



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06 106507

54. TÍTULO

BENZOXAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usáquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

I.F.N. 22-11-2006

1 Creción



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-106507- -00000-0000

Fec: 2005-10-20 17:40:18 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE/IVB

Eve. 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 115

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de República Federal de Alemania .

Dirección: **Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
República Federal de Alemania**

Domicilio: **55216 Ingelheim
República Federal de Alemania**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyo.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **438.019** T.P **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Thierry BOUYSSOU**
Ulrich-Schmid-Strasse 7
88487 Mietingen
República Federal de Alemania
3. **Sabine PESTEL**
Friedhofstrasse 12
88448 Attenweiler
República Federal de Alemania
5. **Christoph HOENKE**
Turnierstrasse 43
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania
7. **Klaus RUDOLF**
Oeschweg 11
88447 Warthausen
República Federal de Alemania
9. **Frank BUETTNER**
Friedhofstrasse 18
88448 Attenweiler
República Federal de Alemania
11. **Hermann SCHOLLENBERGER**
Hauff-Strasse 4
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania

2. **Ingo KONETZKI**
Müllerweg 9
88447 Warthausen
República Federal de Alemania
4. **Andreas SCHNAPP**
Esterbuch 5
88400 Biberach
República Federal de Alemania
6. **Philipp LUSTENBERGER**
Maelzerstrasse 8
88447 Warthausen
República Federal de Alemania
8. **Kurt SCHROMM**
In der Doerrwiese 35
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania
10. **Claudia HEINE**
Georg-Schindlbain-Strasse 66
88400 Biberach
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004075

Publicación Internacional No. WO 2005/102350 A1

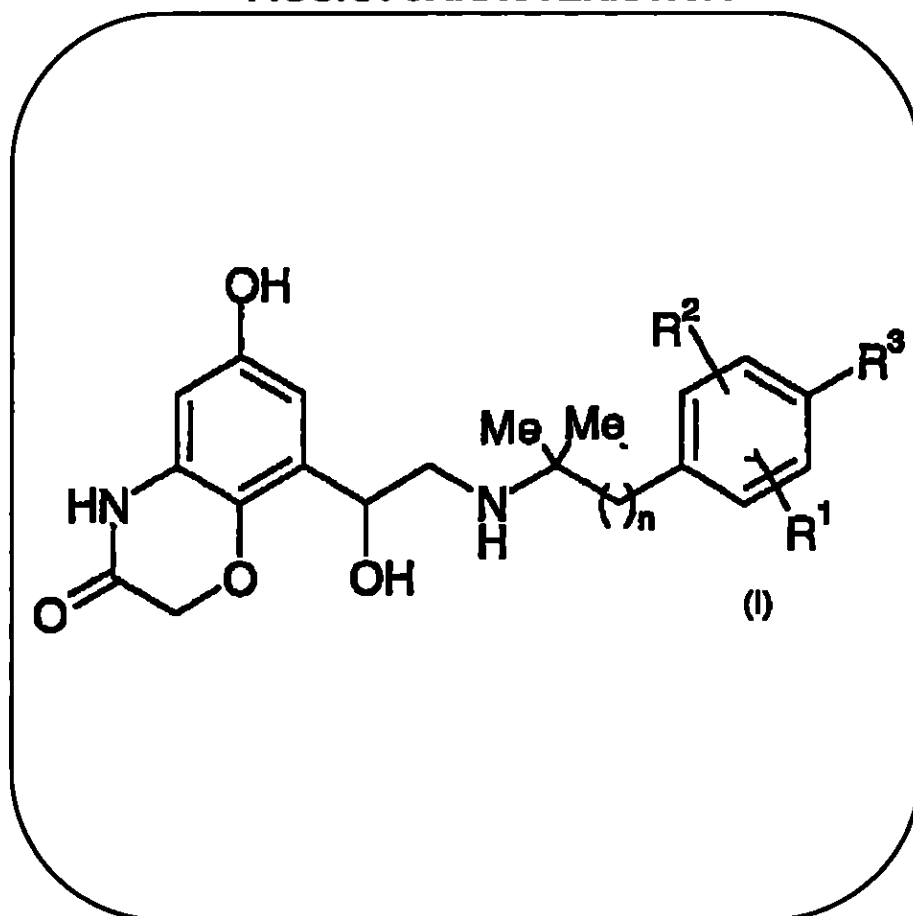
Fecha: 18 de abril de 2005

Fecha: 3 de noviembre de 2005

6 Título (54) <u>BENZOXAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/538</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>DE</u>	<u>22 de abril de 2004</u>	<u>102004019539.0</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>06-77.856</u> Fecha: <u>9 de octubre de 2006</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.			
☐ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/102350 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr Hanns Paul Tutenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz

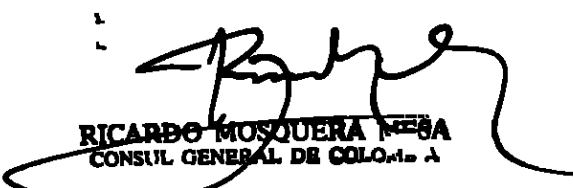
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA A



18 OCT 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6 -
US \$ 100 -
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169 60

PAGADO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]

[Signature]

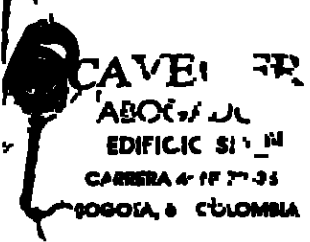
BOGOTÁ - D. C.

BOGOTÁ - D. C.

BOGOTÁ - D. C.

COMO NOTARIO SEYTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONC DE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 OCT 2006
PABLO MENDEZ SARA
NOTARIO

[Signature]
1645133427



CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO SI'
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we) the undersigned / Yo (nosotros) abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35 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, ejerzan 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, 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 promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato, transigir conciliar admitir los hechos del proceso desistír cancelar recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

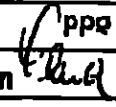
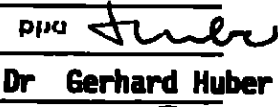
In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929 and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, (the first as principal 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 of temporal 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, second in such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state 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 of 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. I (we) hereby authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially 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, 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, admit the facts of the case desist, cancel, receive resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Ingelheim am Rhein, 12 12 1995

Given and signed this / Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM

In/en INTERNATIONAL GMBH

Dr Dieter Laudien  Dr Gerhard Huber 

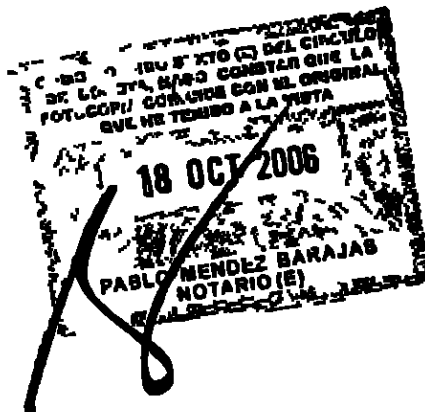
Signature Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1) (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co, si el poderdante es una sociedad el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

Vorsitzende vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren

- 1 Dr. Dieter L a u d i e n Dipl.-Chemiker wohnhaft in 55127 Mainz
- 2 Dr. Gerhard H u b e r Rechtsanwalt wohnhaft in 55411 Bingen

mir bekannt

beglaubige ich hiermit

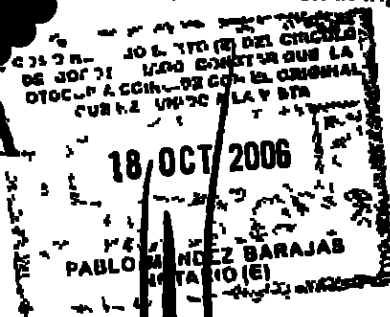
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind

Ingelheim am Rhein den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 F 1 -

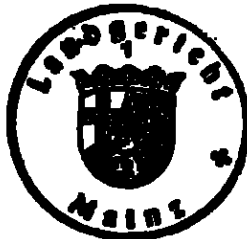


Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung
Gebühr für Legalisation
(Wert DM 500,-)
JV KoStO v 28.7.1987
BGBl. I S. 881
DM - - - - -

Mainz, den 11. DEZ. 1995

Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hans Paul Tillerberg)

8

Air Mail

18 OCT 2006
 PABLO MENDEZ BARAJAS
 NOTARIO(E)

11
ceden

11
ceden

11
ceden

- 11
ceden

11
ceden

d

?

Iguualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr Laudien y Dr Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hun

Fdo firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO
PROFESOR DE DERECHO (C) DEL CIRCULO

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr Peter Wirth, como notario suplente del Prof Dr Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña Iguualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

LUZ ARRIAS
MUNICIPIO
Resolución No 255/10

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo : firma ilegible

(Dr Hanns Paul Tutenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5 000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo : firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No 189 del 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No 051606 del 4 de enero de 1996
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se da fe en los
archivos de estas oficinas para su confrontación

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996

LUZ A. GARCIA
18 OCT 2006
OMENDEZ BARAJAS
NOTARIO(E)

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C C
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE D BOGOTA D.C



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

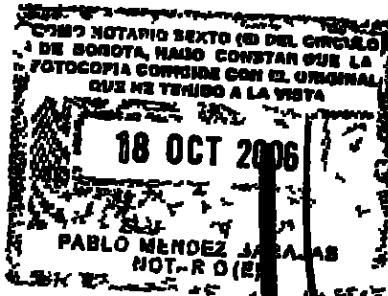
1996 ENE 10 A 11 33

JEFE DE EJECUCIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

MINISTERIO DE
EXTERIORES

[Handwritten signature]

CUYA FIRMA
RECIBIENDO
LAS FUNCIONES



1
TELEFAX (71) (1) 4850
TELE 45 79 CAVL CO
12317407375 CAVL UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

77
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVL
TELEFONO (57) (1) 7120100
CABLES CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,

LOS OTROS SUSTITUTOS
COMO NOTARIO ENTO (O) DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAYO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME ENVIÓ A LA UTTA
18 OCT 2006
PACI MENDEZ SERRAJO
NOTARIO(E)
GERMAN CAVELIER
T P A No 832
C C No 2 877 924 de Bogota

Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen

.2e-780-2

CAVELIER ABOGADOS NIT 860.041.367 3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

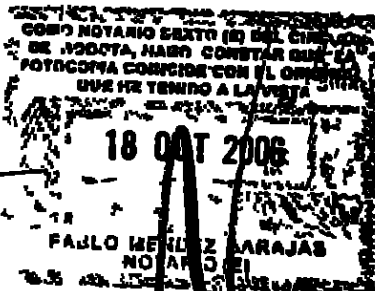
Bogotá D C 11 ENE 1996
Ante M, PABLO MELENDEZ DARAJAS
NOTARIO SEITO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció(eron) [Signature]

quien(es) EXISTE(ON) EN LA CIUDAD DE BOGOTA
2877024
438019

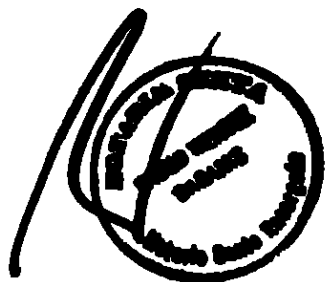
y la(s) Libreta(s) Identificación
[Signature]

domiciliado(s) en Bogotá y dar por aver) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta D.ª copia.

[Signature]



[Signature]



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3 November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/102350 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ A61K 31/538,
A61P 11/06

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/004075

(22) Internationales Anmeldedatum.
18 April 2005 (18.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität.
10 2004 019 539 0 22 April 2004 (22.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE] Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE)

(71) Anmelder (nur für DE) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE] Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM (DE)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) BOUYESSOL, Thierry [FR/DE] Ulrich-Schmid-Str 7 88487 MIBTINGEN (DE). KONETZKI, Ingo [DE/DE] Müllerweg 9 88447 WARTHAUSEN (DE). PESTEL, Sabine [DE/DE] Friedhofstrasse 12, 88448 ATTENWEILER (DE). SCHNAPP, Andreas [DE/DE] Esterbach 5 88400 BIBERACH (DE). HOENKE, Christoph [DE/DE] Turnierstrasse 43, 55218 INGELHEIM (DE). LUSTENBERGER, Philipp [CH/DE] Maelzerstrasse 8 88447 WARTHAUSEN (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE] Oeschweg 11 88447 WARTHAUSEN (DE). SCHROMM, Kurt [DE/DE] In der Doornwiese 35 55218 INGELHEIM

(DE). BUETTNER, Frank [DE/DE] Friedhofstrasse 16 88448 ATTENWEILER (DE). HEINE, Claudia [DE/DE] Georg-Schneibain-Strasse 66 88400 BIBERACH (DE). SCHOLLENBERGER, Hermann [DE/DE] Hanff-Strasse 4, 55218 INGELHEIM (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart) AE, AG AL, AM AT AU AZ, BA, BB BG BR, BW BY BZ, CA, CH, CN CO, CR, CU CZ, DE, DK, DM, DZ, EC EE, EG ES, FI, GB GD GE, GH, GM HR, HU ID IL, IN IS, JP KE, KG KM KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS LT LU LV MA, MD MG MK, MN MW MX MZ, NA NI, NO NZ, OM, PG PH PL, PT RO RU SC, SD SE, SG SK, SL, SM SY TJ TM TN TR, TT TZ, UA UG US UZ, VC, VN YU ZA, ZM, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart) ARIPO (BW GH GM, KB, LS MW MZ, NA, SD SL, SZ, TZ, UG ZM ZW), eurasisches (AM, AZ, BY KG KZ, MD, RU TJ TM), europäisches (AT BE, BG CH CY CZ, DE, DK, EE, ES FI FR, GB GR, HU IE, IS, IT LT LU MC, NL, PL, PT RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF BJ CF CG CI, CM, GA GN GQ, GW ML, MR NE, SN TD TG).

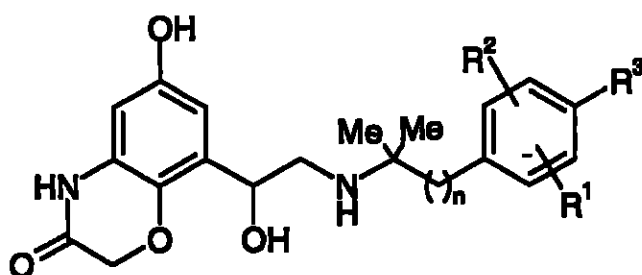
Veröffentlicht.

— mit internationalem Recherchenbericht

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-Gazette verwiesen.

(54) Title. BENZOXAZINE FOR TREATING RESPIRATORY TRACT DISEASES

(54) Bezeichnung BENZOXAZINE ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSERKRANKUNGEN



(1)

(57) Abstract The invention relates to the use of compounds of general formula (1), wherein the radicals R1 R2 and R3 can have the meaning cited in the claims and in the description The invention also relates to the production of a medicament for treating respiratory tract diseases.

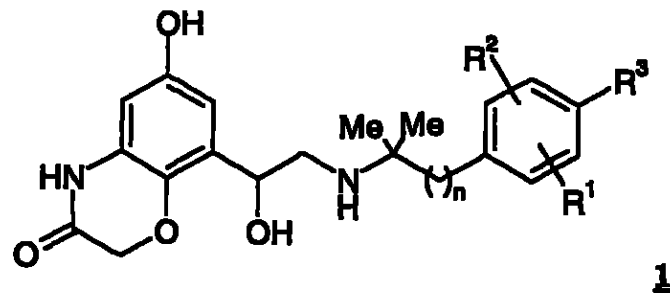
(57) Zusammenfassung: Die

vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin die Reste R1 R2 und R3 die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

WO 2005/102350 A1

BENZOXAZINE ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen
 5 Formel 1



worin die Reste R^1 , R^2 und R^3 die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten
 Bedeutungen haben können, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
 10 Atemwegserkrankungen

Hintergrund der Erfindung

Betamimetika (β -adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt.
 Beispielsweise sei diesbezüglich auf die Offenbarung der US 4,460,581 verwiesen, die
 15 Betamimetika zur Therapie unterschiedlichster Erkrankungen vorschlägt

Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert,
 Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der
 Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts
 20 erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum
 gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu
 müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im
 übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.
 Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch
 25 sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine
 einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell
 an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen
 kann.

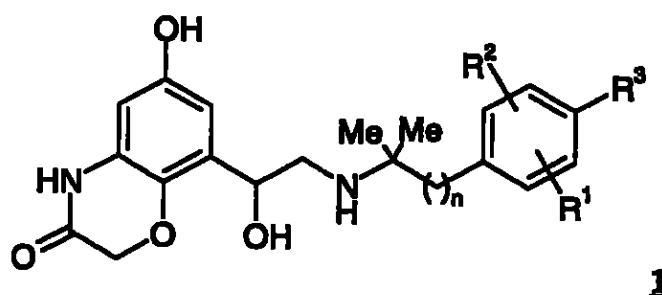
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die
 30 einerseits bei der Therapie von Atemwegserkrankungen einen therapeutischen Nutzen

entfalten und darüberhinaus durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können. Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines zur Therapie von Asthma einmal täglich applizierbaren Arzneimittels eingesetzt werden können. Neben den vorstehend genannten Aufgaben ist es ferner Ziel der vorliegenden Erfindung, solche Betamimetika bereitzustellen, die nicht nur außerordentlich potent, sondern ferner durch ein hohes Maß an Selektivität gegenüber dem β_2 -Adrenozeptor gekennzeichnet sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer oder mehrerer bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 1.



worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1

20 R^1 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder $-O-C_1$ - C_4 -Alkyl,

R^2 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder $-O-C_1$ - C_4 -Alkyl

R^3 C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Halogen, $-O-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-O-C_1$ - C_4 -Alkyl-COOH, $-O-C_1$ - C_4 -Alkyl-CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl

bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn R^1 und R^2 jeweils ortho-Methyl bedeuten, R^3 nicht gleichzeitig OH sein kann, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyse unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrome) und alle Formen des

18

Lungenödem

Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 5 n 1 oder 2 bevorzugt 1
 R¹ Wasserstoff Fluor Chlor Methyl oder Methoxy;
 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor Methyl oder Methoxy,
 R³ C₁-C₄ Alkyl OH, Fluor Chlor Brom -O-C₁-C₄-Alkyl
 -O-C₁-C₄-Alkylen-COOH, -O C₁-C₄-Alkylen-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,
 10 bedeuten mit der Maßgabe daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten R³ nicht
 gleichzeitig OH sein kann

Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin

- 15 n 1,
 R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
 R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
 R³ C₁-C₄-Alkyl OH, -O C₁-C₄-Alkyl -O-C₁-C₄-Alkylen-COOH oder
 O-C₁-C₄- Alkylen-CO-O C₁-C₄-Alkyl
 20 bedeuten mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten R³ nicht
 gleichzeitig OH sein kann

Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 25 n 1
 R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 R³ Methyl, Ethyl OH, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH,
 -O-CH₂ COOMethyl oder -O-CH₂-COOEthyl,
 30 bedeuten mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten, R³ nicht
 gleichzeitig OH sein kann

Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 35 n 1,

R¹ Wasserstoff oder Methyl
 R² Wasserstoff oder Methyl
 R³ Methyl OH, Methoxy, -O-CH₂-COOH oder -O-CH₂-COOethyl,
 bedeuten mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten R³ nicht
 5 gleichzeitig OH sein kann

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen
 der allgemeinen Formel 1, worin
 R³ Methoxy Ethoxy -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl oder
 10 -O-CH₂-COOethyl,
 bedeuten und R¹ R² und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben können

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die vorstehend genannte Verwendung von
 Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
 15 worin

n 1
 R¹ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl
 R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl
 R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl bedeuten
 20

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die vorstehend genannte Verwendung von
 Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
 worin

n 1,
 25 R¹ Fluor Chlor Methyl oder Methoxy;
 R² Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy ,
 R³ Fluor Chlor Methyl oder Methoxy bedeuten

Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die vorstehend genannte
 30 Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin

n 1,
 R¹ Wasserstoff,
 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl,
 R³ Methyl Ethyl, iso-Propyl, tert -Butyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy,
 35 Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH,

-O-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-COOMethyl
 -O-CH₂-CH₂ COOethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOMethyl,
 -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOethyl, bedeuten

5 Besonders bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin

n 1,
 R¹ Wasserstoff,
 R² Wasserstoff Fluor Chlor oder Methyl,
 10 R³ OH, Fluor, Chlor Methyl, Methoxy, Ethoxy oder -O-CH₂-COOH, bedeuten

Ferner ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 erfindungsgemäß besonders bevorzugt, wenn

n 1
 15 R¹ Wasserstoff
 R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl,
 bevorzugt Fluor, Chlor, Methoxy oder Methyl,
 R³ Halogen C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl
 bevorzugt Fluor Chlor Methoxy oder Methyl bedeuten

20

Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in denen n = 1 R¹ und R² Wasserstoff und der Rest R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann

25 Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

n 1,
 R¹ und R² Wasserstoff,
 R³ Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, OH, Fluor, Chlor Brom Methoxy
 30 Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH,
 O-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-COOMethyl,
 -O-CH₂-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOMethyl,
 O-CH₂-CH₂-CH₂-COOethyl bedeuten

Besonders bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

n 1,

R¹ und R² Wasserstoff

5 R³ OH, Fluor, Chlor Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, bevorzugt OH, Fluor, Chlor, Ethoxy oder Methoxy bedeuten

Besonders bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

10 n 1

R¹ und R² Wasserstoff

R³ Fluor Chlor, Methoxy oder Ethoxy bedeuten

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

15 n 1,

R¹ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl,

R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl,

R³ Wasserstoff bedeuten

20

Bevorzugt ist dabei die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

n 1

R¹ Wasserstoff, Fluor Chlor, Methyl oder Methoxy,

25 R² Wasserstoff Fluor Chlor Methyl oder Methoxy;

R³ Wasserstoff bedeuten

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

30 n 1,

R¹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy,

R² Fluor, Chlor Methyl oder Methoxy;

R³ Wasserstoff, bedeuten

In den Verbindungen der Formel 1 können die Reste R^1 und R^2 sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten jeweils ortho oder meta bezüglich der Verknüpfung zur benzyllischen "-CH₂"-Gruppe angeordnet sein. Wenn keiner der Reste R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet, sind für die erfindungsgemäße Verwendung diejenigen

- 5 Verbindungen der Formel 1 bevorzugt, in denen beide Reste R^1 und R^2 entweder ortho oder beide Reste R^1 und R^2 meta konfiguriert sind, wobei Verbindungen, in denen beide Reste R^1 und R^2 ortho-konfiguriert sind, besondere Bedeutung zukommt.

- In den Verbindungen der Formel 1, in denen einer der Reste R^1 und R^2 nicht Wasserstoff bedeutet, kann dieser ortho oder meta bezüglich der Verknüpfung zur benzyllischen -CH₂-Gruppe angeordnet sein. In diesem Fall sind für die erfindungsgemäße Verwendung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel 1 bevorzugt, in denen der Rest R^1 oder R^2 , der nicht Wasserstoff bedeutet, ortho-konfiguriert ist.

- Besonders bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung einer oder mehrerer der nachstehenden Verbindungen der allgemeinen Formel 1:

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 20 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 25 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 30 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 35 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 5 - 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure,
- 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 10 - 8-{2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 15 - 8-{2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 20 - 8-{2-[2-(4-Fluor-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 25 - 8-{2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 30 - 8-{2-[2-(2,6-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(2,5-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,

- 8-{2-[2-(4-Fluor-3,5-dimethyl phenyl) 1,1-dimethyl-ethylamino]-1 hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(3,5-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 5 - 8-{2-[2-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1 4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(3 4,5-Trifluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1 4]oxazin 3-on,
- 8-{2-[2-(3-Methyl-phenyl)-1 1-dimethyl-ethylamino] 1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1 4]oxazin-3-on und,
- 10 - 8-{2-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino] 1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannte
15 Verwendung der Verbindungen der Formel 1 in Form der einzelnen optischen Isomeren Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate. Besonders bevorzugt ist hierbei die vorstehend genannte Verwendung der Verbindungen der Formel 1 in Form der enantiomerenreinen Verbindungen, wobei die Verwendung der R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1 erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist.

20 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannte Verwendung der Verbindungen der Formel 1 in Form der Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate.

25 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obstruktive Lungenerkrankungen die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall und chronische Bronchitis, wobei die
30 Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma Bronchiale erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen, die ihren
35 Ursprung haben in COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung) oder α 1-

Proteinase-Inhibitor-Mangel.

- Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restriktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.
- 10 Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie
- 15 beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, systemische Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).
- 20 Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.
- Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur
- 25 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.
- Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur
- 30 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.
- Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

35

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

5

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von Asthma.

10

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in therapeutisch wirksamen Mengen appliziert werden. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Behandlung von Asthma, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in therapeutisch wirksamen Mengen einmal täglich appliziert werden.

15

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren werden dabei beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

20

Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen sind die Salze der Chlorwasserstoffsäure, der Methansulfonsäure, der Benzoesäure und der Essigsäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

25

Zur erfindungsgemäßen Verwendung können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen

Enantiomeren oder Racemate zur Anwendung gelangen. Werden die Verbindungen in enantiomerenreiner Form eingesetzt, werden bevorzugt die R-Enantiomere verwendet.

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise 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, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

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

Als Alkyloxygruppen (oder auch -O-Alkylgruppen) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

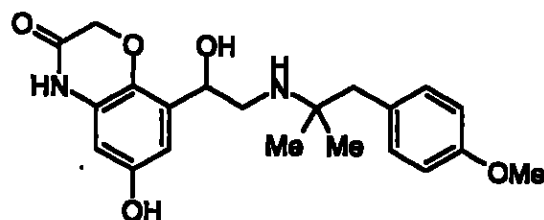
Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen. Geeignete Herstellverfahren sind

beispielsweise aus der US 4460581 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

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

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



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

Zu einer Lösung von 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-ethylamin in 100 mL Ethanol werden bei 70°C 7.5 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat gegeben und man läßt 15 Minuten rühren. Anschließend werden innerhalb von 30 Minuten bei 10 bis 20°C 1 g Natriumborhydrid zugesetzt. Es wird eine Stunde gerührt, mit 10 mL Aceton versetzt und über weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 150 mL Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 50 mL Methanol und 100 mL Ethylacetat gelöst und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Nach Zugabe von 100 mL Diethylether fällt das Produkt aus. Die Kristalle werden abfiltriert, gewaschen und in 50 mL Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7 g (68%; Hydrochlorid); Schmp. = 232-234°C.

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

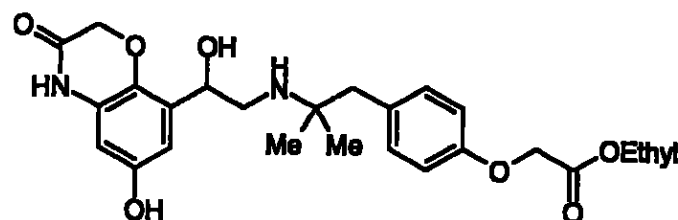
6.8 g der vorstehend erhaltenen Benzylverbindung werden in 125 mL Methanol unter Zusatz von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Nach

Umkristallisation des Rückstandes in 50 mL Aceton und etwas Wasser wird ein Feststoff erhalten, der abfiltriert und gewaschen wird.

Ausbeute: 5.0 g (89 %; Hydrochlorid); Schmp. = 155-160°C.

- 5 Die (R)- und (S)-Enantiomere von Beispiel 1 können aus dem Racemat beispielsweise mittels chiraler HPLC erhalten werden (z.B. Säule: Chirobiotic T, 250 x 22.1 mm von der Firma Astec). Als mobile Phase kann Methanol mit 0.05 % Triethylamin und 0.05% Essigsäure verwendet werden. Kieselgel mit einer Korngröße von 5 µm, an das kovalent das Glykoprotein Teicoplanin gebunden ist, kann als Säulenmaterial zum Einsatz gelangen.
- 10 Retentionszeit (R-Enantiomer) = 40.1 min, Retentionszeit (S-Enantiomer) = 45.9 min. Die beiden Enantiomere werden nach dieser Methode in Form der freien Basen erhalten. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist das R-Enantiomer des Beispiels 1.

- 15 Beispiel 2: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylaminol-ethyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



- 20 a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylaminol-1-hydroxy-ethyl]-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

In Analogie zur unter Beispiel 1a) beschriebenen Vorgehensweise wird aus 15 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 11.8 g 1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamin Hydrochlorid die Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 16.5 g (69%, Hydrochlorid); Schmp. = 212-214°C.

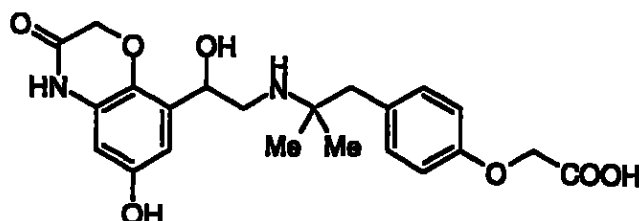
- 25 b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylaminol-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 8 g des vorstehend erhaltenen Benzylalkohols werden in 100 mL Ethanol, 100 mL Methanol und 10 mL Wasser gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das beim Abdestillieren der Lösungsmittel auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und gewaschen.
- 30

Ausbeute: 5.5 g (81%; Hydrochlorid); Schmp. = 137-140°C.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

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



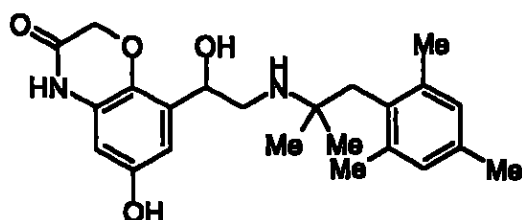
11 g 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxyethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid (Beispiel 4a) werden in 125 mL Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert. Zum Filtrat werden 2.6 g Natriumhydroxid gelöst in 20 mL Wasser gegeben. Man läßt 30 Minuten refluxieren, destilliert das Methanol ab und versetzt mit 10 mL Wasser, 20 mL n-Butanol und 3.9 mL Essigsäure. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 7 g (87%). Durch Umkristallisation aus 0.5 molarer Salzsäure wird das Hydrochlorid erhalten. Schmp. = 152°C.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

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

28



a) 1-(6-Benzyl-oxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylimino]-ethanon

- 7.2 g (6-Benzyl-oxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamin werden eine Stunde in 100 mL Ethanol auf 70°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallenen Feststoff abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 8.6 g (94%); Schmp. = 175°C.

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

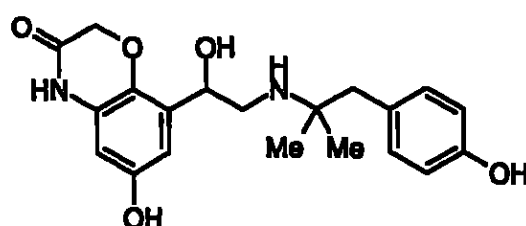
- 8.6 g der nach der Vorschrift 6a) erhaltenen Schiffchen Base werden in 100 mL Ethanol und 20 mL THF gelöst, innerhalb von 30 min bei 10-20°C mit 0.7 g Natriumborhydrid versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Aceton wird 30 Minuten nachgerührt und dann mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Das beim Ansäuern mit konz. Salzsäure auskristallisierende Produkt wird abfiltriert und gewaschen. Ausbeute: 7.4 g (80%, Hydrochlorid); Schmp. = 235°C (Zersetzung).

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

- 7.4 g der unter Stufe b) erhaltenen Benzylverbindung werden in 125 mL Methanol unter Zusatz von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das bei Zugabe von Aceton auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und mit Aceton und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 5 g (78%, Hydrochlorid); Schmp. = 160°C (Zersetzung).

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 5: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



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

Die Titelverbindung wird aus 10 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 4.6 g 1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamin analog zur Vorschrift für Beispiel 1a) hergestellt.

Ausbeute: 9.0 g (64%, Hydrochlorid); Schmp. = 255-258°C.

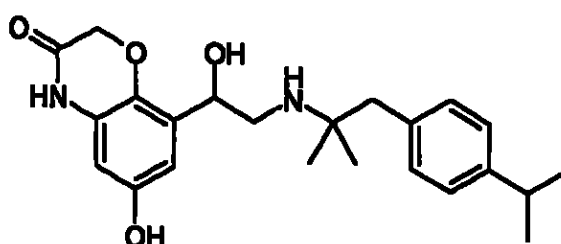
10

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

5.7 g des vorstehend erhaltenen Kupplungsproduktes werden in Gegenwart von 0.6 g Palladium auf Kohle (5%ig) in 100 mL Methanol hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird unter Erwärmung in Ethanol gelöst und dann mit Diethylether versetzt. Das ausfallende Produkt wird abgesaugt und einmal in Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 3.6 g (72%, Hydrochlorid); Schmp. = 159-162°C.

20 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

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



a) 1-(4-Isopropyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Die Umsetzung einer Grignardverbindung, hergestellt aus 20 g (119 mmol) 4-Isopropylbenzylchlorid, mit 11.4 ml (155 mmol) Aceton liefert die Zielverbindung als farbloses Öl. Ausbeute: 13.0 g (57%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 193$.

5

b) N-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid

Es wird eine Ritter-Reaktion mit 10.2 g (53 mmol) 1-(4-Isopropyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol in der für Beispiel 7b) beschriebenen Weise durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt, wobei ein Feststoff ausfällt. Dieser wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 9.90 g (80%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 234$.

10

c) 2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 9.80 g (42 mmol) N-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 7c). Ausbeute: 7.00 g (71%, Hydrochlorid); Smp. = 202-206°C.

15

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

2.18 g (6.1 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.1 g (5.8 mmol) 2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden eine Stunde bei 50-80°C in 40 mL Ethanol gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 0.24 g (6.3 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Man läßt eine Stunde rühren, verdünnt mit 5 mL Aceton und läßt weitere 30 Minuten rühren. Die Reaktionsmischung wird mit Salzsäure angesäuert, mit 100 mL Wasser und 80 mL Ethylacetat versetzt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure sauer gestellt und mit Diethylether verdünnt. Nach Zugabe einer Kristallisationshilfe wird der ausfallende Feststoff abgesaugt und gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.7 g (52 %, Hydrochlorid); Smp. = 220-222°C.

20

25

30

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

1.6 g (3.0 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on werden in Methanol gelöst und mit

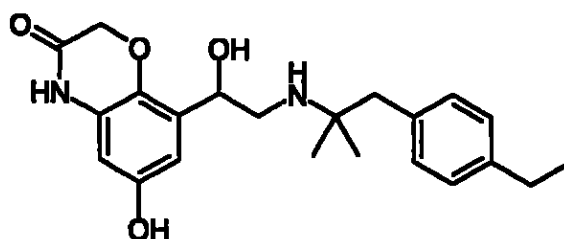
35

Palladium auf Kohle als Katalysator bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Isopropanol auskristallisiert. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.1 g (85%, Hydrochlorid); Smp. = 248-250°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 399$.

5

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

10 **Beispiel 7: 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzol[1,4]oxazin-3-on**



15 **a) 1-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol**

Zu 39 mL einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether werden unter Kühlung mit dem Eisbad 14.8 g (90 mmol) 1-(4-Ethyl-phenyl)-propan-2-on, gelöst in Diethylether, so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Nach beendeter Zugabe lässt man die Reaktionsmischung 1.5 Stunden refluxieren und hydrolisiert dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Öl wird direkt weiter umgesetzt. Ausbeute: 15.5 g (90%).

25 **b) N-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid**

Zu 15.5 g (87 mmol) 1-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol in 4.8 mL (91 mmol) Acetonitril und 15 mL Eisessig werden innerhalb von 15 Minuten 6.2 mL konz. Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur auf 65°C ansteigt. Anschließend wird eine Stunde gerührt, mit Eiswasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Nach weiteren Rühren über 30 Minuten wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst, mit Natriumsulfat

30

getrocknet und eingeeignet. Das zurückbleibende Öl versetzt man mit Petrolether, wobei ein Feststoff ausfällt, der abfiltriert und getrocknet wird. Ausbeute: 16.3 g (85%); Schmp. = 90-92°C.

5

c) 2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

16.3 g (74 mmol) N-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid und 8.0 g Kaliumhydroxid werden über 15 Stunden in 60 mL Ethylenglykol unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zur Herstellung des Hydrochlorids wird das Rohprodukt in Acetonitril gelöst und nacheinander mit etherischer Salzsäure und Diethylether versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 11.0 g (69%, Hydrochlorid); Schmp. = 165-167°C.

15

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

Die Zielverbindung wird in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 6d) aus 2.14 g (6.0 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.0 g (5.6 mmol) 2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin hergestellt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.7 g (54%, Hydrochlorid); Smp. 210-214°C.

20

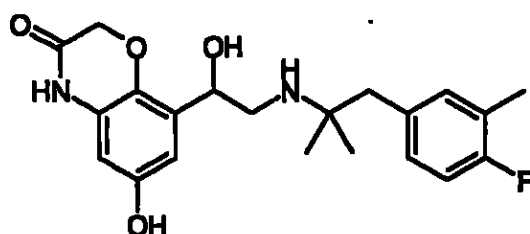
e) 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

25 Die Hydrogenolyse von 1.45 g (2.75 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on nach der Vorschrift für Beispiel 6e) liefert die Zielverbindung in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute: 1.07 g (92%; Hydrochlorid); Smp. = 266-269°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 385$.

30 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

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

35



a) 1-Fluor-2-methyl-4-(2-methyl-propenyl)-benzol

- 5 100 mL einer 0.5 molaren Lösung von 4-Fluor-3-methyl-phenylmagnesiumbromid in THF werden innerhalb von 30 Minuten mit 4.7 mL (50 mmol) Isopropylaldehyd versetzt, wobei die Temperatur auf 45°C ansteigt. Es wird 30 Minuten gerührt, 1 Stunde refluxiert und dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man mit Diethylether. Die organischen Phasen werden
- 10 vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Alkohol wird in 100 mL Toluol gelöst, mit 1 gp-Toluensulfonsäure Monohydrat versetzt und drei Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird diese mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom
- 15 Lösungsmittel befreit. Eine fraktionierte Destillation des Rückstandes liefert das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 80-85°C/10 mbar). Ausbeute: 4.1 g (50%).

b) N-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

- Zu 1.5 g (31 mmol) Natriumcyanid in 5 mL Eisessig werden bei 5-15°C 4.9 mL konz.
- 20 Schwefelsäure getropft. Anschließend wird die Mischung mit 3.9 g (24 mmol) 1-Fluor-2-methyl-4-(2-methyl-propenyl)-benzen, gelöst in 10 mL Eisessig, versetzt und 1 Stunde bei 50-60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser verdünnt, mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmitteln befreit. Das so
- 25 erhaltene leicht gelbe Öl wird direkt weiter umgesetzt. Ausbeute: 4.3 g (87%).

c) 2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

- 4.3 g (20.6 mmol) N-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid, 20 mL konz. Salzsäure und 20 mL Wasser werden über 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Man
- 30 verdünnt die Reaktionsmischung mit Wasser, stellt mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat

getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit etherischer Salzsäure versetzt und gekühlt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Weißer Feststoff. Ausbeute: 3.9 g (87%, Hydrochlorid); Schmp. = 196-198°C.

5

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

1.10 g (3.1 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.50 g (2.8 mmol) 2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden

10 analog zu der Vorschrift für Beispiel 6d) umgesetzt und aufgearbeitet. Weißer Feststoff. Ausbeute: 0.75 g (47%, Hydrochlorid); Smp. = 228-230°C.

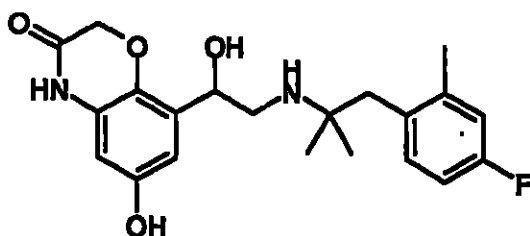
e) 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15 Die Hydrierung von 0.70 g (1.4 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.50 g (87%, Hydrochlorid); Smp. = 278-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 389$.

20 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 9: 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

25



a) Essigsäure-1-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methyl-propyl ester

30 500 mL einer 0.5 molaren Lösung von 4-Fluor-6-methylphenylmagnesiumbromid und 23.2 mL (260 mmol) Isopropylaldehyd werden analog zu Beispiel 8a) umgesetzt. Nach

Hydrolyse mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Alkohol wird dann in 50 mL Acetanhydrid gelöst, mit 1 mL konz. Schwefelsäure versetzt und drei Stunden unter
5 Rückfluß geführt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, eine weitere Stunde gerührt und alkalisch gestellt. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen mit Natriumsulfat und destilliert die Lösungsmittel ab. Eine fraktionierte Destillation des Rückstands liefert das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 105-110°C/8 mbar). Ausbeute 29.0 g (52%).

10

b) N-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

29.0 g (130 mmol) Essigsäure-1-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methyl-propyl ester werden analog zur Vorschrift für Beispiel 8b) umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbes Öl. Ausbeute: 27.0 g (99%).

15

c) 2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Zur Herstellung desamins werden 27.0 g (130 mmol) N-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid wie in der Vorschrift für Beispiel 8c) beschrieben umgesetzt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 15.5 g (55%, Hydrochlorid); Smp. = 277-280°C.

20

d) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-[4-fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

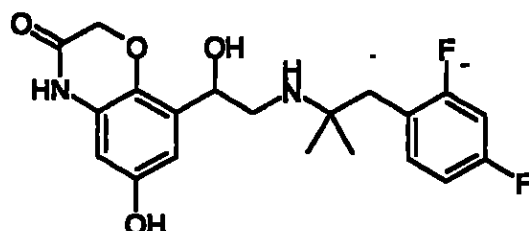
Darstellung in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 6d) aus 0.95 g (2.66 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.43 g (2.37 mmol) 2-(4-
25 Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Ausbeute: 0.75 g (55%, Hydrochlorid); Smp. = 233-236°C.

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

30 Die Debenzylierung von 0.70 g (1.36 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-[4-fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute: 0.50 g (87%, Hydrochlorid); Smp. = 278-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 389$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

5 **Beispiel 10: 8-[2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on**



10 **a) 1-(2,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol**

Zu einer Lösung von 500 mL 0.25 molarem 2,4-Difluorbenzylmagnesiumbromid in Diethylether werden innerhalb von 20 Minuten 11.0 mL Aceton, verdünnt mit 50 mL Diethylether, zugetropft. Anschließend wird 1.5 Stunden unter Rückfluß gerührt und dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Etherphase wird abgetrennt, mit
15 Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die fraktionierte Destillation des Rückstands liefert den Alkohol als farblose Flüssigkeit (Sdp. 70-73°C/ 2 mmbar). Ausbeute: 20.0 g (86%).

b) N-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

20 Ritter-Reaktion mit 20 g (110 mmol) 1-(2,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol nach dem für Beispiel 8b) beschriebenen Verfahren. Gelbes Öl. Ausbeute: 22.0 g (94%).

c) 2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 22.0 g (100 mmol) N-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-
25 formamid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8c). Ausbeute: 16.0 g (72%, Hydrochlorid); Smp. = 201-203°C.

d) 6-Benzoyloxy-8-[2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

30 Umsetzung von 0.89 g (2.49 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.40 g (2.16 mmol) 2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-

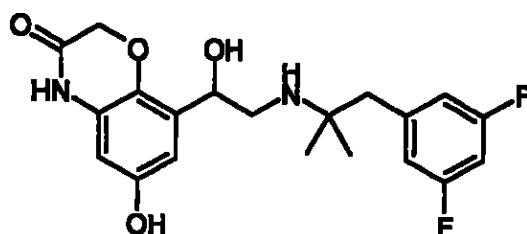
ethylamin in der für Beispiel 6d) beschriebenen Weise. Ausbeute: 0.80 g (62%, Hydrochlorid); Smp. = 245-247°C.

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

Die Hydrogenolyse von 0.70 g (1.35 mmol) 6-Benzoyloxy-8-[2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.48 g (83%, Hydrochlorid); Smp. = 279-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 11: 8-[2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



a) 1-(3,5-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Die Zielverbindung wird durch Umsetzung einer Grignardverbindung, hergestellt aus 25.0 g (121 mmol) 3,5-Difluorbenzylbromid, mit 12.6 mL (171 mmol) Aceton erhalten. Gelbes Öl. Ausbeute: 13.5 g (60%).

b) 2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Die Ritter-Reaktion von 5.5 g (29.5 mmol) 1-(3,5-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol und 1.8 g Natriumcyanid liefert 7.0 g Formamid, das zur Abspaltung der Formylgruppe mit Salzsäure behandelt wird. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 4.6 g (75%).

c) 6-Benzoyloxy-8-[2-[2-(3,5-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Darstellung aus 1.73 g (4.84 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.80 g (4.32 mmol) 2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in der üblichen Weise. Ausbeute: 1.50 g (58 %, Hydrochlorid); Smp. = 240-244°C.

5

d) 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Hydrogenolyse von 1.30 g (2.43 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(3,5-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

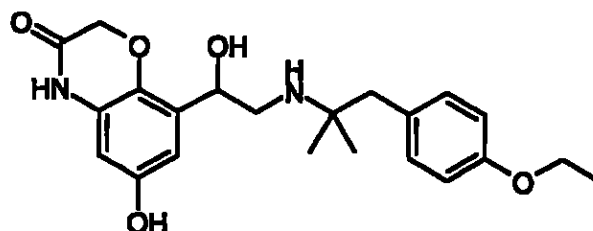
10 liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.90 g (86%, Hydrochlorid); Smp. = 150-158°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15

Beispiel 12: 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

20



a) [2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester

15.0 g (50 mmol) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester werden mit 7.5 mL (92 mmol) Ethyliodid und 21 g (150 mmol) Kaliumcarbonat über 10 Stunden bei 90-100°C geführt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat versetzt, zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel bleibt ein gelbes Öl (15.0 g, 92%) zurück, das direkt weiter umgesetzt wird.

30

b) 2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Eine Lösung von 15.0 g (49 mmol) [2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester in 100 mL Eisessig wird mit 2 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und anschließend bei 5 bar und 40 bis 50°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Acetonitril gelöst und mit etherischer Salzsäure angesäuert. Der nach Zugabe von Diethylether ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 8.8 g (Hydrochlorid, 84%); Smp. = 198-200°C.

10

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

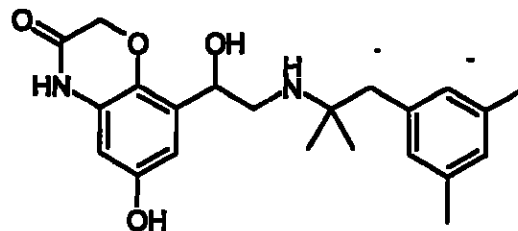
2.14 g (6.0 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.0 g (5.2 mmol) 2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden in 40 mL Ethanol eine Stunde bei 50-80°C geführt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 0.23 g (6.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und man läßt über eine weitere Stunde rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 5 ml Aceton versetzt, 30 Minuten geführt, mit Eisessig angesäuert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat versetzt und alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird wieder in Ethylacetat und Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure versetzt und mit Diethylether verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 2.0 g (61 %, Hydrochlorid); Smp. = 214-216°C.

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

1.5 g (2.8 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 80 mL Methanol werden mit 250 mg Palladium auf Kohle (10 %ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 mL Ethanol durch Erwärmen gelöst, angeimpft und mit Ethylacetat verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute 1.0 g (83%, Hydrochlorid); Smp= 232-235°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 401$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

- 5 Beispiel 13: 8-(2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminol-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



- 10 a) 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-propanol-2-ol

Erhalten aus der Umsetzung von (3,5-Dimethyl-phenyl)-essigsäureethylester mit Methylmagnesiumbromid.

- b) 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

- 15 Durch Umsetzung von 6.00 g (34 mmol) 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-propanol-2-ol und 2.00 g (41 mmol) Natriumcyanid in einer Ritter-Reaktion werden 2.40 g 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylformamid (35% Ausbeute) erhalten. Zur Freisetzung des Amins wird das Formamid (2.40 g, 11.7 mmol) mit Salzsäure behandelt. Die Durchführung und Aufarbeitung erfolgen in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8c). Öl.
- 20 Ausbeute: 1.70 g (82%); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 178$.

- c) 6-Benzoyloxy-8-(2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminol-1-hydroxy-ethyl]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- Darstellung in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8d) aus 1.47 g (4.1 mmol) Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.65 g (3.7 mmol) 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Ausbeute: 1.1 g (51%, Hydrochlorid); Smp. = 220-222°C.
- 25

- d) 8-(2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylaminol-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 30

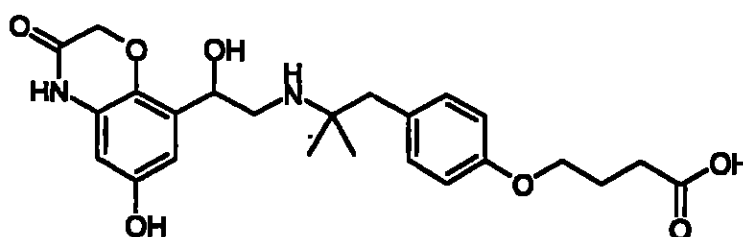
Die Zielverbindung wurde nach Hydrogenolyse von 0.90 g (1.71 mmol) 6-Benzoyloxy-8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und Umkristallisation des Rohproduktes aus Isopropanol erhalten. Weißer Feststoff. Ausbeute: 0.50 g (69%, Hydrochlorid); Smp. = 235-238°C;

5 Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 385$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

10

Beispiel 14: 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure



15

a) 4-[4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenoxy]-buttersäureethylester

4.5 g (15.0 mmol) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester, 2.3 mL (16.0 mmol) 4-Brom-buttersäureethylester, 2.3 g (16.6 mmol) Kaliumcarbonat und 0.3 g (1.8 mmol) Kaliumiodid in 20 mL Dimethylformamid werden 13 Stunden bei 120°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser, Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand reinigt man chromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1). Es werden 5.0 g eines gelben Öls isoliert, das in 50 mL Essigsäure gelöst wird und mit 1.0 g Palladium auf Kohle als Katalysator bei 40°C und 3 bar hydriert wird. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 2.9 g (66% über zwei Stufen, Hydrochlorid); Smp. = 103-105°C.

30 b) 4-(4-{2-[2-(6-Benzoyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäureethylester

- 1.20 g (3.36 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.90 g (3.22 mmol) 4-[4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenoxy]-buttersäureethylester werden in der für Beispiel 8d) beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 10 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser gelöst und unter Rühren mit Oxalsäure versetzt. Die Lösung verdünnt man mit Diethylether und der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 1.20 g (54%, Oxalat); Smp. = 223-227°C.

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

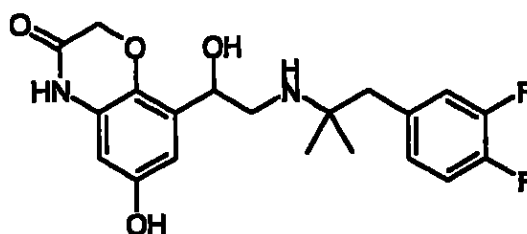
- 10 Eine Lösung von 1.00 g (1.73 mmol) 4-(4-{2-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäureethylester in 25 mL Methanol wird mit 2.5 mL 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt, 30 Minuten refluxiert und dann mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird eingengt und das zurückbleibende Öl durch Erwärmen in 5 mL n-Butanol gelöst. Nach
- 15 Zugabe einer Kristallisationshilfe fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt und mit Aceton und Diethylether gewaschen wird. Ausbeute: 0.75 g (79%); Smp. = 216-218°C.

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

- 20 0.70 g (1.28 mmol) 4-(4-{2-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure werden in 25 mL Methanol und 2 mL Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 150 mg Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt erhält man durch Kristallisation
- 25 aus einem Methanol/Aceton-Gemisch. Ausbeute: 0.40 g (68%); Smp. = 201-204°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 459$.

- Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.
- 30

Beispiel 15: 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



a) 1-(3,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Aus 23.0 g (111 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid wird eine Grignardverbindung
 5 hergestellt, die man dann mit 11.6 mL (158 mmol) Aceton umsetzt. Leicht gelbes Öl.
 Ausbeute: 9.7 g (47%); R_f -Wert: 0.55 (Ethylacetat/Petrolether = 1:3).

b) N-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

Die Zielverbindung wird über eine Ritter-Reaktion mit 4.0 g (21.5 mmol) 1-(3,4-Difluor-
 10 phenyl)-2-methyl-propan-2-ol erhalten. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 4.0 g (87%);
 Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 214$.

c) 2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

4.00 g (18.5 mmol) N-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid werden in
 15 Ethanol gelöst, mit konz. Salzsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluß erwärmt. Die
 Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen, mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt und
 mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser
 gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Gelbes Öl. Ausbeute: 3.2 g
 (92%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 186$.

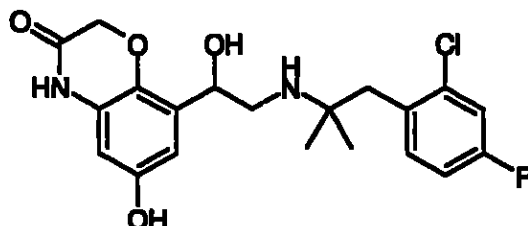
d) 8-[2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

357 mg (1 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
 und 185 mg (1 mmol) 2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden 30 Minuten
 25 in 5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft
 unter Argonatmosphäre 1.5 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumborhydrid in
 Tetrahydrofuran zu. Es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 mL
 Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann über
 Extrolut[®] filtriert. Das das Ethanolamin enthaltende Eluat wird vom Lösungsmittel befreit.
 30 Der Rückstand wird in Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als
 Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator

abgetrennt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 31 mg (6%, Trifluoethylacetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 16: 8-[2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



a) 1-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Herstellung aus 20 g (97 mmol) (2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäuremethylester und 98 mL einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 6a).

b) N-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

7.5 g (37 mmol) 1-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol wurden nach der für Beispiel 8b) beschriebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Öl wurde zur weiteren Reinigung an einer kurzen Kieselgelsäule chromatographiert (Petrolether/Ethylacetat = 9:1). Öl. Ausbeute 7.4 g (87%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 230/232$.

c) 2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 7.4 g (32 mmol) N-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid wie in der Vorschrift für Beispiel 15c) beschrieben. Braunes Öl. Ausbeute: 5.14 g (79%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 202/204$.

d) 8-[2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

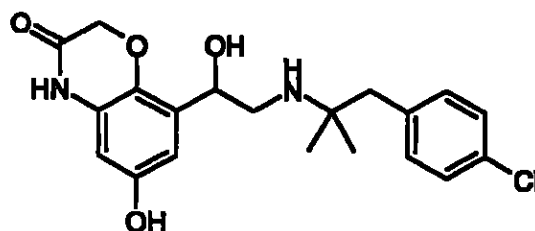
B

357 mg (1 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 202 mg (1 mmol) 2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8d) mit Lithiumborhydrid umgesetzt. Zur Debenzylierung des so erhaltenen Ethanolamins wird dieses in 3 mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 2 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zu und läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt und über Extrelut[®] filtriert. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels Chromatographie gereinigt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 70 mg (13%, Trifluorethylacetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 409/11$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15

Beispiel 17: 8-{2-[2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



20

Eine Lösung von 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 200 mg (1.09 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in 3 mL Ethanol wurde mit Molsieb versetzt und 90 Minuten bei 80°C gerührt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, fügte 35 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid hinzu und ließ 1 Stunde rühren. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat/Methanol), wobei 305 mg Ethanolamin gewonnen werden konnten. Dieses wurde in 3 mL Dichlormethan gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Es wurden 3 mL einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zugetropft und man ließ eine Stunde bei -78°C und 20

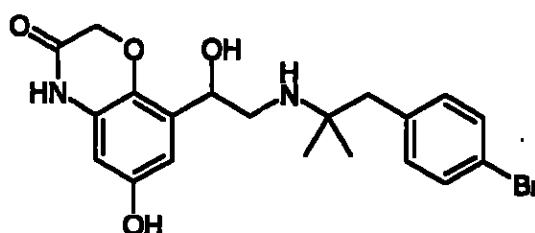
30

Minuten bei Raumtemperatur Rühren. Dann tropfte man bei -78°C 3 mL konz. Ammoniak-Lösung zu und ließ 5 Minuten rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und der Rückstand zur weiteren Reinigung chromatographiert (Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol + 1% Ammoniak).
5 Beigefarbener Feststoff: 93 mg (26%); Massenspektrometrie: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 391$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten
10 werden.

Beispiel 18: 8-(2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

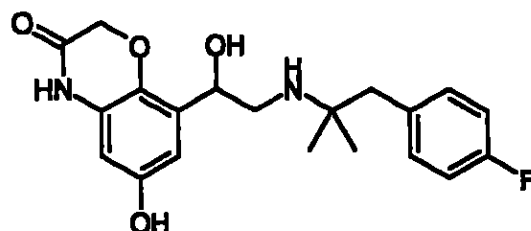
15



Die Ethanolamindarstellung und Debenzylierung erfolgten in der für Beispiel 17 beschriebenen Weise aus 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 250 mg (1.09 mmol) 2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Beigefarbener Feststoff. Ausbeute: 54 mg (14%); Massenspektrometrie:
20 $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 435, 437$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten
25 werden.

Beispiel 19: 8-(2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



- 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzoyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 183 mg (1.09 mmol) 2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin wurden in 3 ml
- 5 Ethanol gelöst. Es wurde Molsieb zugegeben und 30 Minuten auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 35 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man ließ 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren, gab dann zur Reaktionsmischung Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Ethylacetat. Die organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (Laufmittel:
- 10 Hexan/Ethylacetat/Methanol). Das so erhaltene Ethanolamin (223 mg) wurde zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe in Methanol gelöst und mit 150 mg Palladiumhydroxid als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde mittels Filtration über Celite® abgetrennt, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel; Laufmittel:
- 15 Dichlormethan/Methanol). Beigefarbener Feststoff. Ausbeute: 76 mg (22%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 375$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten

20 werden.

In Analogie zu den vorstehend beschriebenen Synthesebeispielen können ferner die nachfolgenden, erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 erhalten werden:

- 25 **Beispiel 20:** 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 21: 8-{2-[2-(4-Fluor-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

30

Beispiel 22: 8-{2-[2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

5 **Beispiel 23:** 8-{2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 24: 8-{2-[2-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

10 **Beispiel 25:** 8-{2-[2-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 26: 8-{2-[2-(2,6-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

15 **Beispiel 27:** 8-{2-[2-(2,5-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

20 **Beispiel 28:** 8-{2-[2-(4-Fluor-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 29: 8-{2-[2-(3,5-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

25 **Beispiel 30:** 8-{2-[2-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

Beispiel 31: 8-{2-[2-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

30 **Beispiel 32:** 8-{2-[2-(3-Methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

35 **Beispiel 33:** 8-{2-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on.

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

- 5 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie
- 10 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise

15 Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung 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.

- 20 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen 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 Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise
- 25 Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

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

35

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.

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

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen 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, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und 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 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 Farbstoffen versetzt werden.

Bei der erfindungsgemäßen Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Asthma werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgasaltige 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 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:

5 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, Propans, Butans, Cyclopropans 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.

Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 1 in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalations Suspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische 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

Säuerungseigenschaften 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.

- 5 In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von Editinsäure (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
- 10 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 Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere
- 15 Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycarol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Pettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert
- 20 werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren,
- 25 Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.
- 30 Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.
- 35 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, 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 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 Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im μ g-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des μ g-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannten pharmazeutischen Formulierungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer Verbindung der Formel 1, als solche, besonders bevorzugt die vorstehend genannten inhalativ applizierbaren pharmazeutischen Formulierungen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

30	A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff <u>1</u>	100 mg
		Milchzucker	140 mg
		Maisstärke	240 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Magnesiumstearat	5 mg
35			
			500 mg

55

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

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff 1	80 mg
10	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
15	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 und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

25	C)	<u>Ampullenlösung</u>
	Wirkstoff 1	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
30	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 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) Dosieraerosol

	Wirkstoff 1	0,005
5	Sorbitantriöleat	0,1
	Monofluortrichlormethan und	
	TG134a : TG227 2:1	ad 100

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

E) Lösungen (in mg/100ml)

	Wirkstoff 1	333.3 mg
15	Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
	EDTA	50.0 mg
	HCl (1n)	ad pH 3.4

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

20

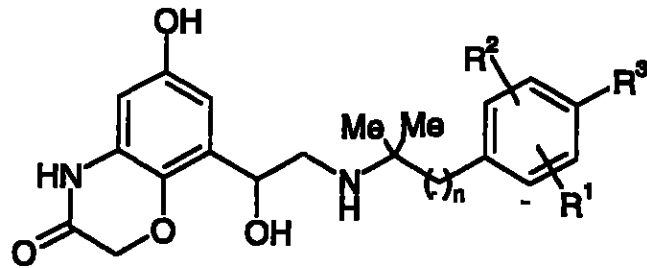
F) Inhalationspulver

Wirkstoff 1	12 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

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

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1

1

worin

n 1;

R¹ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

10 R³ C₁-C₄-Alkyl, OH, Halogen, -O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl-COOH,
-O-C₁-C₄-Alkyl-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,

bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten, R³ nicht gleichzeitig OH sein kann, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive
15 Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyse unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

20 2) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, worin

n 1;

R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;

25 R³ C₁-C₄-Alkyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, -O-C₁-C₄-Alkyl,
-O-C₁-C₄-Alkyl-COOH, -O-C₁-C₄-Alkyl-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,

bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten, R³ nicht gleichzeitig OH sein kann.

3) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, worin

n 1;

R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

5 R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

R³ C₁-C₄-Alkyl, OH, -O-C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkylen-COOH oder -O-C₁-C₄-Alkylen-CO-O-C₁-C₄-Alkyl,

bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten, R³ nicht gleichzeitig OH sein kann.

10

4) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, worin

n 1;

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

15 R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R³ Methyl, Ethyl, OH, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl oder -O-CH₂-COOethyl,

bedeuten, mit der Maßgabe, daß wenn R¹ und R² jeweils ortho-Methyl bedeuten, R³ nicht gleichzeitig OH sein kann.

20

5) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

R³ Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl oder -O-CH₂-COOethyl,

25 bedeutet und R¹, R² und n die in den Ansprüchen 8 bis 11 genannten Bedeutungen haben können.

6) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, worin

30 n 1;

R¹ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;

R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten.

35

- 7) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 6,
worin
- n 1;
R¹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
5 R² Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy ;
R³ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy bedeuten.
- 8) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1,
worin
- 10 n 1;
R¹ Wasserstoff;
R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;
R³ Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy,
15 Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH,
-O-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-COOMethyl,
-O-CH₂-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOMethyl,
-O-CH₂-CH₂-CH₂-COOethyl, bedeuten.
- 9) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 8,
20 worin
- n 1;
R¹ Wasserstoff;
R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;
R³ OH, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy oder -O-CH₂-COOH, bedeuten.
25
- 10) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1,
worin
- n 1;
R¹ und R² Wasserstoff;
30 R³ Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, OH, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy,
Ethoxy, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH,
-O-CH₂-COOMethyl, -O-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-COOMethyl,
-O-CH₂-CH₂-COOethyl, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOMethyl,
-O-CH₂-CH₂-CH₂-COOethyl, bedeuten.
35

- 11) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 10,
worin
n 1;
R¹ und R² Wasserstoff;
5 R³ OH, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, bevorzugt OH, Fluor,
Chlor, Ethoxy oder Methoxy, bedeuten.
- 12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1,
worin
10 n 1;
R¹ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;
R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder -O-C₁-C₄-Alkyl;
R³ Wasserstoff, bedeuten.
- 15 13) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 12,
worin
n 1;
R¹ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy;
20 R³ Wasserstoff, bedeuten.
- 14) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der
Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obstruktiven
Lungenerkrankungen die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma
25 Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall und chronische
Bronchitis, wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
von Asthma Bronchiale erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.
- 15) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der
30 Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Lungenemphysemen die ihren Ursprung haben in COPD (chronisch obstruktive pulmonale
Erkrankung) oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.
- 16) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der
35 Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restriktiven

Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.

5

17) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematoses, systemische Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

15

18) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose, Bronchiektasen oder ARDS (adult respiratory distress syndrom).

20

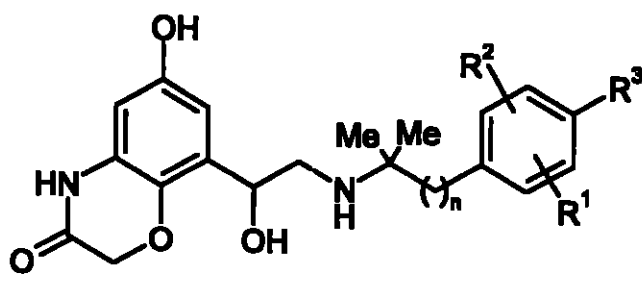
19) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

25

20) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödem, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

BENZOXAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general **1**



en donde los radicales R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

Antecedentes de la invención

Los betamiméticos (sustancias β -adrenérgicas) se conocen del estado de la técnica. A modo de ejemplo, se remite al respecto a la divulgación del documento US 4.460.581, que propone betamiméticos para la terapia de las más diversas enfermedades.

Para la terapia medicamentosa de enfermedades a menudo es deseable proporcionar medicamentos con una duración de la acción más prolongada. De esta manera, por lo general se puede garantizar que, para lograr el efecto terapéutico, está dada la concentración necesaria del principio activo en el organismo durante un período de tiempo prolongado, sin tener que realizar una administración del medicamento repetida, demasiado frecuente. Por lo demás, la aplicación de un principio activo a intervalos más prolongados contribuye en alto grado al bienestar del paciente.

Se desea en especial la puesta a disposición de un medicamento que se pueda emplear convenientemente desde un punto de vista terapéutico en una única aplicación al día (dosis única). Una aplicación que se realiza una vez al día tiene la ventaja de que el paciente se puede adaptar relativamente rápido a la ingesta periódica del medicamento en momentos determinados del día.

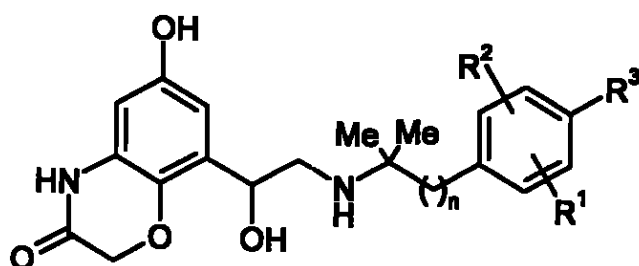
Por tanto, es misión de la presente invención poner a disposición betamiméticos que, por un lado, desarrollen una utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades

respiratorias y además se caracterizan por una duración de la eficacia más larga y, por tanto, puedan encontrar uso para la preparación de medicamentos con una eficacia más larga. Es especialmente misión de la presente invención poner a disposición betamiméticos que, debido a su larga eficacia, puedan utilizarse para la preparación de un medicamento que pueda administrarse una vez al día para el tratamiento de asma. Además de las misiones anteriormente mencionadas, un objeto adicional de la presente invención es poner a disposición betamiméticos que no sólo se caractericen por ser extraordinariamente potentes, sino también por un alto grado de selectividad frente al β_2 -adrenoceptor.

Descripción detallada de la invención

Se encontró de manera sorprendente que las misiones anteriormente mencionadas se alcanzan mediante los compuestos de la fórmula general 1.

De manera correspondiente, la presente invención se refiere al uso de uno o varios, preferiblemente un compuesto de la fórmula general 1



1

en la que significan

n 1 ó 2, con preferencia 1;

R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, halógeno, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se selecciona del grupo consistente en enfermedades pulmonares obstructivas de diversa génesis, enfisema pulmonar de diversa génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diversa génesis, bronquioectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de dificultad respiratoria en adultos) y

todas las formas del edema pulmonar.

Se prefiere el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1 ó 2, con preferencia 1;

5 R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, flúor, cloro, bromo, -O-alquilo C₁-C₄,
-O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

10 con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

Se prefiere el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

15 R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH u
-O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄.

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

20 Se prefiere el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

R¹ hidrógeno, metilo o etilo;

R² hidrógeno, metilo o etilo;

25 R³ metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH,
-O-CH₂-COOmetilo u -O-CH₂-COOetilo,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

30 Se prefiere el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

R¹ hidrógeno o metilo;

R² hidrógeno o metilo;

R³ metilo, OH, metoxi, -O-CH₂-COOH u -O-CH₂-COOetilo,

con la condición de que cuando R^1 y R^2 signifiquen en cada caso orto-metilo, R^3 no puede ser al mismo tiempo OH.

Conforme a la invención, se prefiere el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

5 R^3 metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ metilo u $-O-CH_2-COO$ etilo,

y R^1 , R^2 y n puedan tener los significados anteriormente mencionados.

La presente invención se refiere, además, al uso, precedentemente mencionado, de compuestos de la fórmula general 1,

10 en donde significan

n 1;

R^1 halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 ;

R^2 halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 ;

R^3 halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 .

15 La presente invención se refiere, además, al uso, precedentemente mencionado, de compuestos de la fórmula general 1,

en donde significan

n 1;

R^1 flúor, cloro, metilo o metoxi;

20 R^2 flúor, cloro, metilo o metoxi;

R^3 flúor, cloro, metilo o metoxi.

Otro aspecto preferido de la presente invención es el uso, precedentemente mencionado, de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

25 R^1 hidrógeno;

R^2 hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R^3 metilo, etilo, iso-propilo, terc.-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-COO$ etilo, $-O-CH_2-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-CH_2-COO$ etilo, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ etilo.

30

Particularmente preferido es el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

35 R^1 hidrógeno;

R^2 hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R^3 OH, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi u $-O-CH_2-COOH$.

Además, el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1 es particularmente preferido conforme a la invención, cuando

5 n significa 1;

R^1 significa hidrógeno;

R^2 significa halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 , con preferencia flúor, cloro, metoxi o metilo;

10 R^3 significa halógeno, alquilo C_1-C_4 u $-O$ -alquilo C_1-C_4 , con preferencia flúor, cloro, metoxi o metilo.

Otro aspecto preferido de la presente invención es el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en los cuales $n = 1$, R^1 y R^2 son hidrógeno y el radical R^3 puede tener los significados precedentemente mencionados.

15 Otro aspecto preferido de la presente invención es el uso, precedentemente mencionado, de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

R^1 y R^2 hidrógeno;

20 R^3 metilo, etilo, iso-propilo, ter-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-COO$ etilo, $-O-CH_2-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-CH_2-COO$ etilo, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ metilo, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ etilo.

Particularmente preferido es el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

25 n 1;

R^1 y R^2 hidrógeno;

R^3 OH, flúor, cloro, metoxi, etoxi, $-O-CH_2-COOH$, con preferencia OH, flúor, cloro, etoxi o metoxi.

30 Particularmente preferido es el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;

R^1 y R^2 hidrógeno;

R^3 flúor, cloro, metoxi o etoxi.

35 La presente invención se refiere, además, al uso, precedentemente mencionado, de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;
R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
R³ hidrógeno.

5 Particularmente preferido es en este caso el uso precedentemente mencionado de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;
R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;
R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;
10 R³ hidrógeno.

La presente invención se refiere, además, al uso, precedentemente mencionado, de compuestos de la fórmula general 1, en donde significan

n 1;
R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;
15 R² flúor, cloro, metilo o metoxi;
R³ hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula 1, los radicales R¹ y R², siempre que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos cada uno en posición orto o meta respecto de la unión con el grupo bencílico "-CH₂". Si ninguno de los radicales R¹ y R² significa hidrógeno, se prefieren para el uso según la invención aquellos compuestos de la fórmula 1, en los que ambos radicales R¹ y R² tienen configuración orto o ambos radicales R¹ y R² tienen configuración meta, dándose particular importancia a los compuestos en los que ambos radicales R¹ y R² tienen configuración orto.

En los compuestos de la fórmula 1, en los que uno de los radicales R¹ y R² no significa hidrógeno, éste puede estar dispuesto en posición orto o meta respecto de la unión con el grupo bencílico "-CH₂". En este caso, para el uso según la invención se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula 1, en los que el radical R¹ o R², que no significa hidrógeno, tiene configuración orto.

Es particularmente preferido, además, el uso precedentemente mencionado de uno o varios de los compuestos de la fórmula general 1 siguientes:

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 - 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico;
- 25 - 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 - 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y
- 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, precedentemente mencionado, de los compuestos de la fórmula 1 en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos. En este caso, se prefiere con especial preferencia el uso mencionado de los compuestos de la fórmula 1 en forma de los compuestos enantioméricamente puros, en donde el uso de los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1 es de singular importancia según la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso, precedentemente mencionado, de los compuestos de la fórmula 1 en forma de las sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en forma de los solvatos y/o hidratos.

5 Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas, que se seleccionan del grupo formado por asma bronquial, asma pediátrico, asma agudo, ataque de asma agudo y bronquitis crónica, prefiriéndose especialmente según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial.

10 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en una falta de inhibidor de la α 1-proteinasa.

15 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, que se seleccionan del grupo formado por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas producidas por noxas laborales, como amiantosis, o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares tales como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

20 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que se seleccionan del grupo formado por neumonías infecciosas condicionadas tales como, por ejemplo, debidas a una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis debida a diferentes génesis tal como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis inducida por radiación, colagenosis tal como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis tal como, por ejemplo, enfermedad de Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

25 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística y/o mucoviscidosis.

30 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tal como, por ejemplo, bronquitis debida a una infección bacteriana o vírica, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

35

Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de broncoectasias.

Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de SDRA (síndrome de dificultad
5 respiratoria del adulto).

Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

10 De manera especialmente preferida, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma. Además, es de especial importancia el uso, anteriormente mencionado, de compuestos de fórmula 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una vez al día de enfermedades respiratorias inflamatorias y obstructivas, de manera
15 especialmente preferida para el tratamiento de una vez al día de asma.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, caracterizado porque se administran uno o varios de los compuestos de fórmula 1 anteriormente mencionados en cantidades terapéuticamente eficaces. La presente invención se refiere, además, a un procedimiento
20 para el tratamiento de asma, caracterizado porque se administran una vez al día uno o varios de los compuestos de la fórmula general 1 anteriormente mencionados en cantidades terapéuticamente eficaces.

En este sentido, por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo formado por
25 hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

30 De las sales por adición de ácidos precedentemente mencionadas se prefieren más en especial según la invención las sales del ácido clorhídrico, del ácido metansulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

Para el uso según la invención, los compuestos de la fórmula general 1 pueden pasar a emplearse eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas

72

de los enantiómeros individuales o racematos. Si los compuestos se emplean en forma pura en cuanto a los enantiómeros, se utilizan preferiblemente los enantiómeros R.

Como grupos alquilo, siempre que no se indique otra cosa, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o incluso butilo también se usan eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. En la medida en que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende n-propilo e iso-propilo, butilo comprende iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, etc.

Como grupos alquileo, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes de alquilo de doble enlace, ramificados y no ramificados, con 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: metileno, etileno, n-propileno o n-butileno.

Como grupos alquiloxi (o también grupos -O-alquilo), siempre que no se indique otra cosa, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Como ejemplos se mencionan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o incluso butiloxi también se usan eventualmente las abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- o BuO-. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas isómeras imaginables de los correspondientes radicales. De esta manera, por ejemplo propiloxi comprende n-propiloxi e iso-propiloxi, butiloxi comprende iso-butiloxi, sec.-butiloxi y terc.-butiloxi, etc. Eventualmente, en el marco de la presente invención también se usa la denominación alcoxi en lugar de la denominación alquiloxi. Conforme a ello, para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o incluso butiloxi también se emplean eventualmente los términos metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

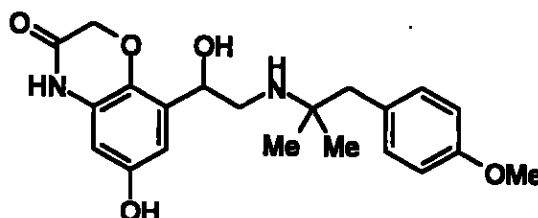
"Halógeno" representa en el marco de la presente invención flúor, cloro, bromo o yodo. En la medida en que no se indique de otro modo, flúor, cloro y bromo son considerados halógenos preferidos.

La preparación de los compuestos según la invención puede llevarse a cabo en analogía a las formas de proceder ya conocidas en el estado de la técnica. Procedimientos de preparación apropiados se conocen, a modo de ejemplo, del documento US 4460581, al que se hace referencia en su totalidad en este punto.

Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para una mayor ilustración de la invención. Sin embargo, sólo se deben entender como formas de

proceder ejemplares para una más amplia explicación de la invención, sin limitar los mismos al objeto descrito a continuación a modo de ejemplo.

Ejemplo 1: 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

A una disolución de 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)-etilamina en 100 mL de etanol se añaden a 70°C 7,5 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-glioxalhidrato y se deja agitar durante 15 minutos. A continuación se añade, en el espacio de 30 minutos a 10 hasta 20°C, 1 g de borohidruro de sodio. Se agita durante una hora, se mezcla con 10 mL de acetona y se agita durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 150 mL de acetato de etilo, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en 50 mL de metanol y 100 mL de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Tras añadir 100 mL de éter dietílico, se obtiene el producto. Los cristales se separan por filtración, se lavan y se recrystalizan en 50 mL de etanol.

Rendimiento: 7 g (68%; hidrocioruro); punto de fusión = 232-234°C.

b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

Se hidrogenan 6,8 g del compuesto bencilo precedentemente obtenido en 125 mL de metanol bajo la adición de 1 g de paladio sobre carbono (al 5%) a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente. Después de recrystalizar el residuo en 50 mL de acetona y un poco de agua, se obtiene un sólido que se separa por filtración y se lava.

Rendimiento: 5,0 g (89 %; hidrocioruro); punto de fusión = 155-160°C.

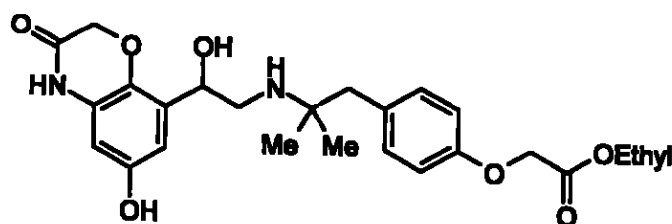
Los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 1 se pueden obtener a partir del racemato, por ejemplo por medio de HPLC quiral (por ejemplo, columna: Chirobiotic T,

250 x 22,1 mm de la firma Astec). Como fase móvil se puede utilizar metanol con trietilamina al 0,05 % y ácido acético al 0,05%. El gel de sílice con una granulometría de 5 µm, al que se une covalentemente la glucoproteína taicoplanina, puede ser utilizado como material de columna.

- 5 Tiempo de retención (enantiómero R) = 40,1 min, tiempo de retención (enantiómero S) = 45,9 min. Los dos enantiómeros se obtienen según este método en forma de las bases libres.

Conforme a la invención, tiene singular importancia el enantiómero R del Ejemplo 1.

- 10 **Ejemplo 2: 6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



- 15 **a) 8-[2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

Análogamente a la forma de proceder descrita en el Ejemplo 1a), se obtiene el compuesto del título a partir de 15 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-glioxalhidrato y 11,8 g de hidrocloreuro de 1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamina.

20 Rendimiento: 16,5 g (69 %; hidrocloreuro); punto de fusión = 212-214°C.

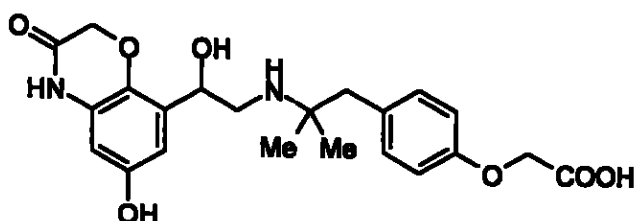
- b) 8-[2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

25 Se disuelven 8 g del alcohol bencilico obtenido precedentemente en 100 mL de etanol, 100 mL de metanol y 10 mL de agua y se hidrogenan en presencia de 1 g de paladio sobre carbono (al 5%). Tras captar la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. El producto recristalizado al destilar el disolvente se filtra con succión y se lava.

30 Rendimiento: 5,5 g (81 %; hidrocloreuro); punto de fusión = 137-140°C.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

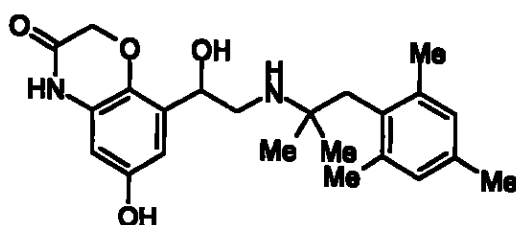
5 **Ejemplo 3: 6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



10 Se disuelven 11 g de hidrocloreto de 8-[2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 4a) en 125 mL de metanol y se hidrogenan en presencia de 1 g de paladio sobre carbono (al 5%). Después de captar la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración. Al filtrado se añaden 2,6 g de hidróxido de sodio disueltos en 20 mL
15 de agua. Se deja calentar a reflujo durante 30 minutos, el metanol se separa por destilación y se mezcla con 10 mL de agua, 20 mL de n-butanol y 3,9 mL de ácido acético. El sólido producido se filtra con succión y se lava con éter dietílico. Rendimiento: 7 g (87%). Por recrystalización en ácido clorhídrico 0,5 molar se obtiene el hidrocloreto. Punto de fusión = 152°C.

20 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato por analogía a los métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

25 **Ejemplo 4: 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



a) 1-(6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-etanona

Se calientan 7,2 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-glioxalhidrato y 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamina durante una hora en 100 mL de etanol hasta 70°C. Después de enfriar, el sólido precipitado se separa por filtración y se lava con etanol y éter dietílico. Rendimiento: 8,6 g (94%); punto de fusión = 175°C.

b) 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se disuelven 8,6 g de la base de Schiff obtenida de acuerdo con la prescripción 6a) en 100 mL de etanol y 20 mL de THF, se mezclan en el espacio de 30 min a 10-20°C con 0,7 g de borohidruro de sodio y se agita durante una hora. Tras añadir 10 mL de acetona, se continúa agitando durante 30 minutos y luego se diluye con acetato de etilo y agua. Se separa por filtración y se lava el producto recristalizado al acidificar con ácido clorhídrico concentrado.

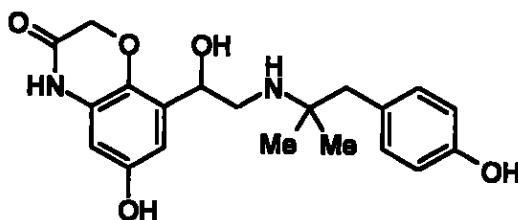
Rendimiento: 7,4 g (80%, hidrocioruro); punto de fusión = 235°C (descomposición).

c) 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se hidrogenan 7,4 g del compuesto bencilo obtenido en la etapa b) en 125 mL de metanol bajo la adición de 1 g de paladio sobre carbono (al 5%) a temperatura ambiente y a presión normal. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. El producto recristalizado al añadir acetona se filtra con succión y se lava con acetona y éter dietílico. Rendimiento: 5 g (78%, hidrocioruro); punto de fusión = 160°C (descomposición).

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

30 Ejemplo 5: 6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 8-(2-((1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino)-1-hidroxi-etil)-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

5 El compuesto del título se prepara a partir de 10 g de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-glicoxalhidrato y 4,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamina de modo análogo a la prescripción para el Ejemplo 1a).

Rendimiento: 9,0 g (64%, hidrocioruro); punto de fusión = 255-258°C.

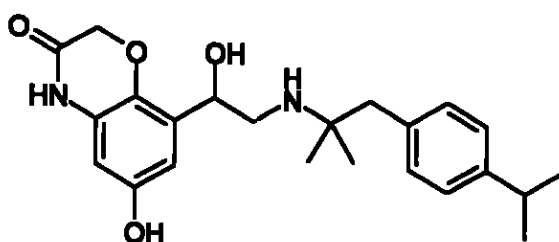
b) 8-(2-((1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino)-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

15 Se hidrogenan 5,7 g del producto de acoplamiento obtenido precedentemente en presencia de 0,6 g de paladio sobre carbono (al 5%) en 100 mL de metanol. Después de captar la cantidad de hidrógeno calculada de forma teórica, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente. El residuo se disuelve calentando en etanol y luego se mezcla con éter dietílico. El producto generado se filtra con succión y se recristaliza una vez en agua. Rendimiento: 3,6 g (72%, hidrocioruro); punto de fusión = 159-162°C.

20 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 6: 6-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-(2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino)-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25



a) 1-(4-isopropil-fenil)-2-metil-propan-2-ol

La reacción de un compuesto de Grignard, preparado a partir de 20 g (119 mmol) de cloruro de 4-isopropilbencilo, con 11,4 ml (155 mmol) de acetona proporciona el compuesto objeto en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 13,0 g (57%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 193$.

5

b) N-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida

Se lleva a cabo una reacción de Ritter con 10,2 g (53 mmol) de 1-(4-isopropil-fenil)-2-metil-propan-2-ol de la manera descrita para el Ejemplo 7b). La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se alcaliniza con lejía de sosa, produciéndose un sólido. Éste se filtra con succión y se seca. Rendimiento: 9,90 g (80%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 234$.

10

c) 2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Reacción de 9,80 g (42 mmol) de N-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida en analogía a la prescripción para el Ejemplo 7c). Rendimiento: 7,00 g (71%, hidrocioruro); punto de fusión = 202-208°C.

15

d) 6-benciloxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

Se agitan 2,18 g (6,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,1 g (5,8 mmol) de 2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina durante una hora a 50-80°C en 40 mL de etanol. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 0,24 g (6,3 mmol) de borohidruro de sodio. Se deja agitar durante una hora, se diluye con 5 mL de acetona y se agita durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico, se mezcla con 100 mL de agua y 80 mL de acetato de etilo y se alcaliniza con amoníaco. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con éter dietílico. Tras añadir un auxiliar para cristalización, el sólido precipitado se filtra con succión y se lava. Sólido blanco. Rendimiento: 1,7 g (52 %, hidrocioruro); punto de fusión = 220-222°C.

20

25

30

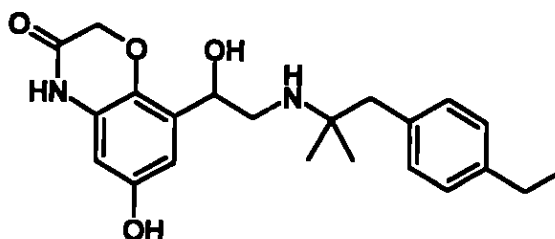
e) 6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

Se disuelven 1,6 g (3,0 mmol) de 6-benciloxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en metanol y se hidrogenan con paladio sobre carbono como catalizador a presión normal y temperatura ambiente. El catalizador se filtra con succión, el disolvente se separa por destilación y el disolvente se
 5 recristaliza en isopropanol. Sólido blanco. Rendimiento: 1,1 g (85%, hidrocloreuro); punto de fusión = 248-250°C. Espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 399$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

10

Ejemplo 7: 8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



15

a) 1-(4-etil-fenil)-2-metil-propan-2-ol

A 39 mL de una disolución 3 molar de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico se añaden, gota a gota y bajo enfriamiento con el baño de hielo, 14,8 g (90 mmol) de 1-(4-etil-fenil)-propan-2-ona, disueltos en éter dietílico, de modo que la temperatura no
 20 supere 30°C. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1,5 horas y se hidroliza luego con disolución de cloruro de amonio al 10%. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrae con éter dietílico. Las fases de éter reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El aceite obtenido de esta manera se hace reaccionar luego de forma directa.
 25 Rendimiento: 15,5 g (90%).

b) N-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida

A 15,5 g (87 mmol) de 1-(4-etil-fenil)-2-metil-propan-2-ol en 4,8 mL (91 mmol) de acetonitrilo y 15 mL de ácido acético glacial se añaden gota a gota, en un espacio de 15
 30 minutos, 6,2 mL de ácido sulfúrico concentrado, con lo cual la temperatura se eleva a 65°C. A continuación, se agita durante una hora, se diluye con agua helada y se

alcaliniza con lejía de sosa concentrada. Después de seguir agitando durante 30 minutos, el sólido precipitado se filtra con succión y se lava con agua. El producto bruto se disuelve en acetato de etilo, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El aceite residual se mezcla con éter de petróleo, resultando un sólido que se separa por filtración y se seca. Rendimiento: 16,3 g (85%); punto de fusión = 90-92°C.

c) 2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Se calientan a reflujo 16,3 g (74 mmol) de N-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida y 8,0 g de hidróxido de potasio durante 15 horas en 60 mL de etilenglicol. La mezcla de reacción se combina con agua helada y se extrae tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se liberan del disolvente. Para preparar al hidrocloreto se disuelve el producto bruto en acetonitrilo y se mezcla de forma sucesiva con ácido clorhídrico etérico y éter dietílico. El sólido precipitado se filtra con succión y se seca. Rendimiento: 11,0 g (69%, hidrocloreto); punto de fusión = 165-167°C.

d) 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

El compuesto objetivo se prepara en analogía a la prescripción para el Ejemplo 6d) a partir de 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,0 g (5,6 mmol) de 2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido blanco. Rendimiento: 1,7 g (54%, hidrocloreto); punto de fusión 210-214°C.

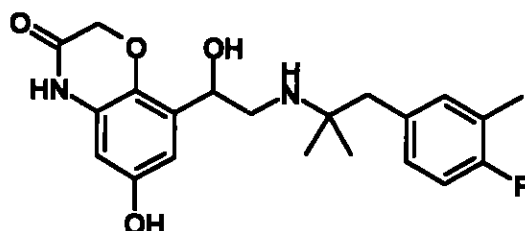
e) 8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenólisis de 1,45 g (2,75 mmol) de 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona de acuerdo con la prescripción para el Ejemplo 6e) proporciona el compuesto objetivo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 1,07 g (92%; hidrocloreto); punto de fusión = 266-269°C. Espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 385$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

81

Ejemplo 8: 8-[2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5

a) 1-fluoro-2-metil-4-(2-metil-propenil)-benceno

Se mezclan 100 mL de una disolución 0,5 molar de bromuro de 4-fluoro-3-metil-fenilmagnesio en THF en un espacio de 30 minutos con 4,7 mL (50 mmol) de isopropilaldehído, con lo cual la temperatura asciende hasta 45°C. Se agita durante 30 minutos, se calienta a reflujo durante 1 hora y luego se hidroliza con disolución de cloruro de amonio al 10%. Después de separar la fase orgánica, se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas se reúnen, se secan y se concentran. El alcohol obtenido de esta manera se disuelve en 100 mL de tolueno, se mezcla con 1 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato y se calienta a reflujo durante tres horas en el separador de agua. La mezcla de reacción se vierte en agua y se alcaliniza con lejía de sosa concentrada. Después de separar la fase orgánica, ésta se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente. Una destilación fraccionada del residuo proporciona el producto en forma de un líquido incoloro (punto de ebullición 80-85°C/10 mbar). Rendimiento: 4,1 g (50%).

b) N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

A 1,5 g (31 mmol) de cianuro de sodio en 5 mL de ácido acético glacial se añaden gota a gota a 5-15°C 4,9 mL de ácido sulfúrico concentrado. A continuación, la mezcla se combina con 3,9 g (24 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-(2-metil-propenil)-benceno, disuelto en 10 mL de ácido acético glacial, y se agita durante 1 hora a 50-60°C. La mezcla de reacción se diluye con agua helada, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente al vacío. El aceite ligeramente amarillo obtenido de esta manera se hace reaccionar luego de forma directa. Rendimiento: 4,3 g (87%).

c) 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

30

Se calientan a reflujo 4,3 g (20,6 mmol) de N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida, 20 mL de ácido clorhídrico concentrado y 20 mL de agua durante 2 horas. Se diluye la mezcla de reacción con agua, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio y se concentran. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se mezcla con ácido clorhídrico etérico y se enfría. Los cristales precipitados se filtran con succión y se lavan con éter dietílico y se secan. Sólido blanco. Rendimiento: 3,9 g (87%, hidrocloreuro); punto de fusión = 196-198°C.

10 d) 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

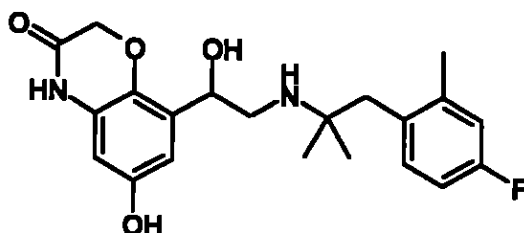
Se hacen reaccionar 1,10 g (3,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,50 g (2,8 mmol) de 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de forma análoga a la prescripción para el Ejemplo 6d) y se elaboran. Sólido blanco. Rendimiento: 0,75 g (47%, hidrocloreuro); punto de fusión = 228-230°C.

e) 8-[2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenación de 0,70 g (1,4 mmol) de 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto objetivo en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,50 g (87%, hidrocloreuro); punto de fusión = 278-280°C. espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 389$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 9: 8-[2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) Éster 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-propílico del ácido acético

Se hacen reaccionar 500 mL de una disolución 0,5 molar de bromuro de 4-fluoro-6-metilfenilmagnesio y 23,2 mL (260 mmol) de isopropilaldehído de modo análogo al Ejemplo 8a). Después de la hidrólisis con disolución de cloruro de amonio al 10% se separa la fase acuosa y se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y se concentran. El alcohol obtenido de esta manera se disuelve luego en 50 mL de acetanhídrido, se mezcla con 1 mL de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante tres horas a reflujo. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua, se agita durante otra hora más y se alcaliniza. Se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas con sulfato de sodio y se destila el disolvente. Una destilación fraccionada del residuo proporciona el producto en forma de un líquido incoloro (punto de ebullición 105-110°C/8 mbar). Rendimiento 29,0 g (52%).

b) N-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

Se hacen reaccionar 29,0 g (130 mmol) de éster 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-propílico del ácido acético de modo análogo a la prescripción para el Ejemplo 8b) y se elabora. Aceite amarillo. Rendimiento: 27,0 g (99 %).

c) 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Para preparar la amina se hacen reaccionar 27,0 g (130 mmol) de N-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida tal como se describe en la prescripción para el Ejemplo 8c). Sólido blanco. Rendimiento: 15,5 g (55%, hidrocioruro); punto de fusión = 277-280°C.

d) 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona

Preparación en analogía a la prescripción para el Ejemplo 6d) a partir de 0,95 g (2,66 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,43 g (2,37 mmol) de 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Rendimiento: 0,75 g (55%, hidrocioruro); punto de fusión = 233-236°C.

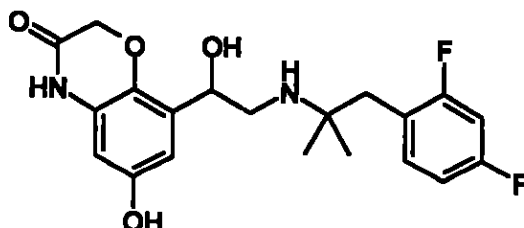
e) 8-[2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona

La desbencilación de 0,70 g (1,36 mmol) de 6-benciloxi-8-[2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el

compuesto objetivo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 0,50 g (87%, hidrocloreuro); punto de fusión = 278-280°C. espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 389$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 10: 8-[2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzol[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

A una disolución de 500 mL de bromuro de 2,4-difluorobencilmagnesio 0,25 molar en éter dietílico se añaden gota a gota, en un espacio de 20 minutos, 11,0 ml de acetona, diluidos con 50 mL de éter dietílico. A continuación, se agita durante 1,5 horas a reflujo y luego se hidroliza con disolución de cloruro de amonio al 10%. La fase de éter se separa, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. La destilación fraccionada del residuo proporciona el alcohol como líquido incoloro (punto de ebullición 70-73°C/2 mbar). Rendimiento: 20,0 g (88%).

b) N-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

Reacción de Ritter con 20 g (110 mmol) de 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 8b). Aceite amarillo. Rendimiento: 22,0 g (94 %).

c) 2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Reacción de 22,0 g (100 mmol) de N-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida en analogía a la prescripción para el Ejemplo 8c). Rendimiento: 16,0 g (72%, hidrocloreuro); punto de fusión = 201-203°C.

d) 6-benciloxi-8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

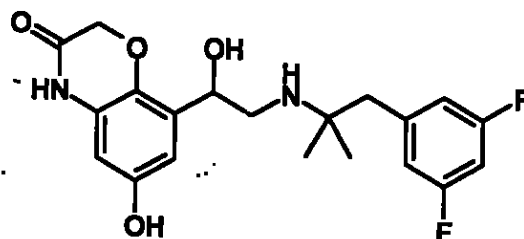
Reacción de 0,89 g (2,49 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,40 g (2,16 mmol) de 2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la manera descrita para el Ejemplo 6d). Rendimiento: 0,80 g (62%, hidrocloreto); punto de fusión = 245-247°C.

e) 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenólisis de 0,70 g (1,35 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto objetivo en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,48 g (83%, hidrocloreto); punto de fusión = 279-280°C; espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 11: 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

El compuesto objetivo se obtiene por reacción de un compuesto de Grignard, preparado a partir de 25,0 g (121 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo, con 12,6 mL (171 mmol) de acetona. Aceite amarillo. Rendimiento: 13,5 g (60 %).

b) 2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

La reacción de Ritter de 5,5 g (29,5 mmol) de 1-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol y 1,8 g de cianuro de sodio proporciona 7,0 g de formamida que se trata con ácido

clorhídrico para separar el grupo formilo. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 4,6 g (75 %).

c) 6-benciloxi-8-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

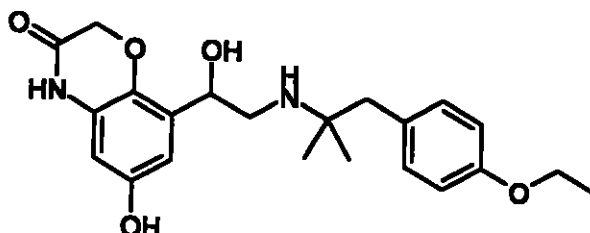
Preparación a partir de 1,73 g (4,84 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,80 g (4,32 mmol) de 2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la manera usual. Rendimiento: 1,50 g (58 %, hidrocioruro); punto de fusión = 240-244°C.

d) 8-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

La hidrogenólisis de 1,30 g (2,43 mmol) de 6-benciloxi-8-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto objetivo en forma de sólido blanco. Rendimiento: 0,90 g (86%, hidrocioruro); punto de fusión = 150-158°C; espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 12: 8-[2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) Éster bencilíco del ácido [2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico

Se agitan 15,0 g (50 mmol) de éster bencilíco del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico con 7,5 mL (92 mmol) de yoduro de etilo y 21 g (150 mmol) de carbonato de potasio durante 10 horas a 90-100°C. La mezcla de reacción se combina con acetato de etilo, se lava dos veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio.

Después de separar por destilación los disolventes, queda un aceite amarillo (15,0 g, 92%) que se hace reaccionar de forma directa.

b) 2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

5 Se mezcla una disolución de 15,0 g (49 mmol) de éster bencilico del ácido [2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico en 100 mL de ácido acético glacial con 2 g de paladio sobre carbono (al 10%) y luego se hidrogena a 5 bar y a 40 hasta 50°C. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente. El residuo se disuelve en un poco de agua, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se disuelve en acetonitrilo y se acidifica con ácido clorhídrico etérico. El sólido que precipita después de la adición de éter dietílico se filtra con succión y se seca. Rendimiento: 8,8 g (hidrocloruro, 84%); punto de fusión = 198-200°C.

15 **c) 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona**

Se agitan 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,0 g (5,2 mmol) de 2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 40 mL de etanol durante una hora a 50-80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 0,23 g (6,0 mmol) de borohidruro de sodio y se deja agitar durante otra hora más. La mezcla de reacción se combina con 5 ml de acetona, se agita durante 30 minutos, se acidifica con ácido acético glacial y se concentra. El residuo se mezcla con agua y acetato de etilo y se alcaliniza. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente al vacío. El residuo se disuelve nuevamente en acetato de etilo y agua, se mezcla con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con éter dietílico. El sólido precipitado se filtra con succión y se lava con éter dietílico. Sólido blanco. Rendimiento: 2,0 g (61%, hidrocloruro); punto de fusión = 214-216°C.

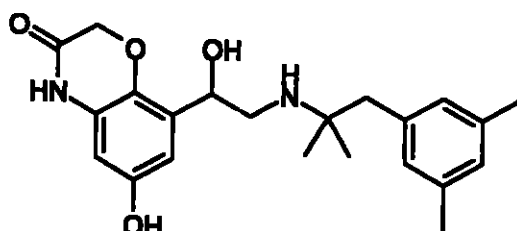
25 **d) 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona**

30 Se hidrogenan 1,5 g (2,8 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en 80 mL de metanol con 250 mg de paladio sobre carbono (al 10%) como catalizador a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se filtra con succión y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en 5 mL de etanol por calentamiento, se inoculara y se diluye con acetato de etilo.

El sólido precipitado se separa por filtración y se lava. Sólido blanco. Rendimiento: 1,0 g (83%, hidrocloreto); punto de fusión = 232-235°C. Espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 401$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 13: 8-[2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propanol-2-ol

Obtenido de la reacción de acetato de (3,5-dimetil-fenil)-etilo con bromuro de metilmagnesio.

b) 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Por reacción de 6,00 g (34 mmol) de 1-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propanol-2-ol y 2,00 g (41 mmol) de cianuro de sodio en una reacción de Ritter se obtienen 2,40 g de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilformamida (rendimiento del 35%). Para liberar la amina se trata la formamida (2,40 g, 11,7 mmol) con ácido clorhídrico. La realización y elaboración se producen en analogía a la prescripción para el Ejemplo 8c). Aceite. Rendimiento: 1,70 g (82%); espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 178$.

c) 6-benciloxi-8-[2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

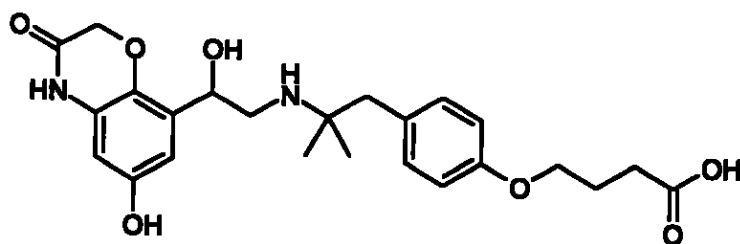
Preparación en analogía a la prescripción para el Ejemplo 8d) a partir de 1,47 g (4,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,65 g (3,7 mmol) de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Rendimiento: 1,1 g (51 %, hidrocloreto); punto de fusión = 220-222°C.

d) 8-[2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

El compuesto objetivo se obtuvo después de hidrogenólisis de 0,90 g (1,71 mmol) de 6-benciloxi-8-[2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona y recristalización del producto en bruto en isopropanol. Sólido blanco. Rendimiento: 0,50 g (69%, hidrocloreto); punto de fusión = 235-238°C. espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 385$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 14: Ácido 4-[4-(2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil)-fenoxi]-butírico



a) Éster etílico del ácido 4-[4-(2-amino-2-metil-propil)-fenoxi]-butírico

Se calientan 4,5 g (15,0 mmol) de éster bencilico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico, 2,3 mL (16,0 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromo-butírico, 2,3 g (16,6 mmol) de carbonato de potasio y 0,3 g (1,8 mmol) de yoduro de potasio en 20 mL de dimetilformamida durante 13 horas a 120°C. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua, disolución de hidróxido de sodio y agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (eluyente: ciclohexano / acetato de etilo = 9:1). Se aíslan 5,0 g de un aceite amarillo que se diluyen en 50 mL de ácido acético y se hidrogenan con 1,0 g de paladio sobre carbono como catalizador a 40°C y 3 bar. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente. El residuo se disuelve en éter dietílico y se mezcla con ácido clorhídrico etérico. El sólido precipitado se filtra con succión y se seca. Rendimiento: 2,9 g (66% en dos etapas, hidrocloreto); punto de fusión = 103-105°C.

90

b) Éster etílico del ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

Se hacen reaccionar 1,20 g (3,38 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,90 g (3,22 mmol) de éster etílico del ácido 4-[4-(2-amino-2-metil-propil)-fenoxi]-butírico de la manera descrita para el Ejemplo 8d). El producto
5 bruto se disuelve en 10 mL de acetato de etilo y 10 mL de agua y se mezcla con ácido oxálico bajo agitación. La disolución se diluye con éter dietílico y el sólido precipitado se filtra con succión y se lava con éter dietílico. Rendimiento: 1,20 g (54%, oxalato); punto de fusión = 223-227°C.

10

c) Ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

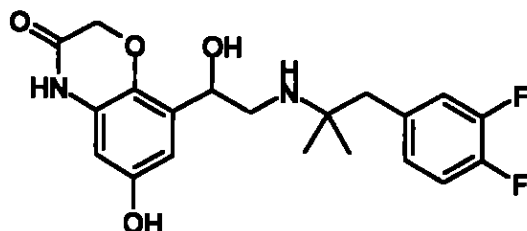
Una disolución de 1,00 g (1,73 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-
15 fenoxi)-butírico en 25 mL de metanol se mezcla con 2,5 mL de disolución de hidróxido de sodio 1 N, se calienta a reflujo durante 30 minutos y luego se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N. La disolución se concentra y el aceite residual se disuelve por calentamiento en 5 mL de n-butanol. Después de añadir un coadyuvante de la cristalización, se produce un sólido que se filtra con succión y se lava con acetona y éter
20 dietílico. Rendimiento: 0,75 g (79%); punto de fusión = 216-218°C.

d) Ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico

Se disuelven 0,70 g (1,28 mmol) de ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico en 25 mL de
25 metanol y 2 mL de ácido acético y se hidrogenan en presencia de 150 mg de paladio sobre carbono (al 10%) a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente. Se obtiene el producto por cristalización en una mezcla de metanol / acetona. Rendimiento: 0,40 g (88%); punto de
30 fusión = 201-204°C; espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 459$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 15: 8-[2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5

a) 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

A partir de 23,0 g (111 mmol) de bromuro de 3,4-difluorobencilo se prepara un compuesto de Grignard que luego se hace reaccionar con 11,6 mL (158 mmol) de acetona. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 9,7 g (47%); valor de R_f : 0,55 (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:3).

10

b) N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

El compuesto objetivo se obtiene a través de una reacción de Ritter con 4,0 g (21,5 mmol) de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 4,0 g (87%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 214$.

15

c) 2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

Se disuelven 4,00 g (18,5 mmol) de N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida en etanol, se mezclan con ácido clorhídrico concentrado y se calientan a reflujo durante la noche. La disolución de reacción se vierte en agua helada, se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extrae con éter terc.-butilmetílico. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio y se concentran. Aceite amarillo. Rendimiento: 3,2 g (92%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 186$.

20

d) 8-[2-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

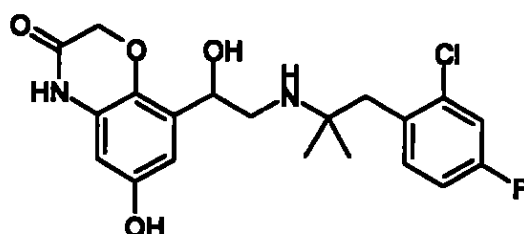
Se agitan 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 185 mg (1 mmol) de 2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina durante 30 minutos en 5 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se enfría hasta 0°C y se añaden gota a gota, bajo una atmósfera de argón, 1,5 mL de una disolución 2 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita durante 30 min a temperatura

30

ambiente, se mezcla con 10 mL de diclorometano y 3 mL de agua, se agita durante otra hora más y luego se filtra sobre Extrelut®. El eluato que contiene la etanolamina se libera del disolvente. El residuo se disuelve en metanol y se hidrogena con paladio sobre carbono (al 10%) como catalizador a 2,5 bar y a temperatura ambiente. A continuación, se separa el catalizador y se purifica el producto bruto por cromatografía. Sólido blanco. Rendimiento: 31 mg (6%, acetato de trifluoroetilo); espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 16: 8-[2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzot[1,4]oxazin-3-ona



a) 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol

Preparación a partir de 20 g (97 mmol) de éster metílico del ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)-acético y 98 mL de una disolución 3 molar de bromuro de metilmagnesio en analogía a la prescripción para el Ejemplo 8a).

b) N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida

Se hicieron reaccionar 7,5 g (37 mmol) de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol de acuerdo con la prescripción descrita para el Ejemplo 8b) y se elaboró. El aceite obtenido de esta manera se cromatografió para la posterior purificación en una columna corta de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 9:1). Aceite. Rendimiento 7,4 g (87%), espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 230/232$.

c) 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

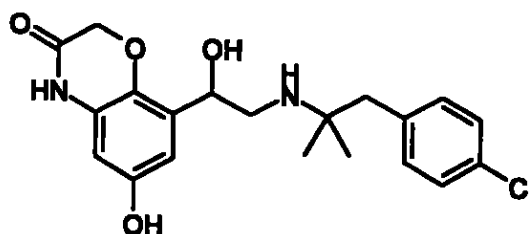
Reacción de 7,4 g (32 mmol) de N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida tal como se describe en la prescripción para el Ejemplo 15c). Aceite pardo. Rendimiento: 5,14 g (79%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 202/204$.

d) 8-[2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se hacen reaccionar 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 202 mg (1 mmol) de 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en analogía a la prescripción para el Ejemplo 8d) con borohidruro de litio. Para la desbencilación de la etanolamina obtenida de esta manera se disuelve en 3 mL de diclorometano y se enfría hasta -78°C. A esta temperatura se añaden gota a gota 2 mL de una disolución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 10 mL de diclorometano y 3 mL de agua y se filtra a través de Extrelut®. El eluato se libera del disolvente y el residuo se purifica por medio de cromatografía. Sólido blanco. Rendimiento: 70 mg (13%, acetato de trifluoroetilo); espectroscopía de masas: $[M+H]^+ = 409/11$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 17: 8-[2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

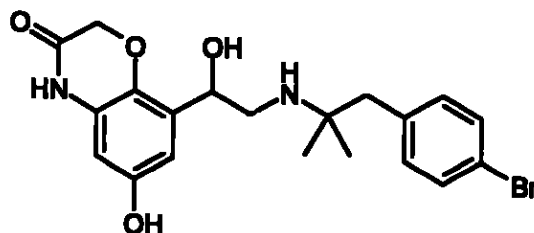


Una disolución de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 200 mg (1,09 mmol) de 2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 3 mL de etanol se mezcló con tamiz molecular y se agitó durante 90 minutos a 80°C. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 35 mg (0,91 mmol) de borohidruro de sodio y se dejó agitar durante 1 hora. A continuación, se combinó la mezcla de reacción con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se liberaron del disolvente y el residuo se cromatografió (eluyente: hexano/acetato de etilo/metanol), pudiendo obtenerse 305 mg

de etanolamina. Ésta se disolvió en 3 mL de diclorometano y se enfrió bajo una atmósfera de argón hasta -78°C . Se añadieron gota a gota 3 mL de una disolución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se dejó agitar durante una hora a -78°C y 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron gota a gota a -78°C 3 mL de disolución concentrada de amoníaco y se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla de reacción se combinó con disolución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se cromatografió para la posterior purificación (gel de sílica; eluyente: diclorometano/metanol + 1% amoníaco). Sólido de color beis: 93 mg (26%); espectrometría de masas: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 391$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

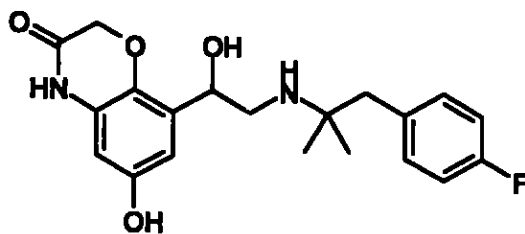
Ejemplo 18: 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



La preparación de etanolamina y la desbencilación se realizaron de la forma descrita para el Ejemplo 17 a partir de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 250 mg (1,09 mmol) de 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido de color beis. Rendimiento: 54 mg (14%); espectrometría de masas: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 435, 437$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 19: 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Se disolvieron 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 183 mg (1,09 mmol) de 2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 3 mL de etanol. Se añadió tamiz molecular y se calentó durante 30 minutos hasta 80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 35 mg (0,91 mmol) de borohidruro de sodio. Se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se añadió disolución de hidrógeno-carbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se cromatografió (eluyente: hexano/acetato de etilo/metanol). La etanolamina (223 mg) obtenida de esta manera se disolvió para la separación del grupo protector bencilo en metanol y se hidrogenó con 150 mg de hidróxido de paladio como catalizador a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separó por medio de filtración a través de Celite®, el filtrado se liberó del disolvente y el residuo se cromatografió (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol). Sólido de color beis. Rendimiento: 76 mg (22%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 375$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización se pueden obtener por separación del racemato en analogía a métodos usuales conocidos en el estado de la técnica.

Por analogía a los ejemplos de síntesis precedentemente descritos también se pueden obtener los siguientes compuestos de la fórmula 1 según la invención:

Ejemplo 20: 8-[2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 21: 8-[2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 22: 8-[2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 23: 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 24: 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 25: 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 26: 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 27: 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 28: 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 29: 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 30: 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 31: 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 32: 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 33: 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

Formas de aplicación adecuadas para la aplicación de los compuestos de fórmula 1 son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, disoluciones, polvos, etc. La proporción del o los compuestos farmacéuticamente eficaces debería estar,

72

respectivamente, en el intervalo de 0,05 hasta 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición total. Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcladura de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De la misma manera, también la envuelta de la gragea puede estar compuesta por varias capas para lograr un efecto de depósito, pudiendo utilizarse los coadyuvantes anteriormente mencionados para los comprimidos. Zumos de los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p. ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las disoluciones se emplean de manera usual, por ejemplo, con adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético, eventualmente empleando emulsionantes y /o dispersantes, pudiendo utilizar eventualmente, por ejemplo al emplear agua como diluyente, disolventes orgánicos como solubilizantes o auxiliares de disolución, y se envasan en frascos para inyección o ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas con contenido en una o varias sustancias activas o bien combinaciones de sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, y envasándolas en cápsulas de gelatina. Los supositorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o

48

polietilenglicol o sus derivados. Como coadyuvantes pueden mencionarse, a modo de ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, 5 etanol o glicerina), excipientes tales como, por ejemplo, harinas minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, greda), harinas minerales sintéticas (por ejemplo ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido 10 esteárico y laurilsulfato de sodio).

En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden 15 utilizarse conjuntamente agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para la formación de los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden mezclarse, aparte de con los coadyuvantes antes mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

En el caso de la aplicación según la invención de los compuestos de fórmula 1 20 para la terapia de asma, se utilizan de manera especialmente preferida las formas de administración o formulaciones farmacéuticas que pueden aplicarse por inhalación. Como formas de administración por inhalación entran en consideración polvos para inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propelentes o soluciones para inhalación exentas de gases propelentes. En el marco de la presente invención, en la 25 expresión disoluciones para inhalación sin gas propelente están comprendidos también concentrados o disoluciones para inhalación estériles, listas para usar. Las formas de administración que pueden utilizarse en el marco de la presente invención se describen detalladamente en la siguiente parte de la descripción.

Los polvos para inhalación que pueden utilizarse según la invención pueden 30 contener 1 bien solo o bien en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, adecuados. Si los principios activos 1 están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos pueden aplicarse para la preparación de estos polvos para inhalación según la invención: 35 monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por

ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. En especial se utilizan mono- o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida, utilizándose de manera sumamente preferida la lactosa monohidrato como

5 coadyuvante.

Los coadyuvantes presentan, en el marco de los polvos para inhalación según la invención, un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , con preferencia entre 10 y 150 μm , con preferencia especial entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer

10 conveniente mezclar con los coadyuvantes arriba mencionados fracciones más finas de coadyuvantes con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm . Los últimos coadyuvantes más finos mencionados también se seleccionan del grupo precedentemente citado de coadyuvantes aplicables. Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación según la invención se añade principio activo 1 micronizado, preferiblemente con un

15 tamaño de partícula medio de 0,5 hasta 10 μm , de manera especialmente preferida de 1 hasta 5 μm , a la mezcla de coadyuvantes. Del estado de la técnica se conocen procedimientos para la preparación de los polvos para inhalación según la invención por molienda y micronización, así como por posterior mezcladura de los componentes.

Los polvos para inhalación según la invención se pueden aplicar por medio de

20 inhaladores conocidos del estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación que contienen gases propelentes según la invención pueden contener 1 disuelto en el gas propelente o en forma dispersa. En este caso, 1 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración combinada, en donde 1 pueden estar ambos disueltos, ambos en

25 dispersión o sólo un componente disuelto y el otro en dispersión.

A partir del estado de la técnica se conocen los gases propelentes que pueden utilizarse para la fabricación de los aerosoles de inhalación. Gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo formado por hidrocarburos tal como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados del metano,

30 etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes precedentemente mencionados pueden ser utilizados en ese caso solos o en mezclas de ellos. Gases propelentes especialmente preferidos son los derivados de alcano halogenados seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles para inhalación que contienen gases propelentes también

35 contienen otros componentes tales como codisolventes, estabilizadores, agentes

tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes, así como agentes para ajustar el valor de pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente precedentemente mencionados pueden aplicarse por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDI = metered dose inhalers, 'inhaladores de dosis medidas').

La aplicación del principio activo 1 según la invención también puede estar en forma de disoluciones para inhalación y suspensiones para inhalación sin gas propelente. Para esto se consideran como disolventes disoluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol con respecto a agua no está limitada, sin embargo el límite máximo es preferiblemente de hasta el 70 por ciento en volumen, especialmente de hasta el 60 por ciento en volumen y de manera especialmente preferida de hasta el 30 por ciento en volumen. Los demás porcentajes en volumen son completados por agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan con ácidos adecuados a un valor de pH desde 2 hasta 7, preferiblemente desde 2 hasta 5. Para ajustar este valor de pH pueden usarse ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden utilizar los ácidos que ya con uno de los principios activos formen una sal por adición de ácidos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

Dado el caso, en estas formulaciones puede renunciarse a la adición de ácido etilendinitrilotetracético (EDTA) o de una de las sales conocidas del mismo, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos. Otras formas de realización contienen este o estos compuestos. En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido respecto de edetato sódico está por debajo de 100 mg/100 ml, con preferencia por debajo de 50 mg/100 ml, con preferencia especial por debajo de 20 mg/100 ml. En

general, se prefieren aquellas disoluciones para inhalación en las que el contenido en edetato sódico varíe entre 0 y 10 mg/100 ml.

Pueden añadirse codisolventes y/u otros coadyuvantes a las disoluciones para inhalación sin gases propelentes. Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos
5 hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en especial alcohol isopropílico, glicoles - en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los
10 principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes
15 tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales
20 farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, como agentes isotónicos.

Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que aparecen en el
25 organismo humano.

Se pueden emplear conservantes para proteger a la formulación de una contaminación con gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos, tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida del estado
30 de la técnica. Los conservantes mencionados precedentemente están contenidos, con preferencia, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con preferencia especial entre 5 y 20 mg/100 ml.

Formulaciones preferidas tan solo contienen, además del disolvente agua y el principio activo 1, cloruro de benzalconio y edetato sódico.

35 En otra forma de realización preferida se prescinde de edetato sódico.

La dosificación de los compuestos según la invención es, por naturaleza, fuertemente dependiente del tipo de aplicación y de la enfermedad a tratar. En el caso de la aplicación por inhalación, los compuestos de fórmula 1 ya destacan por una alta eficacia a dosis en el intervalo de μg . Los compuestos de fórmula 1 también pueden utilizarse de manera útil por encima del intervalo de μg . Entonces, la dosificación también puede estar, por ejemplo, en el intervalo de gramos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas, caracterizadas por un contenido de un compuesto de fórmula 1 como tal, de manera especialmente preferida las formulaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas que pueden administrarse por inhalación.

Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

15

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	principio activo 1	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
20	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

25

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz 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 prensa para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

30

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	principio activo 1	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
35	celulosa microcristalina	35 mg

polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetil-almidón de sodio	23 mg
estearato de magnesio	2 mg

5

400 mg

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado, el cual se
10 seca y se tamiza. Para ello se agrega el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se mezcla y se comprime la mezcla para formar comprimidos de un tamaño apropiado.

15 C) Solución para ampollas

principio activo 1	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

20 El principio activo se disuelve al propio pH o eventualmente a pH 5,5 a 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como agente de isotonicidad. La disolución obtenida se filtra en condiciones apirógenas y el filtrado se envasa en condiciones
asépticas en ampollas, las cuales se esterilizan a continuación y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

25

D) Aerosol de dosificación

principio activo 1	0,005
trioleato de sorbitano	0,1
Monofluorotriclorometano y TG134a : TG227 2:1	hasta 100

30

La suspensión se envasa en un recipiente de aerosol usual con válvula dosificadora. Por cada disparo se liberan preferentemente 50 µl de suspensión. El
35 principio activo puede dispararse, si se desean, en mayores dosis (por ejemplo, 0,02% en peso).

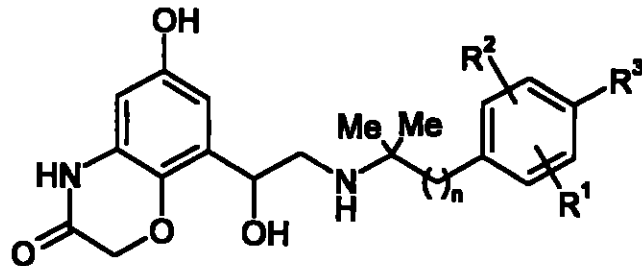
E) Disoluciones (en mg/100 ml)

5	principio activo <u>1</u>	333,3 mg
	cloruro de benzalconio	10,0 mg
	EDTA	50,0 mg
	HCl (1n)	hasta pH 3,4

Esta disolución puede prepararse de una forma habitual.

10	F) <u>Polvo para inhalación</u>	
	principio activo <u>1</u>	12 µg
	Lactosa monohidrato	hasta 25 mg

15 La preparación del polvo inhalable se realiza de una forma usual, por
mezcladura de cada uno de los componentes.

Reivindicaciones**1. Uso de compuestos de la fórmula general 1****1**

en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

10 R³ alquilo C₁-C₄, OH, halógeno, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH,
-O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo consistente en enfermedades pulmonares obstructivas de diversa génesis, enfisema pulmonar de diversa génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diversa génesis, broncoectasis, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria en adultos) y todas las formas del edema pulmonar.

20 2) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;

R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

25 R³ alquilo C₁-C₄, OH, flúor, cloro, bromo, -O-alquilo C₁-C₄,
-O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

3) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;

R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

5 R¹ hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R³ alquilo C₁-C₄, OH, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH u
-O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

10

4) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo;

15 R² hidrógeno, metilo o etilo;

R³ metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH,
-O-CH₂-COOmetilo u -O-CH₂-COOetilo,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

20

5) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde significan

R³ metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo u
-O-CH₂-COOetilo,

25 y R¹, R² y n pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 8 a 11.

6) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;

30 R¹ halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R² halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;

R³ halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄.

7) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 6, en donde significan

35

n 1;
R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;
R² flúor, cloro, metilo o metoxi;
R³ flúor, cloro, metilo o metoxi.

5

8) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;
R¹ hidrógeno;
10 R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;
R³ metilo, etilo, iso-propilo, terc.-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOmetilo,
15 -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOetilo.

9) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 8, en donde significan

n 1;
20 R¹ hidrógeno;
R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;
R³ OH, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi u -O-CH₂-COOH.

10) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;
R¹ y R² hidrógeno;
R³ metilo, etilo, iso-propilo, terc.-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH,
30 -O-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOetilo.

11) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 10, en donde significan

35

n 1;
R¹ y R² hidrógeno;
R³ OH, flúor, cloro, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, con preferencia OH, flúor, cloro, etoxi o metoxi.

5

12) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

n 1;
R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
10 R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
R³ hidrógeno.

13) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 12, en donde significan

15 n 1;
R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;
R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;
R³ hidrógeno.

20 14) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas, que se seleccionan del grupo formado por asma bronquial, asma pediátrico, asma agudo, ataque de asma agudo y bronquitis crónica, prefiriéndose especialmente según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el
25 tratamiento de asma bronquial.

15) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en una
30 falta de inhibidor de la α 1-proteinasa.

16) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, que se seleccionan del grupo formado por alveolitis alérgica,
35 enfermedades pulmonares restrictivas producidas por noxas laborales tales como

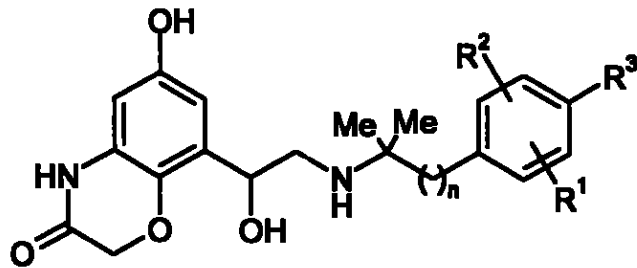
amiantosis, o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares tales como, por ejemplo, linfangitis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

- 5 17) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que se seleccionan del grupo formado por neumonías infecciosas condicionadas tales como, por ejemplo, debidas a una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis debida a diferentes génesis tal como, por ejemplo, aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, 10 fibrosis o neumonitis inducidas por radiación, colagenosis tales como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerosis o sarcoidosis sistémica, granulomatosis, como por ejemplo enfermedad de Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
- 15 18) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística o mucoviscidosis, bronquiectasis o SDRA (síndrome de dificultad respiratoria en adultos).
- 20 19) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como, por ejemplo, bronquitis en virtud de una infección bacteriana o vírica, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.
- 25 20) Uso de compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos tras la aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

Resumen

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general 1

5



1

en donde los radicales R¹, R² y R³ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

10

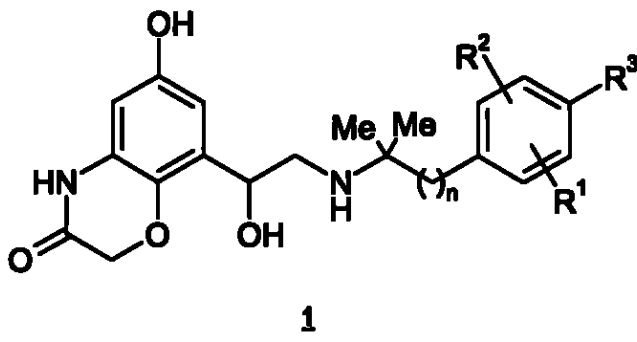
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/538 A61P11/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/045618 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; BOUYSSOU, THIERRY; BUETTNER) 3 June 2004 (2004-06-03) page 2, line 11-25; page 40, line 31 - page 41, line 3	1-20
X	WO 01/83462 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; SCHROMM, KURT; WALLAND, ALEXANDER; BOZ) 8 November 2001 (2001-11-08) claim 1 und 2; example 2 und 4; page 10, line 9-15	1-20
X	WO 03/000241 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; MEADE, CHRISTOPHER, JOHN, MONTAGUE; PI) 3 January 2003 (2003-01-03) claim 7 to page 28, line 12-15; page 1, line 1-28	1-20
☐ 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2005		Date of mailing of the international search report 03/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentian 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Borst, M

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004045618	A	03-06-2004	DE	10253282 A1	27-05-2004
			AU	2003285326 A1	15-06-2004
			WO	2004045618 A2	03-06-2004
			US	2004147513 A1	29-07-2004
WO 0183462	A	08-11-2001	DE	10051318 A1	27-06-2002
			AU	5629301 A	12-11-2001
			BG	107120 A	30-05-2003
			BR	0110331 A	07-01-2003
			CA	2405745 A1	08-11-2001
			CN	1426401 A	25-06-2003
			CZ	20023537 A3	12-02-2003
			EE	200200602 A	15-04-2004
			WO	0183462 A1	08-11-2001
			EP	1305300 A1	02-05-2003
			HR	20020845 A2	31-10-2003
			HU	0300832 A2	28-08-2003
			JP	2003533448 T	11-11-2003
			MX	PA02010179 A	25-04-2003
			NO	20025133 A	25-10-2002
			NZ	522677 A	29-10-2004
			PL	362868 A1	02-11-2004
			SK	15382002 A3	04-03-2003
			US	2005137242 A1	23-06-2005
			US	2002022625 A1	21-02-2002
			ZA	200208658 A	14-10-2003
WO 03000241	A	03-01-2003	DE	10130371 A1	02-01-2003
			CA	2455167 A1	03-01-2003
			WO	03000241 A2	03-01-2003
			EP	1408967 A2	21-04-2004
			JP	2005502608 T	27-01-2005
			MX	PA03011515 A	18-03-2004
			US	2003018019 A1	23-01-2003

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06 106 507 (22) Fecha de solicitud: 20/10/2006 (30) Prioridad (31) 102004019538.0 (32) 22/04/04 (33) DE	(51) Int Cl: A61K 31/538 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INTERNATIONAL GMBH INGELHEIM (72) Inventor(es) THIERRY BOUYSSOU Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22/11/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18/04/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/004075	(87) Publicación Internacional Fecha: 03/11/2005 N° publicación: WO 2005/102350 A1
(54) Título: BENZOXAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VIAS RESPIRATORIAS	

Reivindicación(es):

1. Uso de compuestos de la fórmula general 1



en la que significan

- n 1;
- R¹ hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
- R² hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ u -O-alquilo C₁-C₄;
- R³ alquilo C₁-C₄, OH, halógeno, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo-C₁-C₄,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo consistente en enfermedades pulmonares obstructivas de diversa génesis, enfisema pulmonar de diversa génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diversa génesis, broncoectasis, SDRA (síndrome de dificultad

respiratoria en adultos) y todas las formas del edema pulmonar.

2) Uso de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde significan

- n 1;
- R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;
- R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;
- R³ alquilo C₁-C₄, OH, flúor, cloro, bromo, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄-COOH, -O-alquilen C₁-C₄-CO-O-alquilo C₁-C₄,

con la condición de que cuando R¹ y R² signifiquen en cada caso orto-metilo, R³ no puede ser al mismo tiempo OH.

		Expediente No	No de unidades	No de Folio
It	n			
	()			✓
	R	TA		
	P	DICO		
		METES		
		DE MANILA		
	S)	E BLAI CO TAMAÑO CARTA X	1.	✓
	S)	E BLAI CO TAMAÑO OFICIO		
	O)			
C	ervia.	ss:	Arte Final.	

115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106507- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 17:40:16 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr. 11 PATENTESYII
Ex: 378 FASENACIONALJ
Act: 411 PRESENTACION Folios: 116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 77,856
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739443	09/10/2006	54,005,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. Edo 09255-841-052-J

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

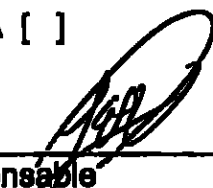
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Oct. 20/06.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	6 106509
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004073
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1485

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:

1. 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 Unica No.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 02 FEB. 2007
lerazo