filtro se midió simultáneamente mediante autorradiografía digital y bidimensional (Berthold, Wildbad, Tipo 3052).

5

Evaluación:

Los valores de K_i se calcularon con ecuaciones implícitas, derivadas directamente de la ley de acción de masas, con el modelo para la reacción de 1 receptor 2 ligandos (SysFit-Software, SCHITTKOWSKI).

10

Bibliografía:

BONNER TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors; Trends Pharmacol. Sci. 10, Suppl.: 11-15 (1989); SCHITTKOWSKI K, Parameter estimation in systems of nonlinear equations Numer Math. 68: 129-142 (1994).

15

Los compuestos de la fórmula 1 según la invención se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el campo de la terapia.

20

De acuerdo con la invención, se deben destacar las posibilidades de aplicación para las que los compuestos de la fórmula 1 según la invención pueden ser utilizados preferentemente como anticolinérgicos gracias a su eficacia farmacéutica.

25

Este es el caso, por ejemplo, de la terapia del asma o de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar, además, en el tratamiento de bradicardias sinusales de origen vago y en el tratamiento de trastornos del ritmo cardíaco. En general, los compuestos según la invención se pueden utilizar, además, de forma terapéuticamente provechosa, para el tratamiento de espasmos, por ejemplo del tracto gastrointestinal. Adicionalmente, se les puede utilizar en el tratamiento de espasmos de las vías urinarias, así como, por ejemplo, en los trastornos de la menstruación.

30

35

De los campos de indicaciones anteriormente mencionados como ejemplos, tiene una especial importancia la terapia del asma y de la EPOC mediante los compuestos de la fórmula 1 según la invención.

5 Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula 1 según la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula general 1 también se pueden utilizar en combinación con otros principios
10 farmacológicamente activos. En este caso, se trata en especial de beta-miméticos, antialérgicos, antagonistas de PAF, inhibidores de PDE IV, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la quinasa p38, inhibidores de la quinasa EGFR y corticosteroides, así como combinaciones eficaces de
15 los mismos.

Como ejemplos de beta-miméticos, que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se pueden citar compuestos seleccionados del grupo formado por bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol,
20 fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-
25 8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxacin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol y 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-

5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o sus hidratos. Se prefieren especialmente la utilización como beta-miméticos aquellos principios activos en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, seleccionados del grupo formado por fenoterol, formoterol, salmeterol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxacin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido e hidratos farmacológicamente tolerables. De los beta-miméticos anteriormente mencionados, tienen especial importancia los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido y sus hidratos farmacológicamente tolerables.

De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácido de los beta-miméticos seleccionadas, por ejemplo, del grupo formado por hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato y xinafoato. Se prefieren especialmente las sales, en el caso de salmeterol, seleccionadas de hidrocloreuro, sulfato y xinafoato, de las cuales se prefiere especialmente el xinafoato. Se prefieren especialmente las sales, en el caso de formoterol, seleccionadas de hidrocloreuro, sulfato y fumarato, de las cuales el hidrocloreuro y el fumarato son

116

especialmente preferidos. Según la invención, es de importancia fundamental el fumarato de formoterol.

En el marco de la presente invención, se entienden por corticosteroides, que eventualmente se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, los compuestos seleccionados del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. Se prefieren en especial en el marco de la presente invención los corticosteroides seleccionados del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, asignando una especial importancia a budesonida y fluticasona. Eventualmente, en el marco de la presente solicitud de patente, en lugar de la designación corticosteroides, se utiliza también sólo la denominación esteroides. La referencia a esteroides incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sales o derivados que se pueden formar a partir de los esteroides. Como posibles sales o derivados se pueden mencionar, por ejemplo: sales sódicas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógen - fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticosteroides pueden estar presentes también en forma de sus hidratos.

Como ejemplo de los inhibidores de PDE-IV que, según la invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se pueden citar compuestos seleccionados del grupo formado por enprofilina, roflumilasto, ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A y AWD-12-281. Inhibidores de PDE-IV preferidos se seleccionan del grupo formado por enprofilina, roflumilasto, ariflo y AWD-12-281, siendo especialmente preferido como compuesto a combinar con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, AWD-12-281. La referencia a los inhibidores de PDE-IV anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención,

117

una referencia a sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables eventualmente existentes. Entre las sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables que se pueden formar a partir de los inhibidores de PDE-IV anteriormente citados, se entienden según la invención sales farmacéuticamente tolerables seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleic. Según la invención, se prefieren, en este contexto, las sales seleccionadas del grupo formado por acetato, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metanosulfonato.

En el marco de la presente invención, se entienden por agonistas de la dopamina que, eventualmente, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, los compuestos seleccionados del grupo formado por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropirinol, talipexol, tergurida y viozan. En el marco de la presente invención se prefieren los agonistas de la dopamina como compuestos a combinar con los compuestos de la fórmula 1, los seleccionados del grupo formado por pramipexol, talipexol y viozan, teniendo pramipexol una importancia especial. La referencia a los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables eventualmente existentes y, eventualmente, a sus hidratos. Por sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables, que se pueden formar a partir de los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados, se entienden, por ejemplo, las seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido

succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como ejemplos de antialérgicos que, según la invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se pueden mencionar epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinat, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Antialérgicos preferidos que, en el marco de la presente invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se seleccionan del grupo formado por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratidina y mizolastina, siendo especialmente preferidas epinastina y desloratidina. La referencia a los antialérgicos anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables eventualmente existentes.

Como ejemplos de antagonistas de PAF que, según la invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se pueden mencionar 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanol-1-il]-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepina, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclopenta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepina.

Como ejemplo de inhibidores de la quinasa EGFR, que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, se mencionan como especialmente preferidos 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-

119

fluoro-fenil) amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il) carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil) amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarb -

5 nil) amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxi-carbonil) metil] amino}-1-oxo-2-buten-1-il) amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil) amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino}-7-ciclopropilmetoxi-quina-

10 zolina y 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-6-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina. La referencia a los inhibidores de la quinasa EGFR anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácid

15 farmacológicamente tolerables, eventualmente existentes. Entre las sales por adición de ácido fisiológica farmacológicamente tolerables que se pueden formar a partir de los inhibidores de la quinasa EGFR, se entienden las sales farmacéuticamente tolerables según la invención,

20 seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ácido maleico. De acuerdo con la invención, se prefieren

25 las sales de los inhibidores de la quinasa EGFR seleccionadas de las sales del ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

Como ejemplo de los inhibidores de la quinasa p38, que

30 se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, se pueden mencionar como especialmente preferidos 1-[5-terc.-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi) naftalin-1-il]-urea; 1-[5-terc.-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-

35 (1-oxotiomorfolin-4-il) etoxi) naftalin-1-il]-urea; 1-[5-terc.-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi) naftalin-1-il]-urea; 1-[5-terc.-bu-

120

til-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalin-1-il]-urea o 1-[5-terc.-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea. La referencia a los inhibidores de la

5 quinasa p38 anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables eventualmente existentes. Entre las sales por adición de

10 ácido fisiológica o farmacológicamente tolerables, que se pueden formar a partir de los inhibidores de la quinasa p38, se entienden, según la invención, las sales farmacéuticamente tolerables seleccionadas de las sales del

15 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Si se utilizan los compuestos de la fórmula 1 en combinación con otros principios activos, se prefiere especialmente de las clases de compuestos anteriormente

20 mencionados la combinación con esteroides, inhibidores de PDE-IV o beta-miméticos. La combinación con beta-miméticos, en particular con beta-miméticos de acción prolongada, adquiere, en este caso, una importancia especial. Se considera especialmente preferida la combinación de los

25 compuestos de la fórmula 1 según la invención con salmeterol o formoterol.

Las formas de utilización adecuadas para la aplicación de los compuestos de la fórmula 1 son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, etc.

30 De acuerdo con la invención, es especialmente importante (en particular, en el tratamiento del asma o de la EPOC) la administración por inhalación de los compuestos según la invención. La fracción del o de los compuestos farmacéuticamente eficaces debe encontrarse entre 0,05 y

35 90% en peso, preferentemente entre 0,1 y 50% en peso de la composición total. Los correspondientes comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el o los principios

activos con coadyuvantes conocidos tales como, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, dispersantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para producir un efecto prolongado tales como carboximetilcelulosa, acetoftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden estar formados también por múltiples capas.

De manera correspondiente, se pueden preparar grageas mediante el recubrimiento de núcleos preparados de forma análoga a los comprimidos, con agentes habitualmente empleados en el recubrimiento de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede estar compuesto también por múltiples capas. Del mismo modo, la cubierta de la gragea puede estar compuesta por múltiples capas para lograr un efecto retardado, pudiéndose utilizar los coadyuvantes mencionados anteriormente para el caso de comprimidos.

Los jarabes de los principios activos según la invención o, respectivamente, de las combinaciones de principios activos pueden contener, adicionalmente, un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o glucosa, así como un agente para mejorar el sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes para la suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, reticulantes, por ejemplo productos de la condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se preparan de la manera habitual, por ejemplo con la adición de agentes de isotonía, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamino-tetraacético,

utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, en donde, por ejemplo, al utilizar agua como diluyente, se pueden emplear eventualmente disolventes orgánicos como solubilizante o, respectivamente, agentes coadyuvantes de solubilidad y se envasan en viales para inyección, ampollas o viales de infusión.

Las cápsulas que contienen el o los diversos principios activos o combinaciones de principios activos se pueden preparar, por ejemplo mezclando los principios activos con vehículos inertes tales como lactosa o sorbita y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando los vehículos previstos para los mismos, tales como grasas neutras o polietilenglicol, o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente tolerables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de crudo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerina), vehículos tales como, por ejemplo, polvo natural de rocas (por ejemplo, calín, arcillas, talco, tiza), polvo de rocas sintéticas (por ejemplo, ácido silícico y silicatos altamente dispersos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y azúcar de uva), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejía sulfítica de desecho, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talc, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

En caso de utilización por vía oral, los comprimidos pueden contener, evidentemente, además de los citados vehículos, aditivos tales como, por ejemplo citrato sódico, carbonato cálcico y difosfato cálcico, junto con diversos elementos suplementarios tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Adicionalmente, se pueden co-utilizar lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la compresión. En el caso de suspensiones acuosas, los

principios activos se pueden mezclar, además de con los coadyuvantes antes mencionados, con diversos agentes saborizantes o colorantes.

En la aplicación preferida según la invención de los
5 compuestos de fórmula 1 para la terapia del asma o de la EPOC, se utilizan de manera especialmente preferente formas de administración o formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación. Como formas de administración inhalables entran en consideración los polvos de inhalación, aerosoles
10 de dosificación que contienen gases propelentes soluciones inhalables libres de gases propelentes. En el marco de la presente invención, la expresión soluciones inhalables libres de gases propelentes incluye también concentrados o soluciones inhalables estériles, listas para
15 su uso. Las formas de administración utilizables en el marco de la presente invención se describen de manera detallada en la parte siguiente de la descripción.

Los polvos inhalables utilizables según la invención pueden contener 1 solo o mezclado con coadyuvantes
20 adecuados, fisiológicamente tolerables.

Si los principios activos 1 están contenidos en mezclas con coadyuvantes fisiológicamente tolerables, para la preparación de estos polvos inhalables según la invención se pueden utilizar los siguientes coadyuvantes
25 fisiológicamente tolerables: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.
30 Preferentemente se utilizan mono o disacáridos, prefiriéndose en este sentido el uso de lactosa o glucosa en especial, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el marco de la invención, se prefiere
35 especialmente la lactosa y, muy preferentemente, lactosa monohidrato como coadyuvante utilizado.

124

En el contexto de los polvos inhalables según la invención, los coadyuvantes tienen un tamaño medio de partícula máximo de hasta 250 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm y, de forma especialmente preferida, entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer útil mezclar los coadyuvantes anteriormente mencionados con fracciones de coadyuvantes más finas, con un tamaño medio de partícula de 1 hasta 9 μm . Estos últimos coadyuvantes más finos se seleccionan igualmente a partir del grupo anteriormente indicado de coadyuvantes utilizables. Por último, para la preparación del polvo inhalable según la invención se puede añadir a la mezcla de coadyuvantes principio activo 1 micronizado, preferentemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 hasta 10 μm , especialmente preferido de 1 hasta 5 μm . Los procedimientos para la preparación del polvo inhalable según la invención por molienda micronización, así como por una mezcla exhaustiva de los componentes son conocidos por el estado de la técnica. Los polvos inhalables según la invención se pueden administrar mediante inhaladores conocidos por el estado de la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente, según la invención, pueden contener 1 disuelto en el gas propelente o en forma dispersa. En este caso, 1 puede estar contenido en formas separadas de administración o en una forma de administración común, en la que 1 puede estar contenido con sus dos componentes disueltos, los dos dispersos o un solo componente disuelto y el otro, disperso.

Los gases propelentes utilizables para la preparación de los aerosoles de inhalación son conocidos por el estado de la técnica. Gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo formado por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes antes mencionados se pueden utilizar solos o en mezclas de los

mismos. Gases especialmente preferidos son los derivados halogenados de alcanos seleccionados de TG134a y TG227 y sus mezclas.

5 Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes pueden contener, además, otros componentes tales como co-solventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes, así como agentes para ajustar el valor de pH. Todos estos componentes son conocidos por el estado de la técnica.

10 Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes, anteriormente mencionados, se pueden aplicar por medio de inhaladores (MDIs = metered dose inhalers) conocidos por el estado de la técnica.

15 Adicionalmente, la aplicación de los principios activos 1 según la invención puede llevarse a cabo en forma de soluciones y suspensiones de inhalación libres de gas propelente. Como disolventes se toman en consideración, en este caso, soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser
20 exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La parte relativa de etanol frente al agua no está limitada, aunque preferentemente el límite máximo se encuentra en hasta 70 por ciento en volumen, en especial hasta 60 por ciento en volumen y, de forma especialmente preferida,
25 hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes porcentajes en volumen se completan con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan con ácidos adecuados a un valor de pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5. Para ajustar a este valor de pH se pueden utilizar
30 ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido
35 cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleic, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos

preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Asimismo, se pueden utilizar los ácidos que formen con los principios activos una sal por adición de ácido. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, se pueden utilizar también mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos en que los ácidos, además de sus propiedades acidificantes, posean otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se utiliza de forma especialmente preferida ácido clorhídrico para ajustar el valor de pH.

En estas formulaciones es posible renunciar, eventualmente, a la adición de ácido edetínico (EDTA) de una sal conocido del mismo, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos. Otras formas de realización contienen este o estos compuestos. En dichas realizaciones preferentes, el contenido referido a edetato sódico se encuentra por debajo de 100 mg/100 ml, preferentemente por debajo de 50 mg/100 ml y, de forma especialmente preferida, por debajo de 20 mg/100 ml. En general, se prefieren las soluciones inhalables en las que el contenido en edetato sódico sea de 0 hasta 10 mg/100 ml. Es posible añadir a las soluciones de inhalación libres de gases propelentes co-solventes y/u otros coadyuvantes. Co-solventes preferidos son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en especial, alcohol isopropílico, glicoles - en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietilen-ácidos grasos. En este contexto, se entiende por coadyuvantes y aditivos toda sustancia farmacológicamente tolerable que no sea principio activo, pero que junto con el o los principios activos pueda ser formulada en el disolvente farmacológicamente adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación del

principio activo. Preferentemente, estas sustancias no desarrollan ningún efecto farmacológico o, por lo menos, ninguno que sea digno de mención o indeseable en el contexto de la terapia prevista. A los coadyuvantes y aditivos pertenecen, por ejemplo agentes tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, éster de sorbitano tales como polisorbato, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que garanticen o prolonguen la duración de uso de la formulación medicamentosa preparada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos por el estado de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente tolerables tales como, por ejemplo, cloruro sódico como agente de isotonía.

A los coadyuvantes preferidos pertenecen los antioxidantes tales como, por ejemplo ácido ascórbico, mientras no haya sido empleado para ajustar el valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares existentes en el organismo.

Se pueden utilizar conservantes para proteger la formulación contra la contaminación por cepas. Como conservantes son adecuados los conocidos por el estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato sódico, en las concentraciones conocidas por el estado de la técnica. Los conservantes anteriormente mencionados están contenidos, preferentemente, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml y, de forma especialmente preferida, entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y del principio activo 1, cloruro de benzalconio y edetato sódico.

En otra forma adicional de realización, se renuncia al edetato sódico.

Lógicamente, la dosificación de los compuestos según la invención depende fuertemente del tipo de aplicación y

de la enfermedad a tratar. En la aplicación por inhalación, los compuestos de la fórmula 1 se distinguen ya a dosis del orden de μg por una elevada eficacia. También por encima del citado nivel de μg es posible administrar eficazmente los compuestos de la fórmula 1. Por lo tanto, la dosificación puede ser del orden de gramos. Especialmente en las aplicaciones que no se efectúan por inhalación, los compuestos según la invención se pueden administrar a dosificaciones más altas (por ejemplo, pero no de forma limitante, del orden de 1 hasta 1000 mg).

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, sin limitarla, sin embargo, en su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Principio activo <u>1</u>	100 mg
	Lactosa	140 mg
20	Almidón de maíz	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

El principio activo, la lactosa y una parte del almidón de maíz, finamente molidos, se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

35	B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		Principio activo <u>1</u>	80 mg
		Lactosa	55 mg

	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetil-almidón sódico	23 mg
5	Estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

El principio activo finamente molido, una parte del
 10 almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y
 polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se
 tamiza y se procesa con el resto de almidón de maíz y agua
 para formar un granulado, el cual se seca y tamiza. Se
 añade el carboximetil-almidón sódico y el estearato de
 15 magnesio, se mezcla y esta mezcla se comprime para formar
 comprimidos del tamaño adecuado.

	C)	<u>Solución de ampolla</u>	
		Principio activo <u>1</u>	50 mg
20		Cloruro sódico	50 mg
		Agua para inyección	5 ml

El principio activo se disuelve a pH propio o,
 eventualmente, a pH 5,5 hasta 6,5 en agua y se mezcla con
 25 cloruro sódico como agente isotónico. La solución obtenida
 se filtra para eliminar pirógenos y el filtrado se envasa,
 bajo condiciones asépticas, en ampollas que, a
 continuación, se esterilizan y cierran por fusión. Las
 ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

30	D)	<u>Aerosol dosificador</u>	
		Principio activo <u>1</u>	0,005
		Trioleato de sorbitano	0,1
		Monofluoro-triclorometano y	
35		difluoro-clorometano 2 : 3	hasta 100

La suspensión se envasa en un recipiente de aerosol convencional con una válvula de dosificación. Por pulsación se proporcionan, preferentemente, 50 µl de suspensión. El principio activo, en caso deseado, se puede dosificar de forma más elevada (por ejemplo, 0,02% en peso).

E)	<u>Soluciones (en mg/100 ml)</u>	
	Principio activo <u>1</u>	333,3 mg
	Fumarato de formoterol	333,3 mg
10	Cloruro de benزالconio	10,0 mg
	EDTA	50,0 mg
	HCl (1n)	hasta pH 3,4

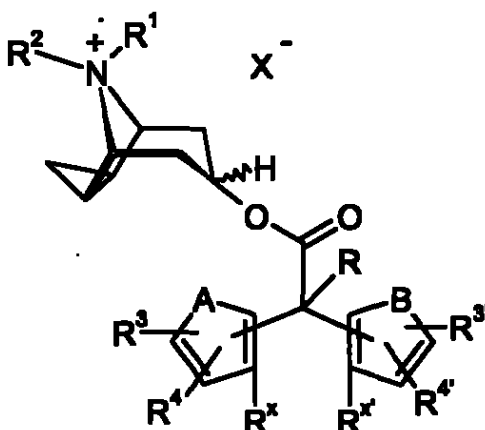
Esta solución se puede preparar de modo y manera convencionales.

F)	<u>Polvo para inhalación</u>	
	Principio activo <u>1</u>	6 µg
	Fumarato de formoterol	6 µg
20	Lactosa monohidrato	hasta 25 mg

La preparación del polvo para inhalación tiene lugar de modo y manera convencionales, mezclando los componentes individuales.

G)	<u>Polvo para inhalación</u>	
	Principio activo <u>1</u>	10 µg
	Lactosa monohidrato	hasta 5 mg

La preparación del polvo para inhalación tiene lugar de modo y manera convencionales, mezclando los componentes individuales.

REIVINDICACIONES1) Compuestos de la fórmula general 1

5

en donde

 X^- significa un anión de carga negativa sencilla;

10 A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales, significan -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, -CH=CH- o -N(alquilo C₁-C₄)-;

R significa hidrógeno, hidroxilo, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-halógeno, -O-alquilo C₁-C₄-halógeno, -alquilo C₁-C₄-OH, -CF₃,
15 CHF₂, -alquilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -O-CO-alquilo C₁-C₄, -O-CO-alquilo C₁-C₄-halógeno, -alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -O-COCF₃ o halógeno;

R¹ y R², iguales o diferentes, significan -alquilo C₁-C₅, que puede estar eventualmente sustituido con
20 -cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno,
o

R¹ y R² juntos, significan un puente de -alquilo C₃-C₅;

25 R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno;

R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno

- o
R^x y R^{x'} juntos forman un enlace sencillo o un grup de
puente seleccionado de los puentes -O-, -S-, -NH-,
-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -CH(alquilo C₁-C₄)
5 y -CH(alquilo C₁-C₄)₂-.
- 2) Compuestos de la fórmula general 1 según la
reivindicación 1, en donde
- X⁻ significa un anión negativo de carga sencilla,
seleccionado del grupo cloruro, bromuro, 4-
10 toluenosulfonato y metanosulfonato, preferentemente
bromuro;
- A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales,
significan -O-, -S-, -NH- o -CH=CH-;
- R significa hidrógeno, hidroxí, -alquilo C₁-C₄,
15 -alquiloxi C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, flúor, cloro o bromo;
- R¹ y R², iguales o diferentes, significan alquilo C₁-C₄, que
puede estar eventualmente sustituido con hidroxí,
flúor, cloro o bromo,
- o
- 20 R¹ y R², juntos, significan un puente de alquilen C₃-
C₄;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan
hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, hidroxí,
-CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro o bromo;
- 25 R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógen ,
alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, hidroxí, -CF₃, -CHF₂,
CN, NO₂, flúor, cloro o bromo
- o
- R^x y R^{x'}, juntos, significan un enlace sencillo o un
30 grupo puente seleccionado de los puentes -O-, -S-,
-NH- y -CH₂-.
- 3) Compuestos de la fórmula general 1 según la
reivindicación 1 ó 2, en donde
- X⁻ significa un anión negativo, de carga sencilla,
35 seleccionado de los grupos cloruro, bromuro y
metanosulfonato, preferentemente bromuro;

- A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales, significan -S- o -CH=CH-;
- R significa hidrógeno, hidroxí, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, -CF₃ o flúor;
- 5 R¹ y R², iguales o diferentes, significan metilo, etilo, -CHF₂ o -CH₂-CH₂F, preferentemente metilo o etilo;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, -CF₃ o flúor;
- R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, -CF₃ o flúor
- 10 o
- R^x y R^{x'} juntos, significan un enlace sencillo o el grupo puente -O-.
- 4) Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
- 15 X⁻ significa un anión negativo de carga sencilla seleccionado de los grupos cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferentemente bromuro;
- A y B, iguales o diferentes, preferentemente iguales, significan -S- o -CH=CH-;
- 20 R significan hidrógeno, hidroxí o metilo;
- R¹ y R², iguales o diferentes, significan metilo o etil ;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃ o flúor, preferentemente hidrógeno;
- 25 R^x y R^{x'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃ o flúor, preferentemente hidrógeno o
- R^x y R^{x'}, juntos, significan un enlace sencillo o un grupo puente -O-.
- 5) Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde
- 30 X⁻ significa bromuro;
- A y B significan -CH=CH-;
- R significa hidrógeno, hidroxí o metilo;
- R¹ y R² significan metilo;
- 35 R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno o flúor, preferentemente hidrógeno;

R^x y $R^{x'}$, iguales o diferentes, significan hidrógeno, flúor, preferentemente hidrógeno

o

5 R^x y $R^{x'}$, juntos, significan un enlace sencillo el grupo puente -O-.

6) Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables.

7) Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 6, como medicamento.

15 8) Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden desarrollar una acción terapéutica.

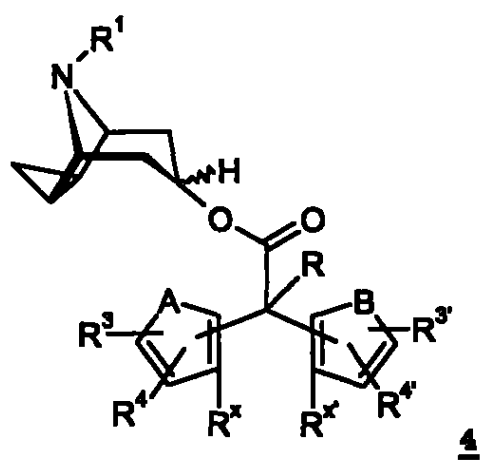
20 9) Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma, EPOC, bradicardias sinusales de origen vago, trastornos del ritmo cardíaco, espasmos del tracto gastrointestinal, espasmos de las vías urinarias y trastornos de la menstruación.

25 10) Preparaciones farmacéuticas, que contienen como principio activo uno o varios compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 6, sus sales fisiológicamente tolerables, eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o vehículos habituales.

30 11) Preparaciones farmacéuticas según la reivindicación 10, caracterizadas porque, además de uno o de varios compuestos de la fórmula 1, contienen al menos otro principio activo, seleccionado del grupo de los beta-miméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, inhibidores de PDE-IV, antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de la quinasa p38, inhibidores de la quinasa EGFR y corticosteroides.

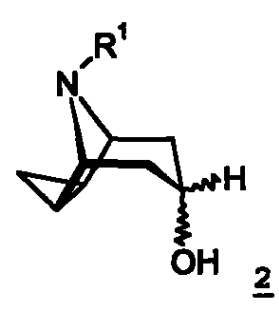
35 12) Productos intermedios de la fórmula general 4

135



en donde los restos A, B, R, R¹, R³, R³', R⁴, R⁴', Rˣ y Rˣ' pueden tener los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido.

13) Compuestos de la fórmula general 2



10

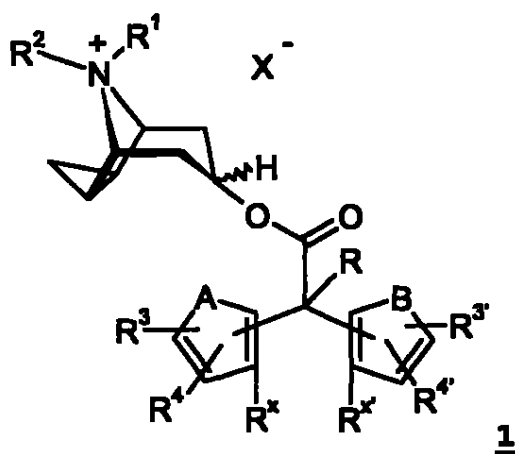
en donde R¹ puede tener los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 5, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido.

15

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos anticolinérgicos de la fórmula general 1

5



en donde X^- y los restos A, B, R, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 y $R^{5'}$ pueden tener los significados indicados en las reivindicaciones y en la descripción, procedimientos para su preparación, así como su uso como medicamento.

10

Expediente No		0407677C	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	4	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: a/c final			

NIT : 800174029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 58,683
FECHA : JULIO 26 DE 2004

Edificios: 4437331-1995

Fecha (GMT): 2004-08-06 17:24:05

Folios: 136

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOBADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490083	26/07/2004	34,720,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Q/o 13736-841-031-2

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

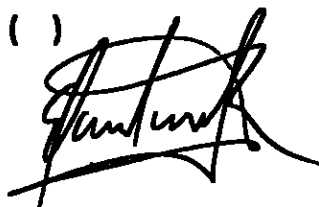
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 04076776 00000000

Folios 138

Fecha (AMB) 2004-08-06 17 24:06

Tramite 011 PCT-PATENT 373 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Oficio N° 03441

ASUNTO:	Radicación N°	04-76776
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/00533
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____ 25 de set. 2004

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153263 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co

10 525 01
2002-1525
10 525 01