



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

8

DELEGATURA DE PROPIEDA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-183058- -00010-0000

Fecha: 2015-05-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6-7

SOLICITUD DIVISION
DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-101543- -00000-0000

Fecha: 2015-05-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6-7

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

TITULO: DIMALEATO DE 9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-
QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA, SU USO
COMO MEDICAMENTO Y SU PREPARACION

EXPEDIENTE No. 13-183.058

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 52216. Ingelheim Am Rhein. Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 04 de mayo de 2015

P2013/000126A



No. 13-183058-00010-0000

Fecha: 2015-05-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8 - 7
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-101543-00000-0000

Fecha: 2015-05-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8 - 7

DIRECCIÓN
CONVERSIÓN, D

1. Identificación del Trámite

☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐

Persona Natural

☒

Persona Jurídica

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

Documento de identificación

☐

C.C.

☐

C.E.

☒

NIT

☐

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 52216 Ingelheim Am Rhein	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

Apellidos y Nombre

79.782.747 Bta

Documento de identificación

74.295

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@moore.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

13-183.058

No. de divisionales

FUSION

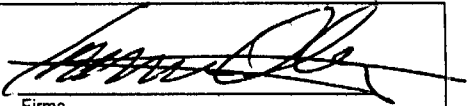
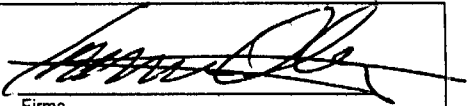
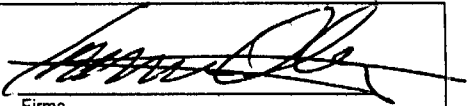
Expediente No.

Expediente No.

2

5. Comprobante de Pago No	Fecha
---------------------------	-------

6. Anexos										
<table><tr><td>X</td><td>Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación</td></tr><tr><td>X</td><td>Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación</td></tr><tr><td>X</td><td>Número de documento que ordena la comisión o fusión o división</td></tr><tr><td></td><td>Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud</td></tr><tr><td>X</td><td>Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético</td></tr></table>	X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación	X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación	X	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división		Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud	X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético
X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación									
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación									
X	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división									
	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud									
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético									

7. Firma								
<table><tr><td>CARLOS R. OLARTE</td><td></td></tr><tr><td>Nombre y apellidos</td><td>Firma</td></tr><tr><td>79.782.747</td><td>74.295</td></tr><tr><td>C.C.</td><td>Tarjeta Profesional</td></tr></table>	CARLOS R. OLARTE		Nombre y apellidos	Firma	79.782.747	74.295	C.C.	Tarjeta Profesional
CARLOS R. OLARTE								
Nombre y apellidos	Firma							
79.782.747	74.295							
C.C.	Tarjeta Profesional							

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000126A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

Dirección: Binger Strasse 173, 52216
Ingelheim Am Rhein (DE)

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemana

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/051298

Fecha

Enero 27, 2012

Publicación Internacional No. WO2012/104206 A1

Fecha

Agosto 9, 2012

6

Título (54) DIMALEATO DE 9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA, SU USO COMO MEDICAMENTO Y SU PREPARACIÓN

Clasificación Internacional (51) C07D 239/70, C07D 403/12, A61K31/517, A61P 11/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Febrero 1, 2011

(31) Número de Solicitud

11152895.6

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

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. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/050830

Markus OSTERMEIER

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Waldemar PFRENGLE

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Guenther HUCHLER

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Peter SIEGER

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>6</u>
---	--------------------	-----------------

Dependencia Jerárquica: Del. Propiedad Industrial		Código: 2000
Dependencia Productora: Dir. Nuevas Creaciones		Código: 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA		
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:
Expediente: <u>13-183058-10</u> <u>15-101543-0</u>	Solicitante / Quejoso / Demandante / otros.	
Prueba excluida: <u>cd</u>		
N°. de Pruebas excluidas: <u>1</u>		
Fecha de emisión de la Prueba:		
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO		
N°. de bloque:		Otras especificaciones:
N°. de rodante:		
N°. de estante:		
N°. de archivador:		
N°. de entrepaño:		
N°. de gaveta:		
N°. de caja:		
IMPORTANTE:		
- El material gráfico o especial que se encuentra dentro o anexo a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.		
Observaciones:		Unidad de Conservación
<u>El cd contiene:</u>		☐ Bolsa
<u>12 archivos en formato</u>		☐ Caja
<u>pde, procesados y</u>		☐ Libro
<u>Cargados al sistema.</u>		☐ Sobre
		☐ Tomo
		☐ Otro
		Soporte Documental
		☒ CD
		☐ Disquete
		☐ DVD
		☐ Folleto
		☐ Periódico
		☐ Plano
		☐ Publicación Periódica
		☐ USB
		☐ Otro

JF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0049911

Bogotá D.C., Mayo 04 de 2015 - 16:26:42

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	43126	20/04/2015	18.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	46467	24/04/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	46468	24/04/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	48943	29/04/2015	2.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-183058- -00010-0000

Fecha: 2015-05-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-101543- -00000-0000

Fecha: 2015-05-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 4 de 2015 - 16:26:43

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión	☒ División	☐ Fusión
☒ Patente de Invención		
☐ Patente de Modelo de Utilidad		

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural	☒ Persona Jurídica
--	--

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra

Documento de Identificación ☐ C.C. ☐ C.E. ☒ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 52216 Ingelheim Am Rhein	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐	Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico
--------------------------	---

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE	79.782.747 Bta	74.295
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@mourer.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite:

CONVERSION Expediente No. _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente No. 13-183.058 No. de divisionales _____	FUSION Expediente No. _____ Expediente No. _____
--	---	---

5. Comprobante de Pago No		Fecha			
---------------------------	--	-------	--	--	--

6. Anexos	
☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☒	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☐	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☒	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CARLOS R. OLARTE	
Nombre y apellidos	Firma
79.782.747	74.295
C.C.	Tarjeta Profesional



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL P2013/000126A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

Dirección: Binger Strasse 173, 52216
Ingelheim Am Rhein (DE)

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemana

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/051298 Fecha Enero 27, 2012

Publicación Internacional No. WO2012/104206 A1 Fecha Agosto 9, 2012

6

Título (54) DIMALEATO DE 9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA, SU USO COMO MEDICAMENTO Y SU PREPARACIÓN

Clasificación Internacional (51) C07D 239/70, C07D 403/12, A61K31/517 ,
A61P 11/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Febrero 1, 2011

(31) Número de Solicitud

11152895.6

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

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. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/050830

Markus OSTERMEIER

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Waldemar PFRENGLE

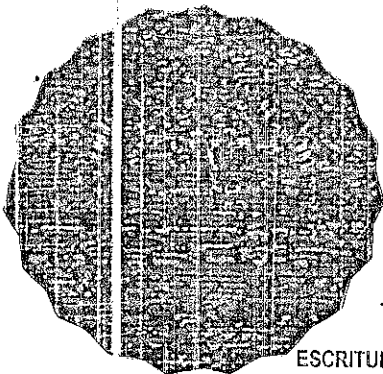
Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Guenther HUCHLER

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Peter SIEGER

Boheringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA, LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES:

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Handwritten mark, possibly a signature or date, within a rectangular box.

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSION, ALLANARSE A LA PRETENSION, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

ABOGADO QUE AUTORIZA.- UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. Nr.: 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

1
Estados Unidos 688 - Lima 11 - Perú - Tel.: (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 2 de 8

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro IVI N° 106

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido
del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada,
certifica que la presente traducción es fiel y
correcta del texto original en idioma Castellano.....
adjunto. Esta traducción no debe interpretarse
como reconocimiento de la autenticidad
del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....
a los...26...días del mes de...Julio...de...2010..

Mary Aníbal Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia F. Celia Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Consta por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTROGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa. ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Allura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

RECEIVED
NOV 19 1950

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

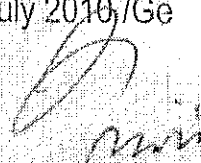
- Dr. Michael **Kompter**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **Hauke**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

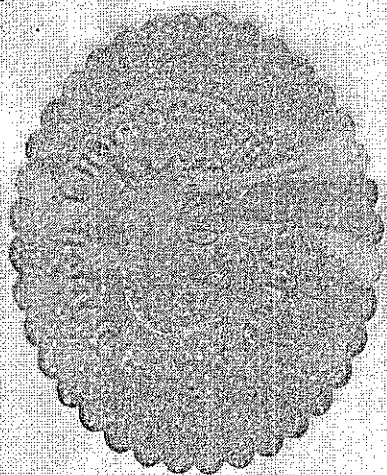
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 /Ge


Notary public



1. *State of the world and
the future of the world*

1910
1911

1910
1911

TESTIMONIO

AL DORSO: =====

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation:

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.07.10

Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

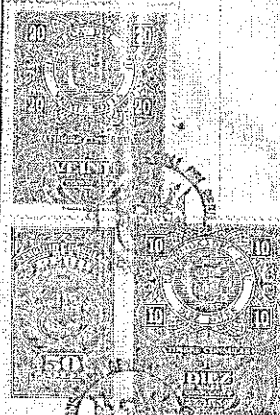
CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUZGADO REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363
Nº de Actuación: AA7A
Nº de Fianza: 22.4
Derechos percibidos: S/C: 80.000 €
E: 72.000 €

Frankfurt del Meno, 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco-Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR

Legalización Nº 0363/2010

Se legaliza la firma que acompaña del Sr.(a)

Alfredo Arecco-Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

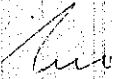
Maribel del Rosal Luyo Joylar
Maribel del Rosal Luyo Joylar
Departamento de Legalización
Dirección de Relaciones Consulares



LIMA, 23 JUL 2010

Esta cartilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor

DE NOT
a y sellos
en al (la)
P
Nº 1167
ma del N


Ramón Gortázar
Nº 1167

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. =====

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." =====

CONCLUSION: =====

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. =====

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. =====

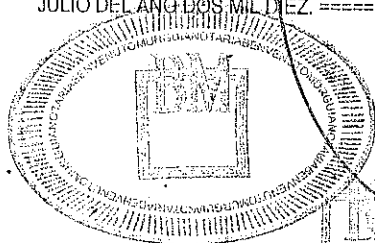
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====

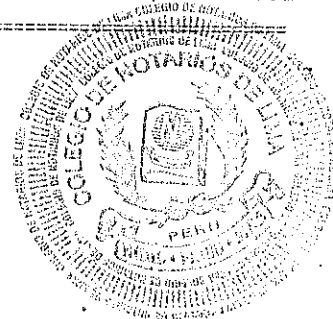
EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ. =====

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. =====

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LA LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

la autenticidad y sellos que anteceden en esta foja
en el (la) Notario(a) de Lima,

Benvenuto Murguía

Nº 116766

Fecha:

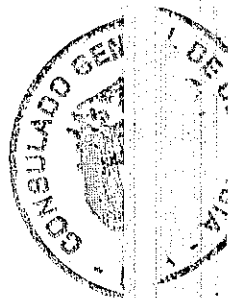
26 JUL 2010

Firma del Notario(a) más no el contenido

Av. Juan de Arona N° 546 - Urb. Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Teléfono: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Lina
Lina Gutiérrez Adriaenszén
FISCAL

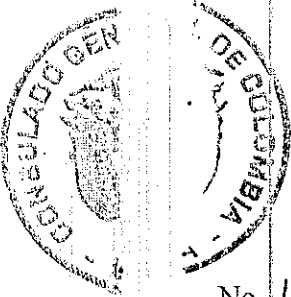
Este carilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización No. 01594197
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Ricardo A. Laverde
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

[Firma]
Julia Adela Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

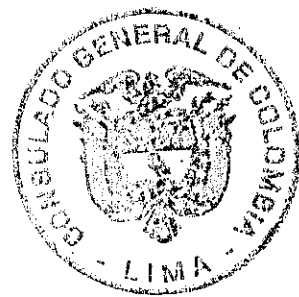
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

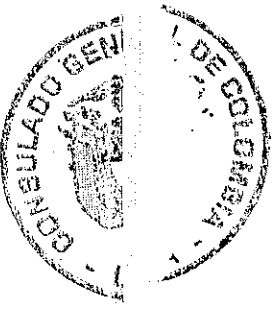
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Samir
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 11 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

344011

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

344011

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE

P01-2695PCT

5/7

PCT-ANTRAG

Ausdruck (Original in elektronischem Format)

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	In bezug auf diese internationale Anmeldung BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1(i) i)		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HUCHLER, Guenther
VIII-2-1(i) i)		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SIEGER, Peter
VIII-2-1(i) ii)		eine Vereinbarung zwischen BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH und BOEHRINGER INGELGHEIM PHARMA GMBH&CO.KG, datiert 01. Januar 2003 (01.01.2003) geändert
VIII-2-1(i) i)		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, OSTERMEIER, Markus
VIII-2-1(i) i)		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, PFRENGLE, Waldemar

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
9. August 2012 (09.08.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/104206 A1

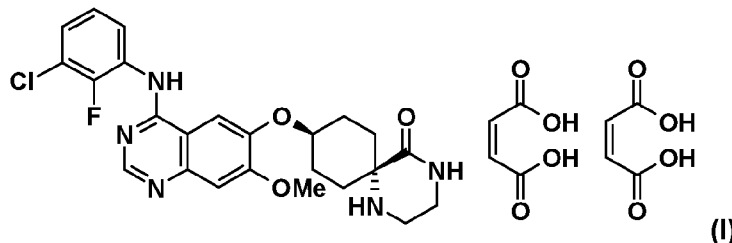
- (51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 239/70 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/051298
- (22) Internationales Anmeldedatum:
27. Januar 2012 (27.01.2012)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
11152895.6 1. Februar 2011 (01.02.2011) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **OSTERMEIER, Markus** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **PFRENGLE, Waldemar** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **HUCHLER, Guenther** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SIEGER, Peter** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

- (54) Title: 9-[4-(3-CHLOR-2-FLUOR-PHENYLAMINO)-7-METHOXY-QUINAZOLIN-6-YLOXY]-1,4-DIAZASPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONE DIMALEATE, USE THEREOF AS A DRUG, AND PRODUCTION THEREOF
- (54) Bezeichnung : 9-[4-(3-CHLOR-2-FLUOR-PHENYLAMINO)-7-METHOXY-CHINAZOLIN-6-YLOXY]-1,4-DIAZASPIRO[5.5]UNDECAN-5-ON DIMALEAT, DESSEN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL UND DESSEN HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I), which has valuable pharmacological properties, in particular an inhibiting effect on the signal transduction mediated by tyrosine kinases, to methods for stereoselectively producing said compounds, in particular pharmaceutical formulations suitable for inhalation, and to the use thereof to treat illnesses, in particular tumor diseases, benign prostatic hyperplasia, and diseases of the lungs and respiratory tracts.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I), welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, Verfahren zur stereoselektiven Herstellung dieser Verbindungen, insbesondere für die Inhalation geeignete pharmazeutische Formulierungen und deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, der benignen Prostatahyperplasie sowie von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege.



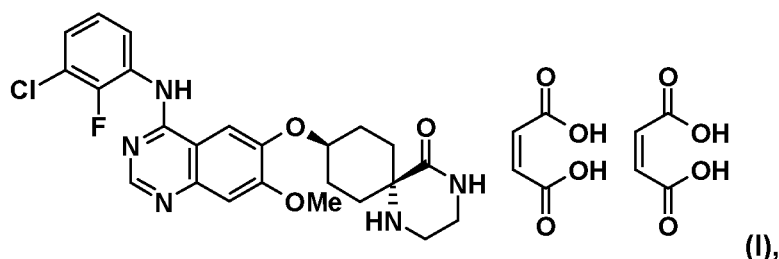
Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on dimaleat, dessen Verwendung als Arzneimittel und dessen Herstellung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I),



10

welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, Verfahren zur stereoselektiven Herstellung dieser Verbindung, insbesondere für die Inhalation geeignete pharmazeutische Formulierungen und deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, der benignen Prostatahyperplasie sowie von

15

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Chinazolinderivate sind aus dem Stand der Technik als Wirkstoffe beispielsweise zur Behandlung von Tumorerkrankungen als auch von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege bekannt. Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten werden in WO03082290 und WO07068552 beschrieben. WO2009098061 offenbart die Base (Verbindung (II)) des erfindungsgemäßen Dimaleatsalzes (Verbindung (I)).

25

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Salz des 9-[4-(3-Chlor-2-fluor-phenylamino)-7-methoxy-chinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-on bereitzustellen, welches aufgrund seiner pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosin-Kinase Hemmer zur Anwendung auf therapeutischem Gebiet, d.h. zur Behandlung von

pathophysiologischen Prozessen, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden, geeignet ist.

Die in der vorliegenden Erfindung bereitgestellte Verbindung soll den Anforderungen an die physikalische und chemische Stabilität und an weitere Eigenschaften, wie beispielsweise kristalline Stabilität, Abwesenheit von Polymorphie und geringe Hygroskopie, insbesondere hinsichtlich Abwesenheit von Polymorphie, an einen Arzneimittelwirkstoff genügen.

Desweiteren ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein stereoselektives Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung bereitzustellen.

10

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Tabelle 1: Röntgenreflexe bis $30^\circ 2\theta$ inklusive Intensitäten (normalisiert) der Verbindung (I)

15

Abbildung 1: Röntgenpulverdiagramm der Verbindung (I)

Abbildung 2: DSC/TG-Diagramm der Verbindung (I)

Abbildung 3: Sorptionsisothermen der Verbindung (I): a.) kinetischer Plot, b.) isothermer Plot

20

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung löst die vorstehend genannten Aufgaben durch Bereitstellung der, insbesondere für die orale Applikation geeigneten, Verbindung der Formel (I), welche hoch kristallin ist, eine geringe Hygroskopie und eine geringe Polymorphie aufweist, deren pharmazeutische Formulierung und das im Folgenden beschriebene Syntheseverfahren.

Unter kristalliner Stabilität im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist zu verstehen, dass Röntgenpulverdiagramme der Verbindung der Formel (I) scharfe Reflexe mit hoher Intensität bis in den oberen 2θ -Bereich, vorzugsweise bis zu $20 - 40^\circ 2\theta$, aufweist.

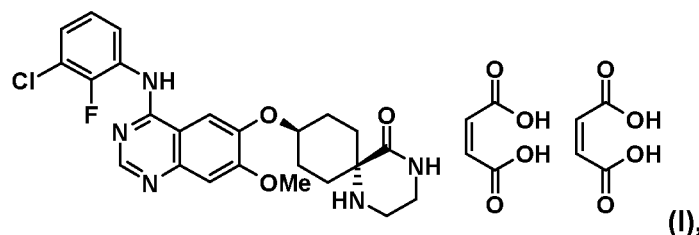
30

Unter geringer Hygroskopie im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist zu verstehen dass in Sorptionsexperimenten der Verbindung der Formel (I) eine Wasseraufnahme von kleiner als 1 % im untersuchten Luftfeuchtebereich von 10 – 90 % beobachtet wird.

Unter geringer Polymorphie im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist zu verstehen, dass nach Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln der Verbindung der Formel (I) maximal 5 andere Kristallmodifikationen, vorzugsweise maximal 3 andere Kristallmodifikationen, insbesondere bevorzugt keine anderen Kristallmodifikationen, erhalten werden.

5

Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I)



10

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Bevorzugt ist eine kristalline Verbindung der Formel (I), wobei Reflexe im Röntgenpulverdiagramm mit d_{hkl} -Werten von 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 und 3.61 Å auftreten.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist oben genannte Verbindung zur Verwendung als Arzneimittel, vorzugsweise zur Behandlung von entzündlichen oder allergischen Erkrankungen der Atemwege, insbesondere bevorzugt zur Behandlung von chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) oder/und chronischer Bronchitis.

20

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung handelt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus akuter Bronchitis, Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion oder Pilzen oder Helminthen, allergischer Bronchitis, toxischer Bronchitis, Asthma (intrinsisch oder allergisch), pädiatrischem Asthma, Bronchiektasien, allergischer Alveolitis, allergischer oder nicht-allergischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, zystischer Fibrose oder Mukoviszidose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Husten, Lungenemphysem, interstitieller Lungenerkrankungen, Alveolitis, hyperreaktiver Atemwege, Nasenpolypen, Lungenödem, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese wie Strahlen-induziert oder durch Aspiration oder infektiöse, Kollagenosen wie Lupus eryth, systemische Sklerodermie, Sarkoidose und M.

30

Boeck, sowie zur Behandlungen von Exazerbationen bei Asthma und COPD, die viral,

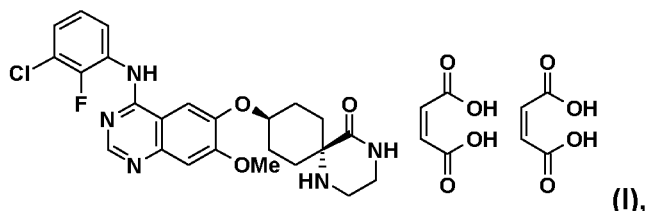
bakteriell oder durch andere Ursachen ausgelöst wurden, zur Behandlung von viralen oder bakteriellen Infektionen der Atemwege oder Lunge.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I), wobei es sich um entzündliche oder allergische Krankheitszustände handelt, bei denen Autoimmun-

5 Reaktionen beteiligt sind.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I), wobei es sich um eine Erkrankung in Form von benignen oder malignen Tumoren handelt.

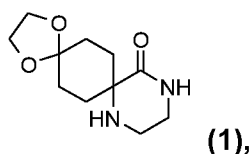
10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung der Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate:



wobei das Verfahren die Reaktionsschritte (A) bis (M) umfasst, worin

15

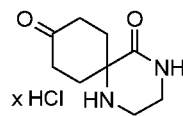
(A) die Umsetzung von 1,4-cyclohexandion-mono-ethylenketal zu einer Verbindung der Formel (1)



20

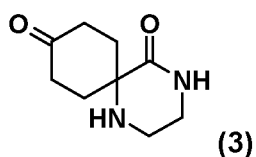
(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (1) zu der Verbindung der Formel (2)

25



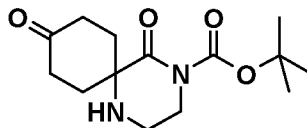
(2),

- 5 (C) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (2) zu der Verbindung der Formel (3)



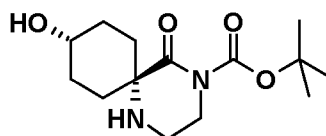
(3)

- 10 (D) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (3) mit einem Schutzgruppenreagenz zu der Verbindung der Formel (4)



(4),

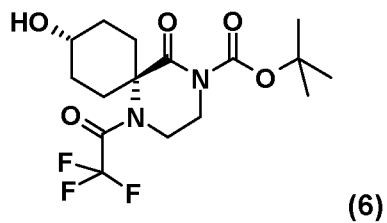
- 15 (E) die Reduktion einer Verbindung der Formel (4) zu der Verbindung der Formel (5)



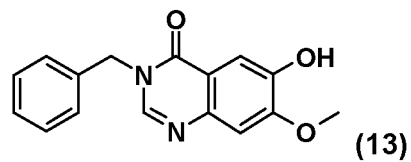
(5)

- 20 (F) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (5) zu einer Verbindung der Formel (6)

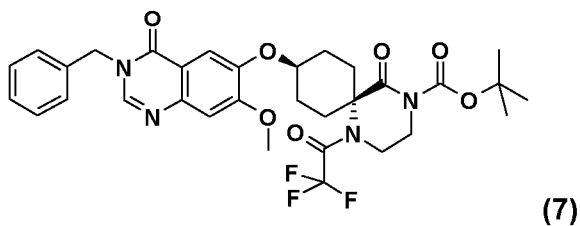
25



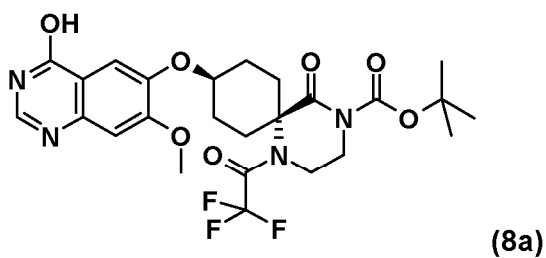
5 (G) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (6) mit einer Verbindung der Formel (13) zu einer Verbindung der Formel (7)



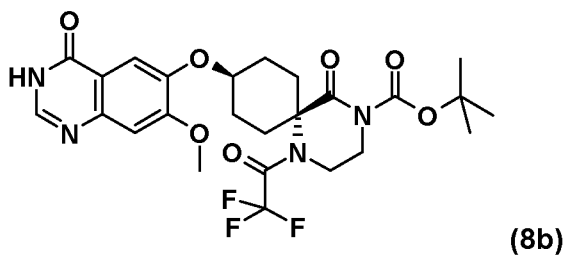
10



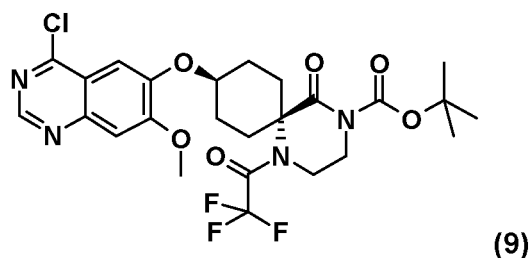
(H) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (7) zu einer Verbindung der Formel (8a) oder ihrer tautomeren Form (8b),



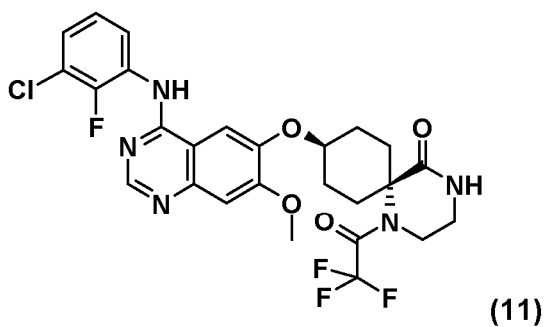
15

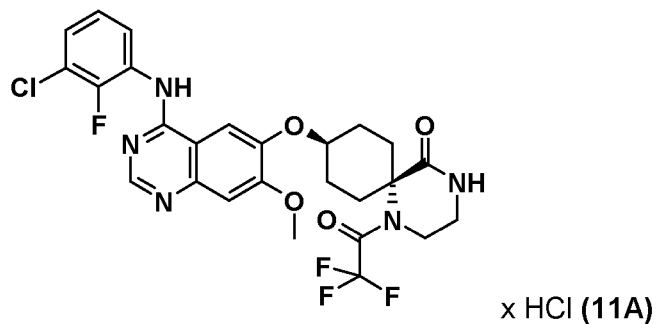


- 5 (I) die Chlorierung der Verbindung der Formel (8a) oder (8b) zu einer Verbindung der Formel (9)



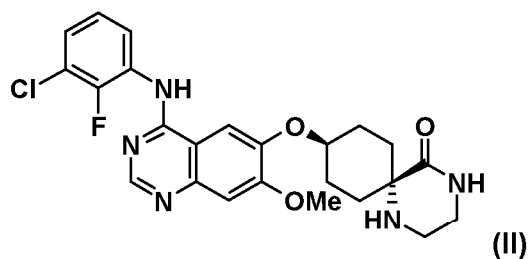
- 10 (J) + (K) die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit 3-Chlor-2-fluoranilin und Abspaltung einer Schutzgruppe zu einer Verbindung der Formel (11) oder (11A)





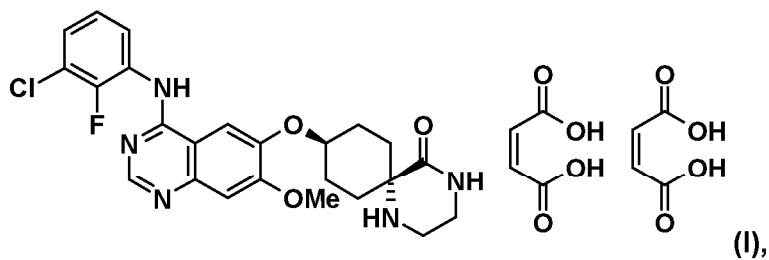
(L) Abspaltung einer weiteren Schutzgruppe zu der Verbindung der Formel (II)

5



(M) Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit Maleinsäure zu einer Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate,

10



15

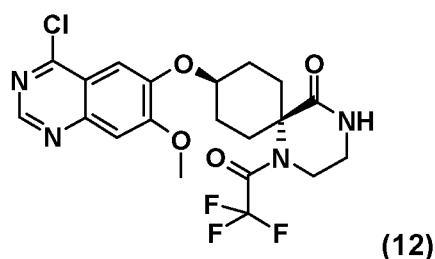
bedeutet,

wobei die Verfahrensschritte (A) bis (M) in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung der Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate, umfassend die Verfahrensschritte (A) bis (M),

wobei die Verfahrensschritte (J+K) durch die Schritte (N+O) ersetzt werden, worin

- 5 (N+O) die Abspaltung einer Schutzgruppe der Verbindung der Formel (9) unter Bildung der Verbindung der Formel (12) und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-fluoranilin zur Verbindung der Formel (11) oder (11A)



10

bedeutet.

- Bevorzugt ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wobei das Verfahren aus den Verfahrensschritten (I), (J), (K), (L), und (M) oder
 15 aus den Verfahrensschritten (I),(N), (O), (L) und (M) besteht, wobei die Verfahrensschritte (I) bis (M) jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

- Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren aus den Verfahrensschritten (I), (J), (K) und (L), oder aus den Verfahrensschritten (I),(N), (O) und (L) besteht, wobei die Verfahrensschritte (I) bis (L) jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

- Insbesondere bevorzugt ist Verfahrensschritt (G).

- 25 Weiterhin insbesondere bevorzugt ist Verfahrensschritt (I).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (6), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel (7), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel **(8)**, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel **(9)**, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Intermediat der Formel **(11)** oder **(11A)**, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, Solvate oder Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung der Formel **(I)**. Bevorzugt ist eine oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung der Formel **(I)**.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel **(I)** gemäß Anspruch 1 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor Antagonisten, LTB4-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren von MAP

15 Kinasen, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten, und Substanzen gegen Husten oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

- 20 In Verfahrensschritten A, C bis L und N können alternative Reagenzien ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den im folgenden gelisteten Reagenzien eingesetzt werden:
In Verfahrensschritt

- A: in Ergänzung zu Ethylendiamin und Chloroform :
vorzugsweise Benzyltriethylammoniumchlorid /NaOH, Tetrabutylammoniumchlorid/
25 KOH, Benzyltriethylammoniumchlorid /KOH, Tetrabutylammoniumchlorid/ NaOH, insbesondere bevorzugt Benzyltriethylammoniumchlorid/ NaOH;
- C: vorzugsweise Alkoholatbasen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NaO^tBu, KO^tBu und NaOEt , Carbonatbasen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cs₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃ und Na₂CO₃, insbesondere bevorzugt Natriummethylat;
- 30 D: in Ergänzung zu Di-tert-butylidicarbonat und DMAP (4-(Dimethylamino)-pyridin): vorzugsweise K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₂CO₃ und Na₂CO₃, insbesondere bevorzugt K₂CO₃;
- E: vorzugsweise NaBH₄ und LiBH₄, insbesondere bevorzugt NaBH₄;
- F: in Ergänzung zu Trifluoressigsäureanhydrid:

- als Base vorzugsweise Triethylamin, Hünigbase, N-Methylmorpholin und N,N-Diethylanilin, insbesondere bevorzugt Triethylamin;
- G: in Ergänzung zu 3-Benzyl-6-hydroxy-7-methoxy-3H-quinazolin-4-one: vorzugsweise Triphenylphosphin/ Azodicarbonsäure-diisopropylester,
- 5 Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester, Tributylphosphin/ 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin, insbesondere bevorzugt Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diisopropylester;
- H: Katalysatoren, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pd/C und Pd(OH)₂, insbesondere bevorzugt Pd/C;
- 10 I: vorzugsweise N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination), Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphan, Dichlortriphenylphosphoran und P,P-Dichlorphenylphosphinoxid, insbesondere bevorzugt N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination);
- 15 J+K: in Ergänzung zu 3-Chlor-2-fluoranilin: vorzugsweise HCl, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und HBr, insbesondere bevorzugt HCl;
- L: vorzugsweise Ethanolamin, Ammoniak und Ba(OH)₂, insbesondere bevorzugt Ethanolamin;
- 20 I+N: vorzugsweise N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination), HCl, Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Tetrachlorkohlenstoff/Triphenylphosphan, Dichlortriphenylphosphoran, P,P-Dichlorphenylphosphinoxid, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und HBr, insbesondere bevorzugt N-Chlorsuccinimid/Triphenylphosphan (in Kombination) und HCl.
- 25

Der Einsatz folgender Lösungsmittel ausgewählt aus der jeweils aufgeführten Gruppe wird in den oben beschriebenen Verfahrensschritten bevorzugt:

In Verfahrensschritt

- 30 A: CH₂Cl₂, CHCl₃, THF (Tetrahydrofuran) und Dioxan;
 B: HOAc, Dioxan, H₂O und wässrige Lösungen folgender Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus EtOH, THF, iPrOH, MeOH, NMP (N-Methyl-2-pyrrolidon) und DMF (Dimethylformamid);
 C: ACN (CH₃CN), EtOH, MeOH, iPrOH, H₂O, THF und NMP;

- D: ACN, EtOH und NMP;
E: H₂O, MeOH, EtOH, THF und Dioxan;
F: Me-THF, THF, Toluol, CH₂Cl₂ und Dioxan;
G: THF, NMP, Dioxan, DMF und CH₂Cl₂;
5 H: iPrOH, Dioxan, EtOH, MeOH, THF und NMP;
I: Dioxan/ACN und THF/Dioxan;
J: ACN, Dioxan, THF und EtOH;
K: ACN, Dioxan, THF und EtOH;
L: EtOH, MeOH, iPrOH und Dioxan;
10 M: EtOH, MeOH und H₂O;
N: Dioxan/ACN und THF/Dioxan
O: EtOH, n-PrOH, Dioxan und NMP

Die oben beschriebenen Verfahrensschritte werden vorzugsweise in folgenden Temperaturbereichen durchgeführt:

In Verfahrensschritt:

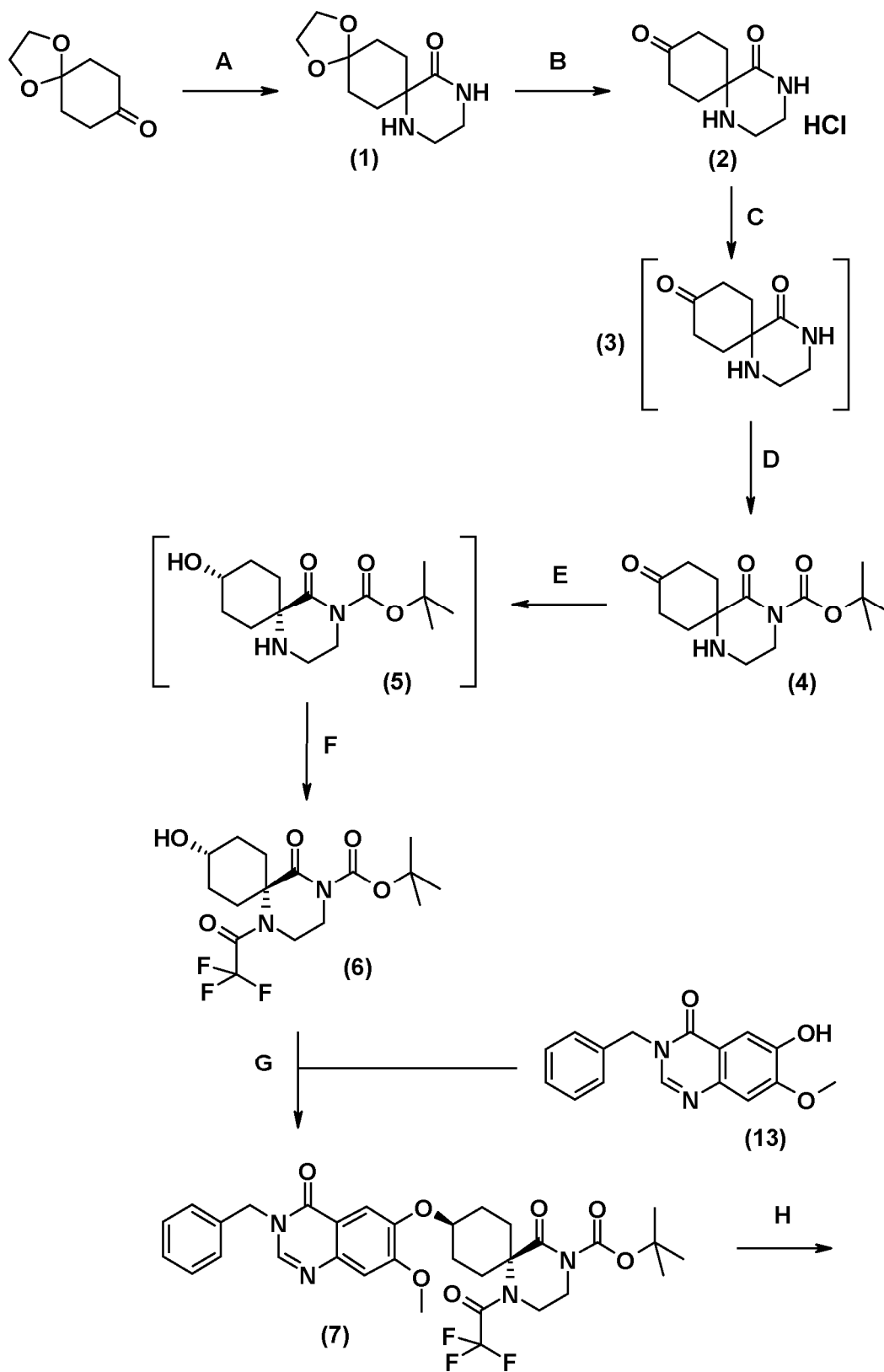
- A: vorzugsweise -15 bis 40 °C, besonders bevorzugt 0 bis 20 °C;
B: vorzugsweise 0 bis 100 °C, besonders bevorzugt 75 bis 100 °C;
C: vorzugsweise 0 bis 65 °C, besonders bevorzugt 15 bis 30 °C;
20 D: vorzugsweise 10 bis 80 °C, besonders bevorzugt 15 bis 35 °C;
E: vorzugsweise 0 bis 40 °C, besonders bevorzugt 0 bis 15 °C;
F: vorzugsweise -10 bis 60 °C, besonders bevorzugt 0 bis 35 °C;
G: vorzugsweise 10 bis 65 °C, besonders bevorzugt 45 bis 60 °C;
H: vorzugsweise 20 bis 85 °C, besonders bevorzugt 70 bis 85 °C;
25 I: vorzugsweise 20 bis 100 °C, besonders bevorzugt 70 bis 95 °C;
J: vorzugsweise 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 50 bis 85 °C;
K: vorzugsweise 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 50 bis 85 °C;
L: vorzugsweise 50 bis 80 °C, besonders bevorzugt 70 bis 80 °C;
M: vorzugsweise 0 bis 75 °C, besonders bevorzugt 0 bis 70 °C.
30 N: vorzugsweise 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 50 bis 85 °C;
O: vorzugsweise 50 bis 100°C, besonders bevorzugt 70 bis 80 °C;

Es werden vorzugsweise Schutzgruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, Cbz, Trifluoracetyl und Boc , insbesondere Trifluoracetyl und Boc, eingesetzt.

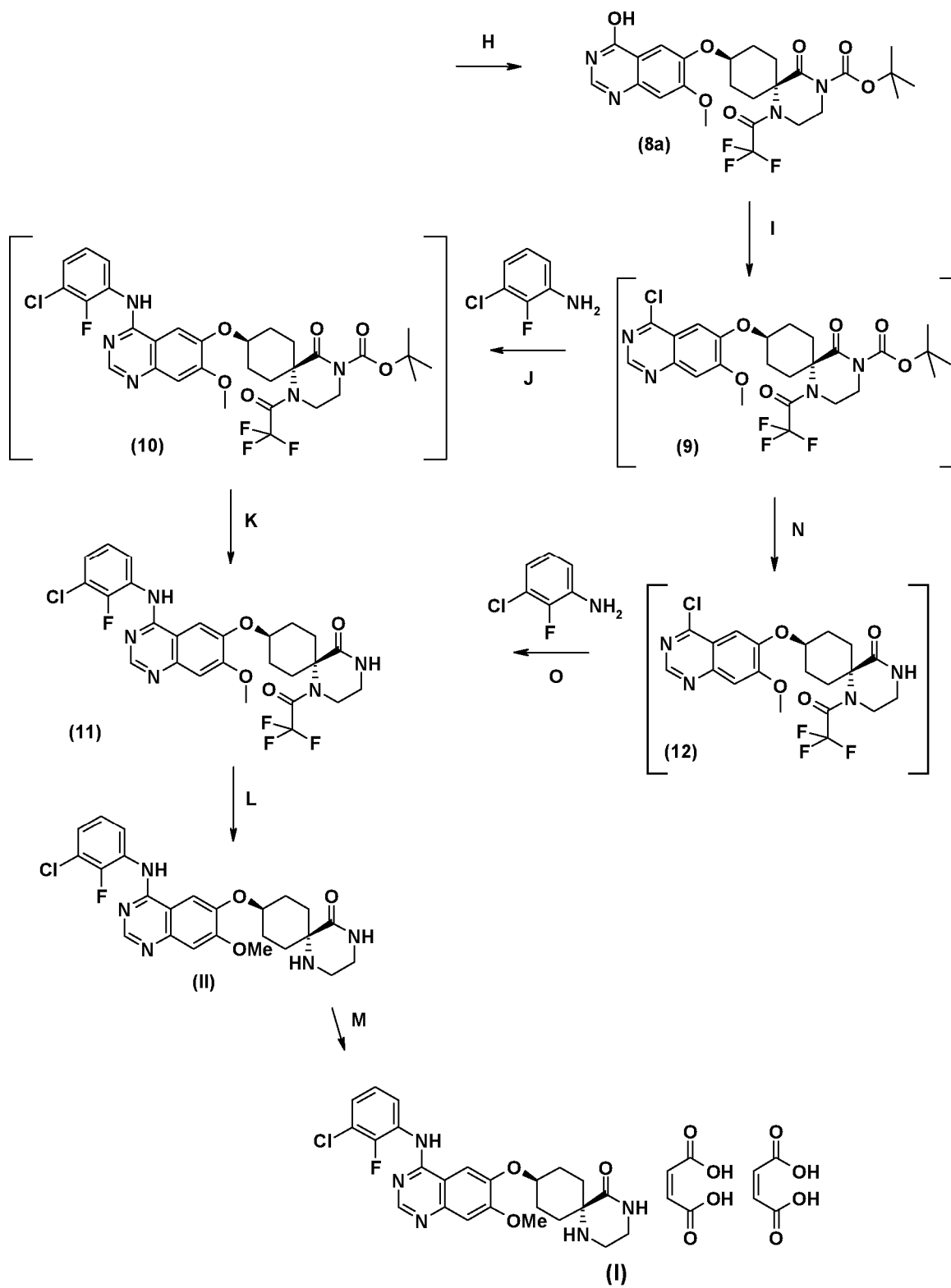
Die in obigen Formeln verwendete Abkürzung Boc bedeutet teriär butyl carbamat und Cbz bedeutet Benzyloxycarbonyl.

- Schema 1 illustriert die erfindungsgemäße Synthese. Sämtliche Verbindungen sind in
- 5 Form ihrer Basen dargestellt.

Schema 1 (Teil 1 von 2) Synthese der Verbindung (I)



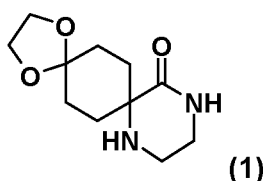
Schema 1 (Teil 2 von 2)



Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration der exemplarisch durchgeführten Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I). Diese Beispiele sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbiges auf deren Gegenstand zu beschränken.

5 Beispiel 1

1,4-Dioxa-9,12-diaza-dispiro[4.2.5.2]pentadecan-13-on



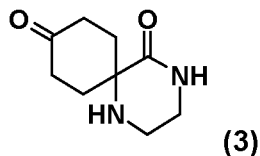
10 **Verfahrensschritt A**

Zu einer Mischung aus 437 g Benzyltriethylammoniumchlorid und 2700 ml Ethylendiamin in 19.2 L Dichlormethan werden bei 5°C 15.1 kg 50%ige Natronlauge zugetropft. Anschließend wird eine Lösung aus 6000 g 1,4-Cyclohexandion-mono-ethylenketal und 6100 g Chloroform in 4.8 L Dichlormethan bei 5-15°C innerhalb der nächsten 4.5 h zuge-
 15 tropft. Der Tropftrichter wird mit 3 L Dichlormethan nachgespült. Nach 15 h werden bei 15-25°C 18 L Wasser und 39 L Dichlormethan zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 20 L Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden destillativ aufkonzentriert. Nachdem 72 L Lösemittel abdestilliert sind, werden zu der Suspension 48 L Isopropanol zugegeben und danach weitere 30 L Löse-
 20 mittel abdestilliert. Nach Abkühlen auf 3°C wird der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit je 7.5 L kaltem Isopropanol nachgewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 6144 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺

25 Beispiel 2

1,4-Diaza-spiro[5.5]undecane-5,9-dion



Verfahrensschritt B

5 Zu 6085 g 1,4-Dioxa-9,12-diaza-dispiro[4.2.5.2]pentadecan-13-one in 25 kg Essigsäure werden bei 80-100°C 14.5 kg 4M HCl in Dioxan innerhalb von 15 min zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 3 kg Essigsäure nachgespült. Nach 140 min wird die Suspension auf 20°C abgekühlt. Nach 2h wird der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit je 12 L Dioxan gewaschen. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum erhält man 5333 g Produkt als Hydrochlorid.

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 183 [M+H]⁺

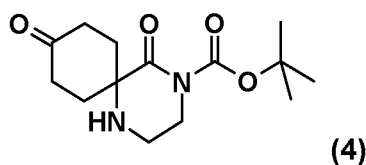
Verfahrensschritt C

15 5200 g 1,4-Diaza-spiro[5.5]undecane-5,9-dione hydrochloride in 52 L Acetonitril werden bei RT innerhalb von 3h mit 4370 ml 30%iger Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt. Der Tropftrichter wird mit 1 L Methanol nachgespült. 250 g Natriumcarbonat werden zugegeben und der Ansatz für 16 h gerührt. Es werden 30 L Lösungsmittel abdestilliert und nach Zugabe von 20 L Acetonitril wird die Suspension filtriert. Der Filterkuchen wird mit 10 L Acetonitril gewaschen. Vom Filtrat werden 22 L Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand, welcher das Produkt enthält, wird direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.

20

Beispiel 3

5,9-Dioxo-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



25

Verfahrensschritt D

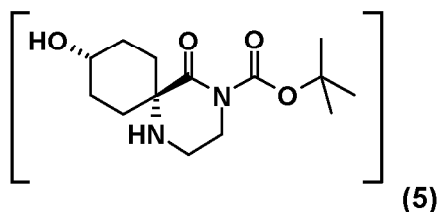
Zu dem Rückstand aus dem vorherigen Ansatz, der das 1,4-Diaza-spiro[5.5]undecane-5,9-dione enthält, werden 6573 g Kaliumcarbonat und 145 g 4-(Dimethylamino)-pyridin

zugefügt. Anschließend werden innerhalb von 30 min 6487 g Di-tert-butyl dicarbonat in 8 L Acetonitril zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 2 L Acetonitril nachgespült. Nach 100 min wird der Ansatz bei 10°C auf 20 L Wasser gegeben. Es wird mit 2 L Wasser, 5 L Acetonitril und 16 L Toluol nachgespült. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 10 L Toluol versetzt. Es werden 55 L Lösungsmittel abdestilliert. Nach Zugabe von 30 L Methylcyclohexan und 10 L Toluol wird mit Produkt angeimpft und die Suspension bei 20-30°C für 14h gerührt. Es werden 20 L Methylcyclohexan zugegeben und auf -5°C abgekühlt. Nach 2.5h wird der Niederschlag abfiltriert und mit 10 L Methylcyclohexan gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 5160 g Produkt.

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

Beispiel 4

(cis)-9-Hydroxy-5-oxo-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



Verfahrensschritt E

Zu einer Mischung aus 5000 g 5,9-Dioxo-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester in 35 L Wasser werden bei 3°C innerhalb von 17 min 201 g Natriumborhydrid in 5 L Wasser zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 1.4 L Wasser nachgespült. Nach 15 min werden 30 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Zugabe von 10 L ges. Kaliumcarbonatlösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit 20 L Methyl-Tetrahydrofuran extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 L ges. Kochsalz-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 27.5 L Methyl-Tetrahydrofuran verdünnt. Es werden 55 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden 15 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben und 15 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden 20 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben und 20 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden 20 L Methyl-Tetrahydrofuran zugegeben

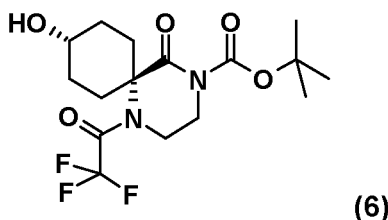
und 20 L Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, der das Produkt enthält, wird direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺

5

Beispiel 5

(cis)-9-Hydroxy-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



10

Verfahrensschritt F

Zur Organischen Phase aus dem vorherigen Ansatz werden 11.1 L Triethylamin zugegeben. Anschließend werden bei 3-25°C 5170 ml Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 15 min werden 12.4 L Methanol zugegeben. Nach 1h werden 30 L Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Anschließend werden 15.3 L Methanol zugegeben und 8 L Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es werden 12.4 L Methanol zugegeben und bei 1-10°C innerhalb von 50min 35 L Wasser zugetropft. Nach 1h bei 2°C wird der Niederschlag abzentrifugiert und mit 10 L eines 2:1-Gemisches aus Wasser und Methanol und danach noch mit 10 L Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei 55°C im Umlufttrockenschrank erhält man 5299 g Produkt als cis-/trans-Gemisch.

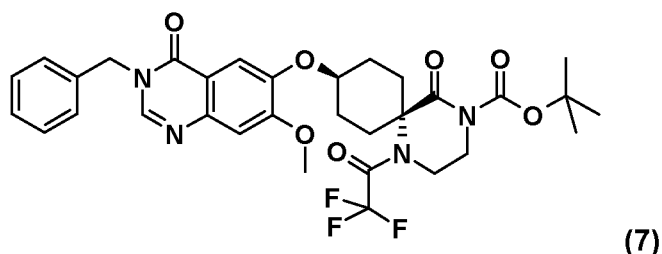
Dieses Rohprodukt wird in 70 L Toluol suspendiert. Anschließend werden 500 ml Lösungsmittel abdestilliert und dann 10 L Toluol zugefügt. Die Lösung wird abgekühlt und bei 52°C wird mit Produkt angeimpft. Nach 3h bei 1°C wird der Niederschlag abzentrifugiert und mit 8 L kaltem Toluol gewaschen. Nach Trocknen bei 55°C im Vakuum erhält man 4398 g Produkt, das noch ca. 4% trans-Produkt enthält.

25

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 381 [M+H]⁺

Beispiel 6

(trans)-9-(3-Benzyl-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



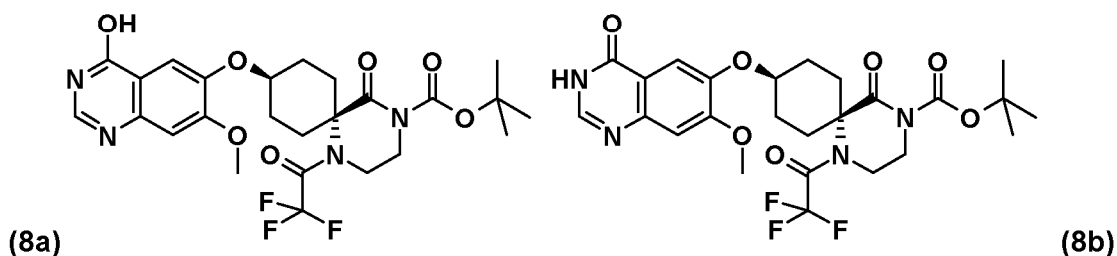
5 Verfahrensschritt G

Zu einer Mischung aus 3500 g (cis)-9-Hydroxy-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester, 2362 g 3-Benzyl-6-hydroxy-7-methoxy-3H-quinazolin-4-one und 3292 g Triphenylphosphin in 45 L Tetrahydrofuran wird bei 50-55°C innerhalb von 100 min 2471 ml Azo-dicarbonsäure-diisopropylester zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 4 L Tetrahydrofuran nachgespült und im Vakuum werden 30 L Lösungsmittel abdestilliert. Anschließend werden, während der kontinuierlichen Zugabe von 60 L Ethanol, weitere 30 L Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert. Es wird mit Produkt angeimpft und langsam auf RT abkühlen lassen. Nach 19 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit 15 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 4710 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 645 [M+H]⁺

Beispiel 7

(trans)-9-(4-Hydroxy-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



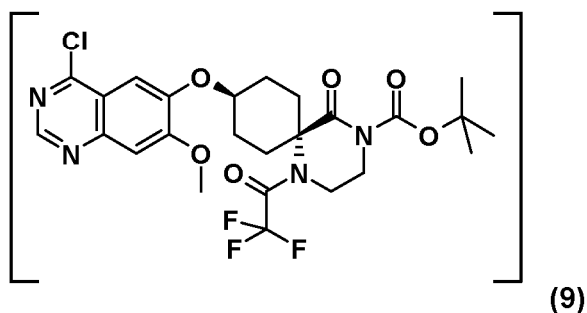
Verfahrensschritt H

Zu einer Mischung aus 4700g (trans)-9-(3-Benzyl-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester in 33 L Isopropanol und 33 L Dioxan werden 470 g Palladium (10%) auf Kohle zugefügt. Nach 4 h Hydrieren bei 80°C wird bei 60°C filtriert und mit einer Mischung aus 10 L Isopropanol und 10 L Dioxan nachgewaschen. Vom Filtrat werden im Vakuum 58 L Lösungsmittel abdestilliert und 32 L tert-Butylmethylether zugefügt. Nach 2 h bei 0-5°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit 15 L tert-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum erhält man 4153 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 555 [M+H]⁺

Beispiel 8

(trans)-9-(4-Chloro-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester

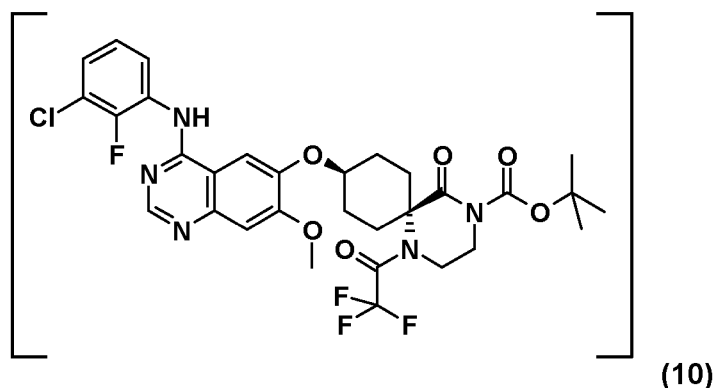


Verfahrensschritt I

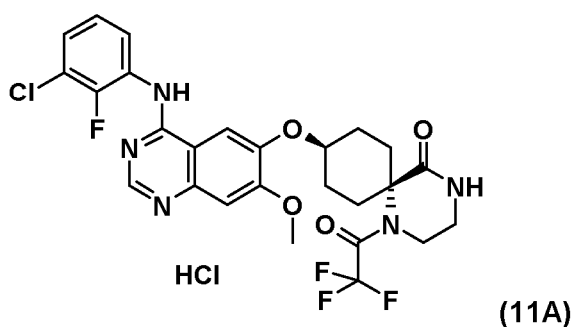
Zu einer Mischung aus 5500 g (trans)-9-(4-Hydroxy-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester und 3122 g Triphenylphosphin in 24 L Dioxan werden bei 60°C 1590 g N-Chlorsuccinimid in 20 L Acetonitril innerhalb einer Minute zugegeben. Der Tropftrichter wird mit 4 L Acetonitril nachgespült und der Ansatz für 30 min auf 80-90°C aufgeheizt. Der Ansatz, der das Produkt enthält, wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 9

(trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester



(trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one hydrochloride



10

Verfahrensschritt J+K

Nach 20 min bei 50-60°C werden zum Ansatz 1733 g 3-Chlor-2-fluoranilin zugegeben. Der Tropftrichter wird mit 2 L Acetonitril nachgespült. Anschließend werden 7.8 kg 4 M Salzsäure in Dioxan zugegeben und der Ansatz für 45 min bei 55-80°C gerührt. Nach Ab-

15 kühlen auf 1°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit 10 L Ethanol gewaschen. Der Niederschlag wird in 40 L Ethanol suspendiert und mit 290 g 3-Chlor-2-fluoranilin versetzt. Die Suspension wird für 45 min bei 70-80°C und anschließend für 13 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 10 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei

60°C im Vakuum erhält man 4853 g Produkt als Hydrochlorid.

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

Oder:

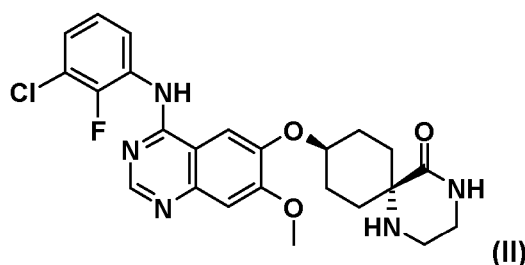
Verfahrensschritt O

- 5 Eine Mischung aus 3.42g (trans)-9-(4-Chloro-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one und 1.25 g 3-Chlor-2-fluoranilin in 40 ml Ethanol wird für 2 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension auf 20°C und 16 h Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und mit 10 mL Ethanol und 10 mL tert-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen bei 100°C im Vakuum erhält man 3.28 g
10 Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

Beispiel 10

- 15 (trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one



Verfahrensschritt L

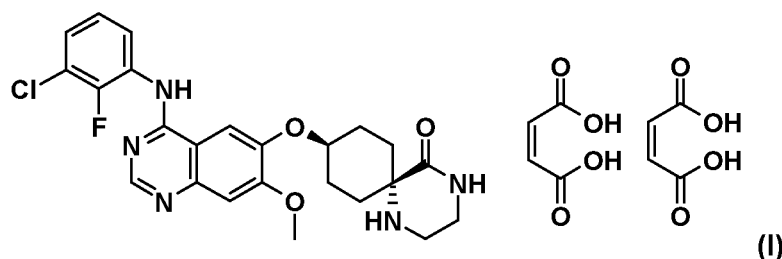
- 20 Eine Mischung aus 4700 g (trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one und 5150 g Ethanolamin in 47 L Ethanol wird für 17 h auf 75-80°C erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension auf 20°C wird der Niederschlag abfiltriert und mit 15 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum erhält man 3776 g Produkt als Mono-Ethanol-Solvat.

- 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺
 1H NMR (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,44-7,55 (2H, m), 7,37 (1H, s); 7,28 (1H, t); 7,22 (1H, s); 4,63-4,69 (1H, m); 4,33 (1H, t); 3,96 (3H, s); 3,41-3,49 (2H, m); 3,11-3,16 (2H, m); 2,82-2,87 (2H, m); 2,30 (1H, s); 2,14-2,23 (2H, m); 1,84-1,97 (4H, m); 1,44-1,51 (2H, m); 1.06 (3H, t).

Beispiel 11

(trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one Dimaleinsäure-Verbindung

5

**Verfahrensschritt M**

Zu 3500 g (trans)-9-[4-(3-Chloro-2-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy]-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one Mono-Ethanol-Solvat in 18 L Ethanol wird bei 77°C eine Lösung von 1680 g Maleinsäure in 7 L Ethanol und 7 L Wasser zugegeben. Der Tropftrichter wird mit 3 L Ethanol nachgespült. Die Lösung wird bei 66°C mit Produkt angeimpft und nach 5 min werden zu der Suspension 35 L Ethanol zugetropft. Die Suspension wird auf 20° abgekühlt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf 1°C abgekühlt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit je 10 L Ethanol gewaschen. Nach Trocknen bei 60°C im Vakuum erhält man 4362 g Produkt.

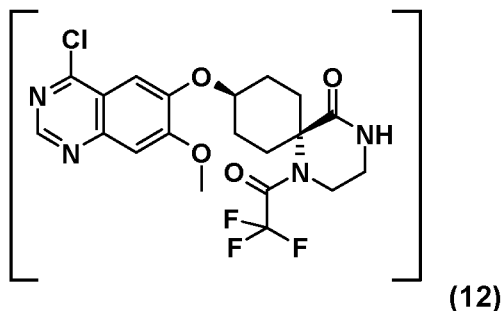
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8.50 (1H, s); 8.24 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.50-7.57 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m); 7.27 (1H, s); 6.15 (4H, s); 4.65-4.71 (1H, m); 3.98 (3H, s); 3.45-3.51 (2H, m); 3.39-3.44 (2H, m); 2.38-2.48 (2H, m); 2.06-2.15 (2H, m); 1.83-2.02 (4H, m).

Beispiel 12

(trans)-9-(4-Chloro-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecan-5-one

25



Verfahrensschritt I+N

Zu einer Mischung aus 60 g (trans)-9-(4-Hydroxy-7-methoxy-quinazolin-6-yloxy)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-1,4-diaza-spiro[5.5]undecane-4-carboxylic acid tert-butyl ester und
 5 37.5 g Triphenylphosphin in 300 mL Dioxan werden bei 60°C 19.6 g N-Chlorsuccinimid in 240 mL Acetonitril innerhalb von zwei Minuten zugegeben. Der Ansatz wird für 100 min auf 80-90°C aufgeheizt. Nach 20 min bei 50-60°C werden zum Ansatz 84 mL 4 M Salzsäure in Dioxan zugegeben und der Ansatz wird für 3 h bei 50-85°C gerührt. Nach Rühren für 17 h bei Raumtemperatur wird auf 5°C abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Der
 10 Filterkuchen wird mit einem 1:1-Gemisch von Dioxan/Acetonitril und mit tert-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknen bei 50°C erhält man 40 g Produkt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

15

Erstellung von Daten

Zur Erstellung der im Anhang aufgeführten Daten werden folgende Geräte und Versuchsbedingungen verwendet:

20 Röntgenpulverdiffraktometer

STOE Stadi P Röntgenpulverdiffraktometer mit einem ortsempfindlichen Detektor im Transmissionmodus mit einem gebogenen Germanium (111) Primärmonochromator; verwendete Wellenlänge: CuK_{α1} mit $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$; Betrieb der Röntgenröhre mit 40 kV, 40 mA; 2 Θ – Bereich: 3 - 40 °

25

Thermoanalyseausrüstung

Ein DSC 822 der Fa. Mettler Toledo wird verwendet. Die folgenden Meßparameter werden angewendet: Heizrate: 10 K/min; Tiegeltyp: gelochte Aluminiumtiegel; Atmosphäre: N₂, 80 ml/min Flußrate; typische Einwaagen: 3 -10 mg.

- 5 Ein TGA/SDTA 851 der Fa. Mettler Toledo, welches mit einem Nicolet FT-IR 4700 Spektrometer (zur Analyse der flüchtigen Anteile) gekoppelt ist, wird eingesetzt. Die folgenden Meßparameter werden angewendet: Heizrate: 10 K/min; Tiegeltyp: offene Aluminiumoxid Tiegel; Atmosphäre: N₂, 20 ml/min Flußrate typische Einwaagen: 15 - 25 mg.
Der Schmelzpunkt der Verbindung (**I**) kann aus dem DSC/TG-Diagramm der Abbildung 2
10 im Anhang entnommen werden.

Ausrüstung für Wassersorptionsuntersuchungen

- Ein DVS-1 der Fa. Surface Measurement Systems (= SMS) wird eingesetzt um das hygroskopische Verhalten zu untersuchen: folgende Feuchteprofile werden angewendet:
15 von 10 – 90 % r.F. in Stufen von 10 %, Sorptions- so wie auch Desorptionsprofile werden aufgenommen, typische Einwaagen: 10 – 20 mg
Die entsprechenden Diagramme (Kinetik - und Isotherm - Plot) der verschiedenen Formen sind in den Abbildungen 3 a) und b) gezeigt.

20 **Biologischer Test**

Die biologischen Eigenschaften der Verbindung (**I**) werden beispielsweise wie folgt geprüft:

- Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation
25 von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Eine murine hämatopoetische Zelllinie wird derart genetisch verändert, dass sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser Zelllinie kann daher durch EGF stimuliert werden.

- 30 Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Die Zellen werden in RPMI/1640 Medium kultiviert. Die Proliferation wird mit 20 ng/ml humanem EGF (Promega) stimuliert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese Verbindungen in 100% Dimethylsulfoxid

(DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% beträgt. Die Kulturen werden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

- 5 Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung **(I)** wird die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wird in Prozent der Kontrolle berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

10

Tabelle 2

Verbindung	Hemmung der EGFR-abhängigen Proliferation IC ₅₀ [nM]
(I)	4

Indikationen

- 15 Wie gefunden wurde, zeichnet sich die Verbindung der Formel **(I)**, durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäße Verbindung der Formel **(I)**, aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Tyrosinkinase-Hemmer bevorzugt zur Anwendung gelangen kann.
- 20 Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel **(I)** hemmt somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und ist daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuro-epithelialen Ur-
- 25 sprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).
- Die erfindungsgemäße Verbindung **(I)** ist auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorge-

rufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

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

- Außerdem kann die Verbindung **(I)** zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), benigner Prostatahyperplasie (BPH),
15 inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen, der Behandlung von Nasenpolypen, etc..

Kombinationen

- 20 Die Verbindung der Formel **(I)**, kann allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequenziell verabreicht werden. Gegebenenfalls kann die Verbindung der Formel **(I)** auch in Kombination mit **W** eingesetzt werden, worin **W** einen pharmakologisch, aktiven Wirkstoff darstellt und (beispielsweise) ausgewählt ist, aus der Gruppe bestehend aus
- 25 Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor (CysLT1, CysLT2, CysLT3) Antagonisten, LTB4-Rezeptor (BLT1, BLT2) Antagonisten, Inhibitoren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, Bradykinin (BK1, BK2) Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten, und Substanzen gegen Husten.
- 30 Weiterhin können zwei- oder dreifach Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel **(I)** kombiniert werden. Beispielhaft genannte Kombinationen von **W** mit den Verbindung der Formel 1 wären:
- **W** stellt ein Betamimetikum dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,

- W stellt ein Anticholinergikum dar, kombiniert mit einem Betamimetikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmen oder LTD4-Rezeptor Antagonisten,
- W stellt ein Corticosteroid dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Rezeptor Antagonist
- 5 • W stellt ein PDE4-Inhibitor dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmer oder LTD4- Rezeptor Antagonist
- W stellt ein EGFR-Hemmer dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die aus-

10 gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Arformoterol, Carmoterol, Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Albuterole, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibusterol, Isoetharin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Milveterol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmefamol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalin, Tiaramid,

15 Tolubuterol, Zinterol and

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

20 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 , N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-

25 hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-methoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-

30 propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on , 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-

1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, N-[2-Hydroxy-5-
 ((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-
 phenyl]-formamid, 8-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-
 phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-chinolin-2-on, 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-
 5 phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-chinolin-2-on, 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-
 methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl]-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-
 chinolin-2-on, [3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-
 ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff, 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-
 benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol, 3-(4-{6-[(2R)-2-
 10 Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-
 benzenesulfonamid, 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-
 ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid, 4-((1R)-2-{6-[4-(3-
 Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-
 phenol, N-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
 15 (hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]propyl}phenyl]acetamid, (1R)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-
 phenyl-ethoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on, (R,S)-4-(2-{[6-
 (2,2-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol ,
 (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-
 (hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-
 20 hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-
 phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-
 Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on, (R,S)-
 [2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-
 (hydroxymethyl)phenol, 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-
 25 hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol , (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-
 {[4,4,5,5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino}ethyl)phenol, (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-
 Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxyphenyl]formamid, (R,S)-
 4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-
 (hydroxymethyl)phenol, (R, S)-N-[3-(1,1 -Difluor-2-{[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
 30 (hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]-harnstoff, 3-[3-(1,1-Difluor-2-
 {[6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)-
 amino]hexyl]oxy}ethyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion, (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-
 methoxyphenyl)ethoxy]hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol, 5-((1R)-2-
 {[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxychinolin-2(1H)-on,

- 4-((1R)-2-[[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-(2-[[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]-1-hydroxy ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol, 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2-diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-propionamid, N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-propionamid
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-propylsulfanyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on,
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.
- Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Acclidiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen X⁻ können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt. Weiterhin genannte Verbindungen sind:
- 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid, 2-Fluor-2,2-

Diphenylessigsäurescopinester-Methobromid, 2-Fluor-2,2-
 Diphenylessigsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-
 Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-
 Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-
 5 Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-
 Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-
 Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Fluor-
 fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-
 carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-
 10 Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-
 fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-
 Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-
 xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-
 carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-
 15 carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-
 carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 4,4'-
 Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-
 carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-
 Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-
 20 xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-
 carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-
 carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-
 carbonsäurescopinester-Methobromid. Die vorstehend genannten Verbindungen sind im
 Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des
 25 Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für
 X⁻ genannten Bedeutungen haben kann.

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Beclomethason, Betamethason,
 30 Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid,
 Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon,
 Tipredane und Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 6-fluoro-11-hydroxy-16,17-[(1-
 methylethylidene) bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6- α , 11- β , 16-
 α)- (9CI) (NCX-1024), 16,17-butylienedioxy-6,9-difluoro-11-hydroxy-17-

- (methylthio)androst-4-en-3-one (RPR-106541), 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcabonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, 6-alpha, 9-alpha-difluoro-11-beta-hydroxy-16alpha-methyl-3-oxo-17alpha-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17beta-carbonsäure cyanomethyl ester,
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.
- Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast, Tetomilast, und
- 5-[(N-(2,5-dichloro-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-Chinolin (D-4418),
- N-(3,5-dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-Chinolin (D-4396 (Sch-351591)), N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)), , 9-[(2-fluorophenyl)methyl]-N-methyl-2-(trifluoromethyl)-9H-Purin-6-amine (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-Pyridine (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-yl]-4-Pyridinecarboxamide (PD-168787), 4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-Pyridinone (T-440), 2-[4-[6,7-diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-Phthalazinone (T-2585), (3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purine (V-11294A), beta-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-Isoindole-2-propanamid (CDC-801), Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-one, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888) 5-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712), 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141) N-(3,5-

- Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
- Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.
- Als LTB₄-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie z.B. Amebulant (= [[4-[[3-[[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenoxy]methyl]phenyl]methoxy]phenyl]iminomethyl]-Carbaminsäure-ethyl ester), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate, Prodrugs oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als LTD₄-Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast und (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorophenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-

4H-1-benzopyran-4-one (MEN-91507), 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-buttersäure (MN-001), 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyloxy)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure, , 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure , [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure

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

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfbenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als MAP Kinase Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

Bentamapimod (AS-602801), Doramapimod (BIRB-796), 5-Carbamoylindole (SD-169), , 6-[(aminocarbonyl)(2,6-difluorophenyl)amino]-2-(2,4-difluorophenyl)-3-Pyridinecarboxamide (VX-702), alpha-[2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-Benzothiazoleacetonitrile (AS-601245), 9,12-Epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocine-10-Carboxylsäure (CEP-1347), 4-[3-(4-chlorophenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-Pyrimidine (SC-409),

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

Als Bradykinin Rezeptor Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Icatibant und 1-Piperazinepentanaminium, delta-amino-4-[[4-[[[2,4-dichloro-3-[(2,4-dimethyl-8-chinolinyloxy)methyl]phenyl]sulfonyl]amino]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbonyl]-N,N,N-

trimethyl- ϵ -oxo-, chloride, hydrochloride (1:1:1), (δ S)- (MEN-16132), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- 5 Als Endothelin Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Actelion-1, Ambrisentan, Sitaxsentan, N-(2-acetyl-4,6-dimethylphenyl)-3-[[4-chloro-3-methyl-5-isoxazolyl]amino]sulfonyl]-2-Thiophenecarboxamid (TBC-3214) und Bosentan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in
10 Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

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

- Als Substanzen bevorzugter CXCR1 und /oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten gelangen
20 hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. 3-[[3-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione (SCH-527123), gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs,
25 Solvate oder Hydrate.

- Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der oben genannten Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroide, PDE4 Inhibitoren, LTB₄ (BLT₁, BLT₂) Rezeptor Antagonisten, LTD₄ (CysLT₁, CysLT₂, CysLT₃) Rezeptor Antagonisten, Inhibi-
30 toren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK₁, ERK₂, JNK₁, JNK₂, JNK₃ oder SAP, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, Substanzen gegen Husten, CXCR1 und / oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten ebenfalls ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat,

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

Pharmazeutische Zusammensetzungen

5 Die erfindungsgemäßen Verbindung kann oral, transdermal, inhalativ, parenteral oder sublingual verabreicht werden. Die erfindungsgemäße Verbindung liegt hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, 10 Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 0.1 und 5000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-300 mg/Dosis, bei intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die 15 Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern, ethanolischen oder wässrigen Lösungen bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäße Verbindung als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.

20 Die erfindungsgemäße Verbindung kann allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder 25 dispersible Pulver. 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 30 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

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
5 die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

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 Orangen-
10 extrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie *p*-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der
15 Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

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

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

Bei der pharmazeutischen Anwendung wird die erfindungsgemäße Verbindung in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von
30 0.01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung kann diese beispielsweise mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol,

Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

5

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

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

10

A) Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1	Dragéekern enthält:		
15	Wirksubstanz	75.0	mg
	Calciumphosphat	93.0	mg
	Maisstärke	35.5	mg
	Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15.0	mg
20	Magnesiumstearat	1.5	mg
		230.0	mg

Herstellung:

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

30

Kerngewicht: 230 mg
 Stempel: 9 mm, gewölbt

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

5 Dragéegewicht: 245 mg.

B) Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100.0	mg
Milchzucker	80.0	mg
Maisstärke	34.0	mg
Polyvinylpyrrolidon	4.0	mg
Magnesiumstearat	2.0	mg
	220.0	mg

Herstellungsverfahren:

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

25

Tablettengewicht: 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

30

C) Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150.0	mg
	Milchzucker pulv.	89.0	mg
	Maisstärke	40.0	mg
	Kolloide Kieselsäure	10.0	mg
5	Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
	Magnesiumstearat	1.0	mg
		300.0	mg

Herstellung:

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

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

Tablettengewicht: 300 mg
 Stempel: 10 mm, flach

20

D) Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1	Kapsel enthält:		
25	Wirkstoff	150.0	mg
	Maisstärke getr.	ca. 180.0	mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87.0	mg
	Magnesiumstearat	3.0	mg
	ca.	420.0	mg

30

Herstellung:

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

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

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

5 E) Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150.0 mg
10	Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
		2000.0 mg

15 Herstellung:

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

20 F) Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

100 ml Suspension enthalten:

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

Herstellung:

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

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

10 G) Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.
 20

H) Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

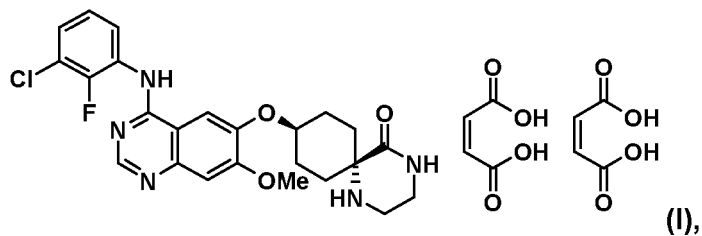
25	Wirkstoff	50.0	mg
	0.01 n Salzsäure s.q.		
	Aqua bidest	ad 10.0	ml

Herstellung:

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

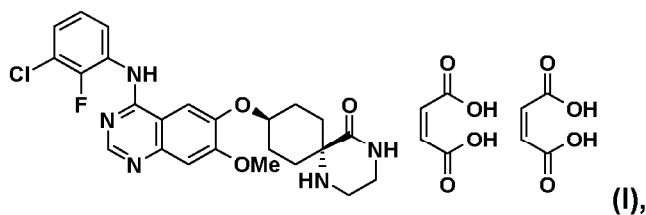
PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel (I)



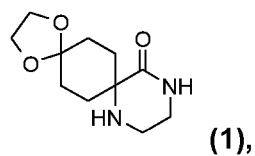
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.

2. Kristalline Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 10 dass Reflexe im Röntgenpulverdiagramm mit d_{hkl} -Werten von 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 und 3.61 Å auftreten.
3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 15 4. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von entzündlichen oder allergischen Erkrankungen der Atemwege.
5. Verfahren zur stereoselektiven Herstellung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren:



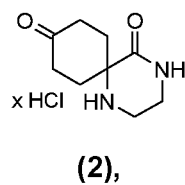
dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren die Reaktionsschritte (A) bis (M) umfasst, wobei

- 25 (A) die Umsetzung von 1,4-cyclohexandion-mono-ethylenketal zu einer Verbindung der Formel (1)



5

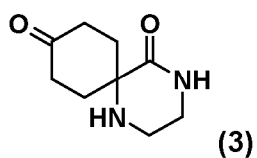
(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (1) zu der Verbindung der Formel (2)



10

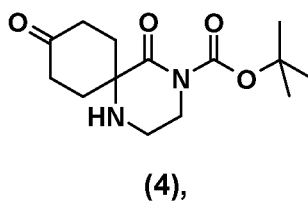
(C) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (2) zu der Verbindung der Formel (3)

15

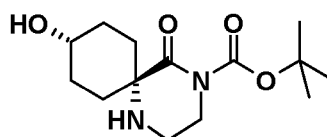


(D) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (3) mit einem Schutzgruppenreagenz zu der Verbindung der Formel (4)

20

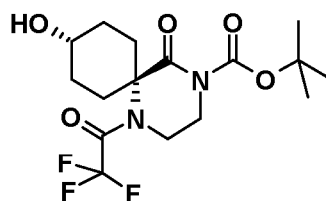


(E) die Reduktion einer Verbindung der Formel (4) zu der Verbindung der Formel (5)



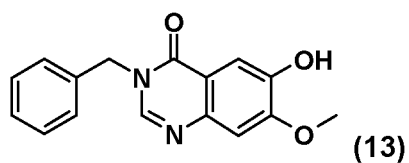
(5)

(F) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (5) zu einer Verbindung der Formel (6)

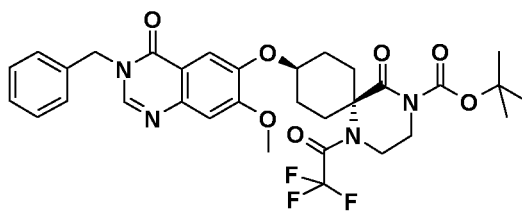


(6)

(G) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (6) mit einer Verbindung der Formel (13) zu einer Verbindung der Formel (7)

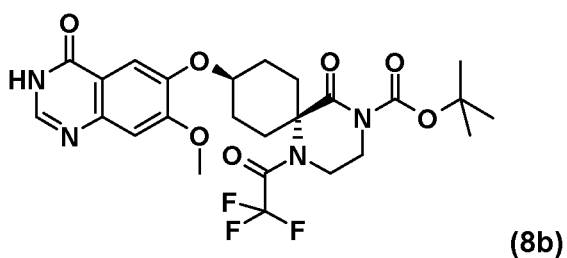
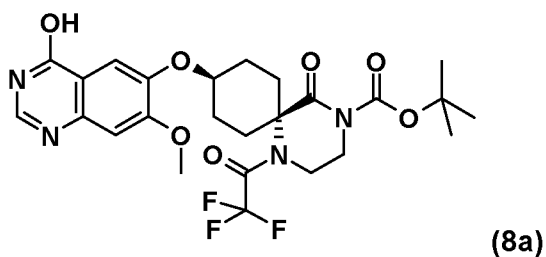


(13)



(7)

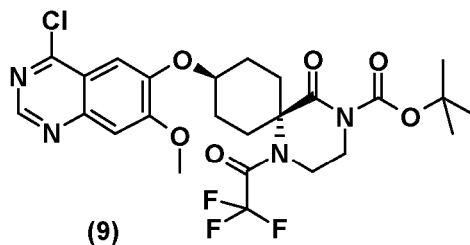
(H) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (7) zu einer Verbindung der Formel (8a) oder ihrer tautomeren Form (8b),



5

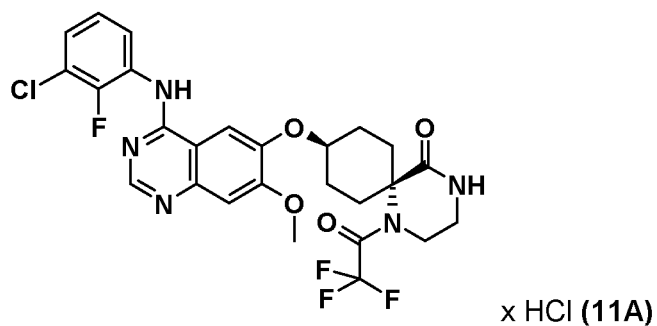
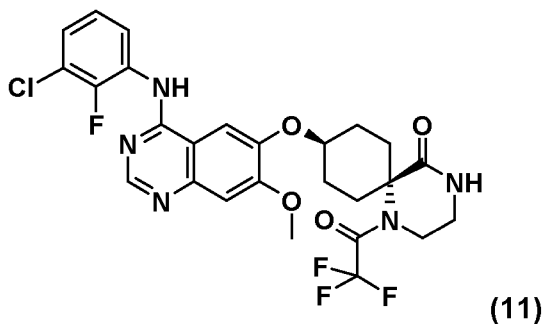
(I) die Chlorierung der Verbindung der Formel (8a) oder (8b) zu einer Verbindung der Formel (9)

10



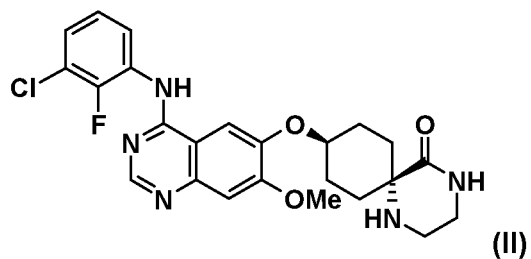
(J) + (K) die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit 3-Chlor-2-fluoranilin und Abspaltung einer Schutzgruppe zu einer Verbindung der Formel (11) oder (11A)

15



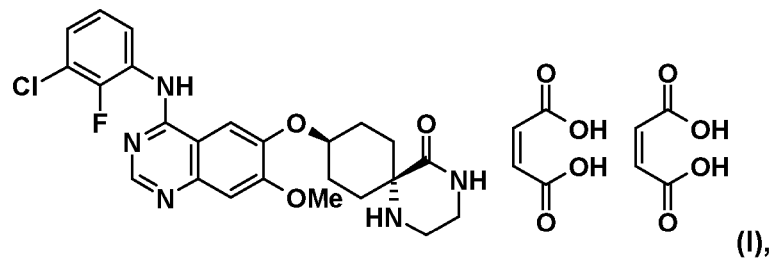
5

(L) Abspaltung einer weiteren Schutzgruppe zu der Verbindung der Formel (II)



10

(M) Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit Maleinsäure zu einer Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren

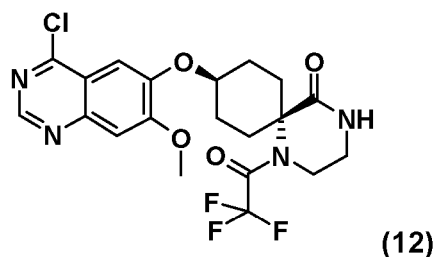


bedeutet,

wobei die Verfahrensschritte **(A)** bis **(M)** in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei die Verfahrensschritte **(J+K)** durch die Schritte **(N+O)** ersetzt werden, wobei

(N+O) die Abspaltung einer Schutzgruppe der Verbindung der Formel **(9)** unter Bildung der Verbindung der Formel **(12)** und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-fluoranilin zur Verbindung der Formel **(11)** oder **(11A)** gemäß Anspruch 6



bedeutet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel **(I)**, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren aus den Verfahrensschritten **(I)**, **(J)**, **(K)**, **(L)**, und **(M)** oder aus den Verfahrensschritten **(I),(N)**, **(O)**, **(L)** und **(M)** besteht, wobei die Verfahrensschritte **(I)** bis **(M)** jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7 zur stereoselektiven Herstellung einer Verbindung der Formel **(II)**, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren aus den Verfahrensschritten **(I)**, **(J)**, **(K)** und **(L)**, oder aus den Verfahrensschritten **(I)**, **(N)**, **(O)** und **(L)** besteht, wobei die Verfahrensschritte **(I)** bis **(L)** jeweils in der genannten Reihenfolge nacheinander erfolgen.
9. Verfahrensschritt **(G)** gemäß Anspruch 5.
10. Verfahrensschritt **(I)** gemäß Anspruch 5.
11. Intermediat der Formel **(6)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
12. Intermediat der Formel **(7)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
13. Intermediat der Formel **(8)** gemäß Anspruch 65, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
14. Intermediat der Formel **(9)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
15. Intermediat der Formel **(11)** oder **(11A)** gemäß Anspruch 5, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung der Formel **(I)** gemäß Anspruch 1.
17. Arzneimittelkombinationen, die neben einer oder mehrerer Verbindungen der Formel **(I)** gemäß Anspruch 1 als weiteren Wirkstoff einen oder mehrere Verbindungen enthalten, die ausgewählt sind aus den Klassen der Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor Antagonisten, LTB4-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren von MAP Kinasen, Bradykinin Rezeptor Antagonisten, Endothelin Rezeptor Antagonisten, CXCR1 und/ oder

CXCR2 Rezeptor Antagonisten, und Substanzen gegen Husten oder zwei- oder dreifach Kombinationen davon.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/051298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/70 C07D403/12 A61K31/517 A61P11/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/098061 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT [DE] 13 August 2009 (2009-08-13) cited in the application pages 7,15,27 pages 39-41	1-4,16
X,P	EP 2 289 881 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 2 March 2011 (2011-03-02) the whole document ----- -/--	1-4

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2012

Date of mailing of the international search report

08/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Skulj, Primoz

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/051298

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUMAR L ET AL: "Salt selection in drug development", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, INC, US, vol. 32, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 128-146, XP008127365, ISSN: 1543-2521 the whole document	1,16,17
Y	----- WO 2010/026029 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; JUNG BIRGIT [DE]) 11 March 2010 (2010-03-11) page 21; claim 2; compound 1.87 -----	1,16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/051298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009098061	A1	13-08-2009	AR 070595 A1 21-04-2010
		AU 2009211523 A1 13-08-2009	
		CA 2711582 A1 13-08-2009	
		CN 101939316 A 05-01-2011	
		CO 6290671 A2 20-06-2011	
		EA 201001241 A1 29-04-2011	
		EC SP10010328 A 31-08-2010	
		EP 2245026 A1 03-11-2010	
		JP 2011511021 A 07-04-2011	
		KR 20100111291 A 14-10-2010	
		TW 200938199 A 16-09-2009	
		US 2011046148 A1 24-02-2011	
		WO 2009098061 A1 13-08-2009	
EP 2289881	A1	02-03-2011	AR 077797 A1 21-09-2011
		EP 2289881 A1 02-03-2011	
		TW 201120013 A 16-06-2011	
		US 2011183987 A1 28-07-2011	
		UY 32830 A 31-03-2011	
		WO 2011015526 A1 10-02-2011	
WO 2010026029	A1	11-03-2010	AR 073483 A1 10-11-2010
		CA 2735875 A1 11-03-2010	
		EP 2346507 A1 27-07-2011	
		JP 2012501991 A 26-01-2012	
		TW 201014842 A 16-04-2010	
		US 2011281860 A1 17-11-2011	
		WO 2010026029 A1 11-03-2010	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D239/70 C07D403/12 A61K31/517 A61P11/00
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2009/098061 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT [DE] 13. August 2009 (2009-08-13) in der Anmeldung erwähnt Seiten 7,15,27 Seiten 39-41	1-4,16
X,P	EP 2 289 881 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 2. März 2011 (2011-03-02) das ganze Dokument ----- -/--	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. März 2012

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/03/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Skulj, Primoz

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	KUMAR L ET AL: "Salt selection in drug development", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, INC, US, Bd. 32, Nr. 3, 1. März 2008 (2008-03-01), Seiten 128-146, XP008127365, ISSN: 1543-2521 das ganze Dokument	1,16,17
Y	----- WO 2010/026029 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; JUNG BIRGIT [DE]) 11. März 2010 (2010-03-11) Seite 21; Anspruch 2; Verbindung 1.87 -----	1,16,17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/051298

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2009098061	A1	13-08-2009	AR	070595 A1	21-04-2010
			AU	2009211523 A1	13-08-2009
			CA	2711582 A1	13-08-2009
			CN	101939316 A	05-01-2011
			CO	6290671 A2	20-06-2011
			EA	201001241 A1	29-04-2011
			EC	SP10010328 A	31-08-2010
			EP	2245026 A1	03-11-2010
			JP	2011511021 A	07-04-2011
			KR	20100111291 A	14-10-2010
			TW	200938199 A	16-09-2009
			US	2011046148 A1	24-02-2011
			WO	2009098061 A1	13-08-2009
EP 2289881	A1	02-03-2011	AR	077797 A1	21-09-2011
			EP	2289881 A1	02-03-2011
			TW	201120013 A	16-06-2011
			US	2011183987 A1	28-07-2011
			UY	32830 A	31-03-2011
			WO	2011015526 A1	10-02-2011
WO 2010026029	A1	11-03-2010	AR	073483 A1	10-11-2010
			CA	2735875 A1	11-03-2010
			EP	2346507 A1	27-07-2011
			JP	2012501991 A	26-01-2012
			TW	201014842 A	16-04-2010
			US	2011281860 A1	17-11-2011
			WO	2010026029 A1	11-03-2010



(43) Fecha de publicación internacional
9 Agosto 2012 (09.08.2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/104206 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 239/70 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

(74) Agente: **HAMMANN, Heinz** ; c/o Boheringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/EP2012/051298

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:
27 Enero 2012 (27.01.2012)

(25) Idioma de la presentación:
Alemán

(26) Idioma de la publicación:
Alemán

(30) Datos de prioridad:
11152895.6 1 Febrero 2011 (11.02.2011) EP

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto EE.UU.*): **BOHERINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*solamente para EE.UU.*): **OSTERMEIER, Markus** [DE/DE]; Boheringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **PFRENGLE, Waldemar** [DE/DE]; Boheringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **HUCHLER, Guenther** [DE/DE]; Boheringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SIEGER, Peter** [DE/DE]; Boheringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). [US/US]; 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

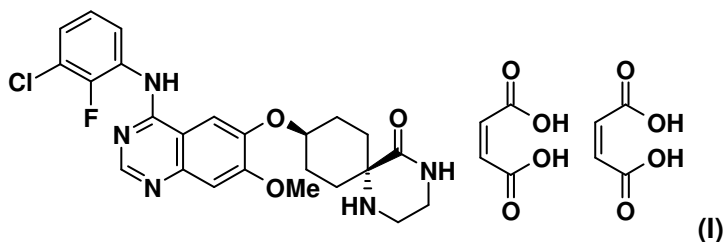
Declaración en virtud de la regla 4.17:

--- con relación al derecho del solicitante a solicitar y que se le conceda una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

--- Con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) **Título:** DIMALEATO DE 9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5.5]UNDECAN-5-ONA, SU USO COMO MEDICAMENTO Y SU PREPARACIÓN.

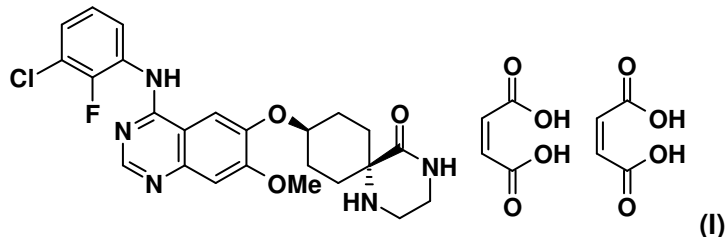


(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), el cual muestra propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibidor sobre la transducción de señales mediada por tirosina quinasas, un procedimiento para la preparación estereoselectiva de estos compuestos, en particular de formulaciones farmacéuticas adecuadas para inhalación y su uso para el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades tumorales, de la hiperplasia benigna de la próstata, así como de enfermedades del pulmón y de las vías respiratorias.

Dimaleato de 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona, su uso como medicamento y su preparación

Objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I).

5



el cual muestra propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitor sobre la transducción de señales mediada por tirosina quinasas, un procedimiento para la preparación estereoselectiva de este compuesto, en particular formulaciones farmacéuticas adecuadas para inhalación y su uso para el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades tumorales, de la hiperplasia benigna de la próstata, así como de enfermedades del pulmón y de las vías respiratorias.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los derivados de quinazolina se conocen en el estado de la técnica como sustancias activas, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tumorales y también de enfermedades del pulmón y las vías respiratorias. En los documentos WO03082290 y WO07068552 se describen procedimientos para la preparación de derivados de quinazolina. El documento WO2009098061 da a conocer la base (compuesto (II)) de la sal dimaleato de acuerdo con la invención (compuesto (I)).

Es misión de la presente invención proporcionar una sal de la 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona, la cual, en virtud de su actividad farmacéutica en calidad de inhibidor de tirosina-quinasa sea adecuada para su aplicación en el sector terapéutico, es decir, para el tratamiento de procesos patológicos, que son provocados por una función excesiva de tirosina-quinasa. El compuesto proporcionado en la presente invención debe satisfacer los requisitos de estabilidad física y química y de otras propiedades tales como, por ejemplo, estabilidad

25

cristalina, ausencia de polimorfia y escasa higroscopia, en particular en relación con una ausencia de polimorfia, establecidos a un principio medicamentoso.

Además, es una misión de la presente invención proporcionar un procedimiento estereoselectivo para la preparación del compuesto de acuerdo con la invención.

5

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Tabla 1: Reflejos por rayos X a $30^\circ \pm 2^\circ$ 2θ incluidas intensidades (normalizadas) del compuesto (I.)

10 Figura 1: Diagrama de polvo de rayos X del compuesto (I)

Figura 2: Diagrama DSC/TG del compuesto (I)

Figura 3: Isotermas de sorción del compuesto (I): a.) gráfica cinética, b.) gráfica isotermia

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

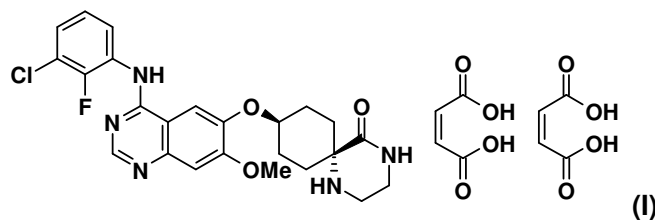
La presente invención resuelve los problemas precedentemente mencionados, proporcionando el compuesto de la fórmula (I), particularmente adecuado para la aplicación oral, el cual es muy cristalino, presenta una escasa higroscopia y una escasa
20 polimorfia, su formulación farmacéutica y el procedimiento de síntesis descrito en lo que sigue.

Por estabilidad cristalina en el marco de la presente invención se ha de entender que los diagramas en polvo de rayos X del compuesto de la fórmula (I) presentan reflejos nítidos con una elevada intensidad de hasta el intervalo superior de 2θ , preferiblemente de
25 hasta $20 - 40^\circ \pm 2^\circ$.

Por escasa higroscopia en el marco de la presente invención se ha de entender que en los experimentos de sorción del compuesto de la fórmula (I) se observa una absorción de agua menor que 1 % en el intervalo investigado de humedades del aire de 10 – 90 %.

Por escasa polimorfia en el marco de la presente invención se ha de entender que
30 después de la recrystalización en distintos disolventes del compuesto de fórmula (I) se obtienen como máximo 5 otras modificaciones cristalinas, de preferencia como máximo 3 otras modificaciones cristalinas, pero preferiblemente no se obtiene modificación cristalina alguna.

Objeto de la invención es un compuesto de fórmula (I).



eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos.

5 Se prefiere un compuesto cristalino de la fórmula (I), en donde se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7,11, 5,77, 4,69, 4,36, 4,15, 3,85 y 3,61 Å.

Otro objeto de la invención es el compuesto arriba mencionado para uso como medicamento, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o alérgicas de las vías respiratorias, preferiblemente para el tratamiento de bronquitis obstructiva crónica (EPOC) y/o bronquitis crónica.

Es asimismo particularmente preferido el uso del compuesto de la fórmula (I), en donde se trata de una enfermedad, la cual se selecciona del grupo compuesto por bronquitis crónica, bronquitis aguda, bronquitis en virtud de infección bacteriana o viral u hongos o helmintos, bronquitis alérgica, bronquitis tóxica, asma (intrínseca o alérgica), asma pediátrica, bronquioectasis, alveolitis alérgica, rinitis alérgica o no alérgica, sinusitis crónica, fibrosis quística o mucoviscidosis, carencia de alfa-1-antitripsina, tos, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, alveolitis, vías respiratorias hiperreactivas, pólipos nasales, edemas pulmonares, pneumonitis en virtud de diversa

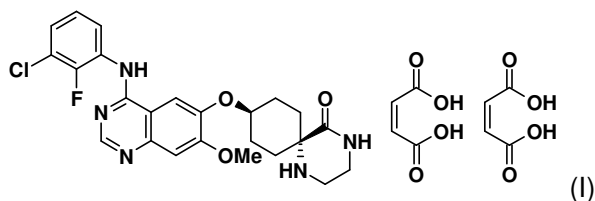
15
20

génesis, tal como la inducida por radiación o por aspiración o colagenosis infecciosa, tal como lupus eritematoso, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y M. Boeck, así como para tratamientos de exacerbaciones en el caso de asma y COPD, que fueron desencadenadas por vía viral, bacteriana o por otras causas, para el tratamiento de infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias o de los pulmones.

25 Se prefiere, además, el uso del compuesto de la fórmula (I), en donde se trata de estados patológicos inflamatorios o alérgicos, en los que participan reacciones autoinmunes.

Se prefiere, además, el uso del compuesto de la fórmula (I), en donde se trata de una enfermedad en forma de tumores benignos o malignos.

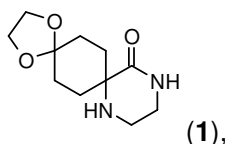
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de la fórmula **(I)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos:



5

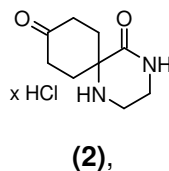
en el que el procedimiento comprende las etapas **(A)** a **(M)** de la reacción, en donde

(A) la reacción de 1,4-ciclohexandion-mono-etilencetal para dar un compuesto de la fórmula **(1)**



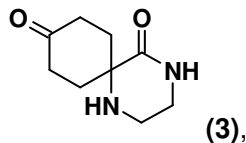
10

(B) la reacción del compuesto de la fórmula **(1)** para dar el compuesto de la fórmula **(2)**



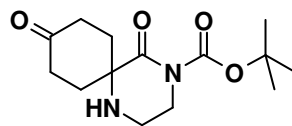
15

(C) la reacción de un compuesto de la fórmula **(2)** para dar el compuesto de la fórmula **(3)**



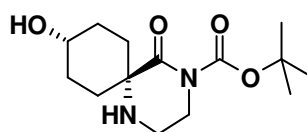
20

(D) la reacción de un compuesto de la fórmula **(3)** con un reactivo de grupos protectores para dar el compuesto de la fórmula **(4)**



(4),

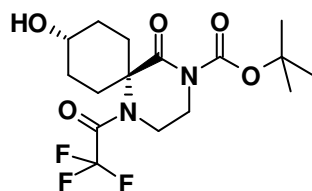
5 (E) la reducción de un compuesto de la fórmula (4) en el compuesto de la fórmula (5)



(5),

10

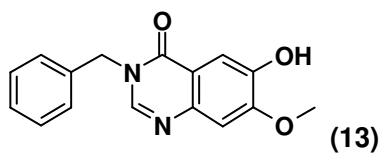
(F) la reacción de un compuesto de fórmula (5) para formar un compuesto de fórmula (6),



(6),

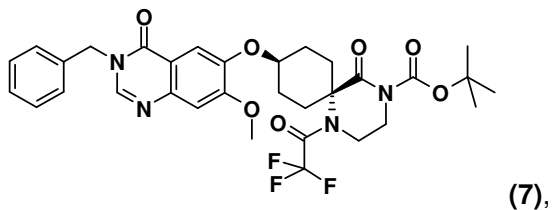
15

(G) la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (13) para formar un compuesto de la fórmula (7)



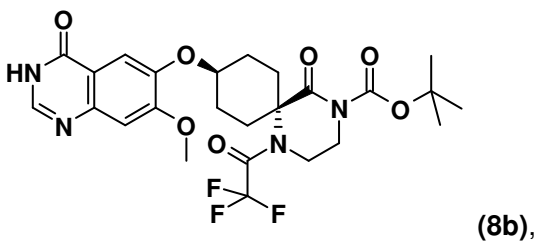
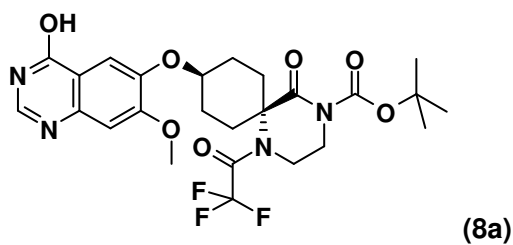
(13)

20



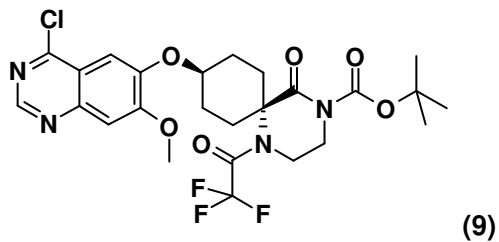
(H) la reacción de un compuesto de la fórmula **(7)** para formar un compuesto de la fórmula **(8a)** o su forma tautómera **(8b)**,

5



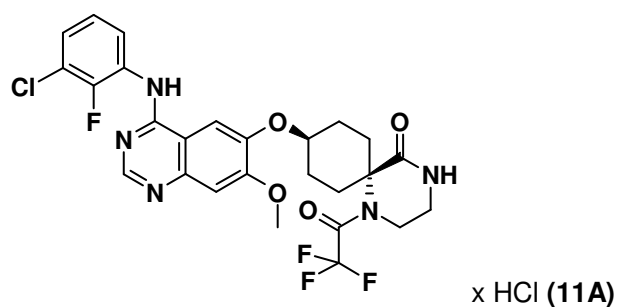
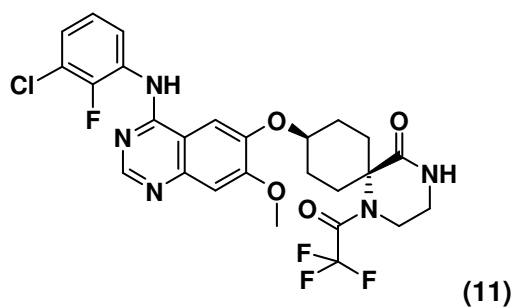
10

(I) la cloración del compuesto de la fórmula **(8a)** u **(8b)** para formar un compuesto de la fórmula **(9)**



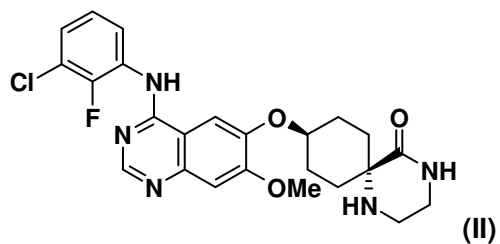
(J) + (K) la reacción del compuesto de la fórmula **(9)** con 3-cloro-2-fluoroanilina y separación de un grupo protector para dar un compuesto de la fórmula **(11)** o **(11A)**

15

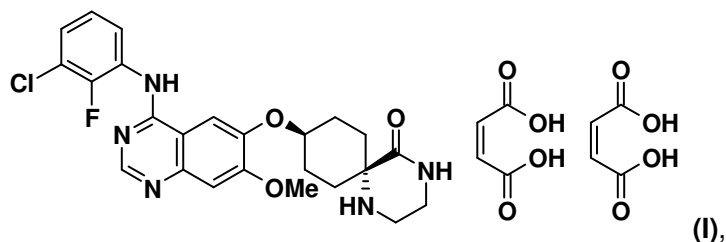


5

(L) separación de otro grupo protector para formar el compuesto de la fórmula (II)



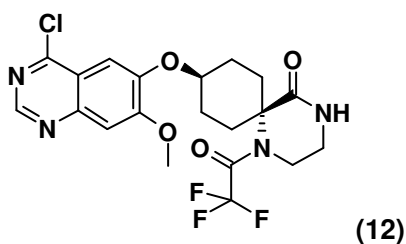
10 (M) reacción del compuesto de la fórmula (II) con ácido maleico para formar un compuesto de la fórmula (I), eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos,



en donde las etapas **(A)** a **(M)** del procedimiento tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula **(I)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos, que comprende las etapas **(A)** a **(M)** del procedimiento, en el que las etapas **(J+K)** del procedimiento son reemplazadas por las etapas **(N+O)**, en donde

(N+O) la separación de un grupo protector del compuesto de la fórmula **(9)** bajo formación del compuesto de fórmula **(12)** y subsiguiente reacción con 3-cloro-2-fluoranol para dar el compuesto de la fórmula **(11)** u **(11A)**



Se prefiere un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de fórmula **(I)**,

en donde el procedimiento se compone de las etapas **(I)**, **(J)**, **(K)**, **(L)** y **(M)** del procedimiento o se compone de las etapas **(I)**, **(N)**, **(O)**, **(L)** y **(M)** del procedimiento, en donde las etapas **(I)** a **(M)** del procedimiento tienen lugar consecutivamente en cada caso en la secuencia mencionada.

Además, se prefiere un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto de fórmula **(II)**,

caracterizado porque el procedimiento se compone de las etapas **(I)**, **(J)**, **(K)** y **(L)** del procedimiento o se compone de las etapas **(I)**, **(N)**, **(O)** y **(L)** del procedimiento,

en donde las etapas **(I)** a **(L)** del procedimiento tienen lugar consecutivamente en cada caso en la secuencia mencionada.

En particular, se prefiere la etapa **(G)** del procedimiento.

Además, se prefiere particularmente la etapa **(I)** del procedimiento.

5 Otro objeto de la invención es el compuesto intermedio de la fórmula **(6)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos.

Otro objeto de la invención es el compuesto intermedio de la fórmula **(7)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos.

10 Otro objeto de la invención es el compuesto intermedio de la fórmula **(8)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos.

Otro objeto de la invención es el compuesto intermedio de la fórmula **(9)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos.

Otro objeto de la invención es el compuesto intermedio de la fórmula **(11)** u **(11A)**, eventualmente en forma de sus tautómeros, solvatos o hidratos.

15 Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula **(I)**. Se prefiere una composición farmacéutica de aplicación oral que contiene un compuesto de la fórmula **(I)**.

Otro objeto de la invención son combinaciones medicamentosas, las cuales, junto a un compuesto de la fórmula **(I)** conforme a la reivindicación 1, contiene, como otro
20 principio activo, uno o varios compuestos que se seleccionan de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor de LTD4, antagonistas del receptor de LTB4, inhibidores de MAP quinasas, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2, y sustancias contra la tos o combinaciones
25 dobles o triples de las mismas.

En las etapas A, C a L y N del procedimiento se pueden emplear reactivos alternativos, seleccionados del grupo consistente en los reactivos listados en lo que sigue:

En la etapa del procedimiento

30 A: como suplemento a etilendiamina y cloroformo:
preferiblemente cloruro de benciltrietilamonio/NaOH, cloruro de tetrabutilamonio/KOH, cloruro de benciltrietilamonio/KOH, cloruro de tetrabutilamonio/NaOH, de manera particularmente preferida cloruro de benciltrietilamonio/NaOH;

- C: preferiblemente bases de alcoholatos, seleccionados del grupo consistente en NaO^tBu , KO^tBu y NaOEt , bases carbonato, seleccionadas del grupo consistente en Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 y Na_2CO_3 , de manera particularmente preferida metilato de sodio;
- 5 D: como suplemento a dicarbonato de di-terc.-butilo y DMAP (4-(dimetilamino)-piridina):
preferiblemente K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Li_2CO_3 y Na_2CO_3 , de manera particularmente preferida K_2CO_3 ;
- E: preferiblemente NaBH_4 y LiBH_4 , de manera particularmente preferida NaBH_4 ;
- 10 F: como suplemento a anhídrido del ácido trifluoroacético:
en calidad de base, preferiblemente trietilamina, base de Hünig, N-metilmorfolina y N,N-dietilanilina, de manera particularmente preferida trietilamina;
- G: como suplemento a 3-bencil-6-hidroxi-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona:
preferiblemente trifenilfosfina/éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico,
15 trifenilfosfina/éster dietílico del ácido azodicarboxílico, tributilfosfina/1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, de manera particularmente preferida trifenilfosfina/éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico;
- H: Catalizadores, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en Pd/C y $\text{Pd}(\text{OH})_2$, de manera particularmente preferida Pd/C ;
- 20 I: preferiblemente N-clorosuccinimida/trifenilfosfano (en combinación), cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tetracloruro de carbono/trifenilfosfano, diclorotrifenilfosforano y óxido de P,P-dicloro-fenilfosfina, de manera particularmente preferida N-clorosuccinimida/trifenilfosfano (en combinación);
- 25 J+K: como suplemento a 3-cloro-2-fluoroanilina:
preferiblemente HCl , ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y HBr , de manera particularmente preferida HCl ;
- L: preferiblemente etanolamina, amoníaco y $\text{Ba}(\text{OH})_2$, de manera particularmente preferida etanolamina;
- 30 I+N: preferiblemente N-clorosuccinimida/trifenilfosfano (en combinación), HCl , cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tetracloruro de carbono/trifenilfosfano, diclorotrifenilfosforano, óxido de P,P-dicloro-fenilfosfina, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-

toluenosulfónico y HBr, de manera particularmente preferida N-clorosuccinimida/trifenilfosfano (en combinación) y HCl.

En las etapas de procedimiento arriba descritas se prefiere el empleo de los siguientes disolventes, seleccionados del grupo recogido en cada caso:

5 En la etapa del procedimiento

A: CH₂Cl₂, CHCl₃, THF (tetrahidrofurano) y dioxano;

B: HOAc, dioxano, H₂O y disoluciones acuosas de los siguientes disolventes, seleccionados del grupo consistente en EtOH, THF, iPrOH, MeOH, NMP (N-metil-2-pirrolidona) y DMF (dimetilformamida);

10 C: ACN (CH₃CN), EtOH, MeOH, iPrOH, H₂O, THF y NMP;

D: ACN, EtOH y NMP;

E: H₂O, MeOH, EtOH, THF y dioxano;

F: Me-THF, THF, tolueno, CH₂Cl₂ y dioxano;

G: THF, NMP, dioxano, DMF y CH₂Cl₂;

15 H: iPrOH, dioxano, EtOH, MeOH, THF y NMP;

I: dioxano/ACN y THF/dioxano;

J: ACN, dioxano, THF y EtOH;

K: ACN, dioxano, THF y EtOH;

L: EtOH, MeOH, iPrOH y dioxano;

20 M: EtOH, MeOH y H₂O;

N: dioxano/ACN y THF/dioxano

O: EtOH, n-PrOH, dioxano y NMP

Las etapas de procedimiento arriba descritas se llevan a cabo preferiblemente en los siguientes intervalos de temperaturas:

25 En la etapa del procedimiento:

A: preferiblemente -15 a 40 °C, de manera particularmente preferida 0 a 20 °C,

B: preferiblemente 0 a 100 °C, de manera particularmente preferida 75 a 100 °C,

C: preferiblemente 0 a 65 °C, de manera particularmente preferida 15 a 30 °C,

D: preferiblemente 10 a 80 °C, de manera particularmente preferida 15 a 35 °C,

30 E: preferiblemente 0 a 40 °C, de manera particularmente preferida 0 a 15 °C,

F: preferiblemente -10 a 60 °C, de manera particularmente preferida 0 a 35 °C,

G: preferiblemente 10 a 65 °C, de manera particularmente preferida 45 a 60 °C,

H: preferiblemente 20 a 85 °C, de manera particularmente preferida 70 a 85 °C,

I: preferiblemente 20 a 100 °C, de manera particularmente preferida 70 a 95 °C,

J: preferiblemente 20 a 100 °C, de manera particularmente preferida 50 a 85 °C,

K: preferiblemente 20 a 100 °C, de manera particularmente preferida 50 a 85 °C,

L: preferiblemente 50 a 80 °C, de manera particularmente preferida 70 a 80 °C,

M: preferiblemente 0 a 75 °C, de manera particularmente preferida 0 a 70 °C,

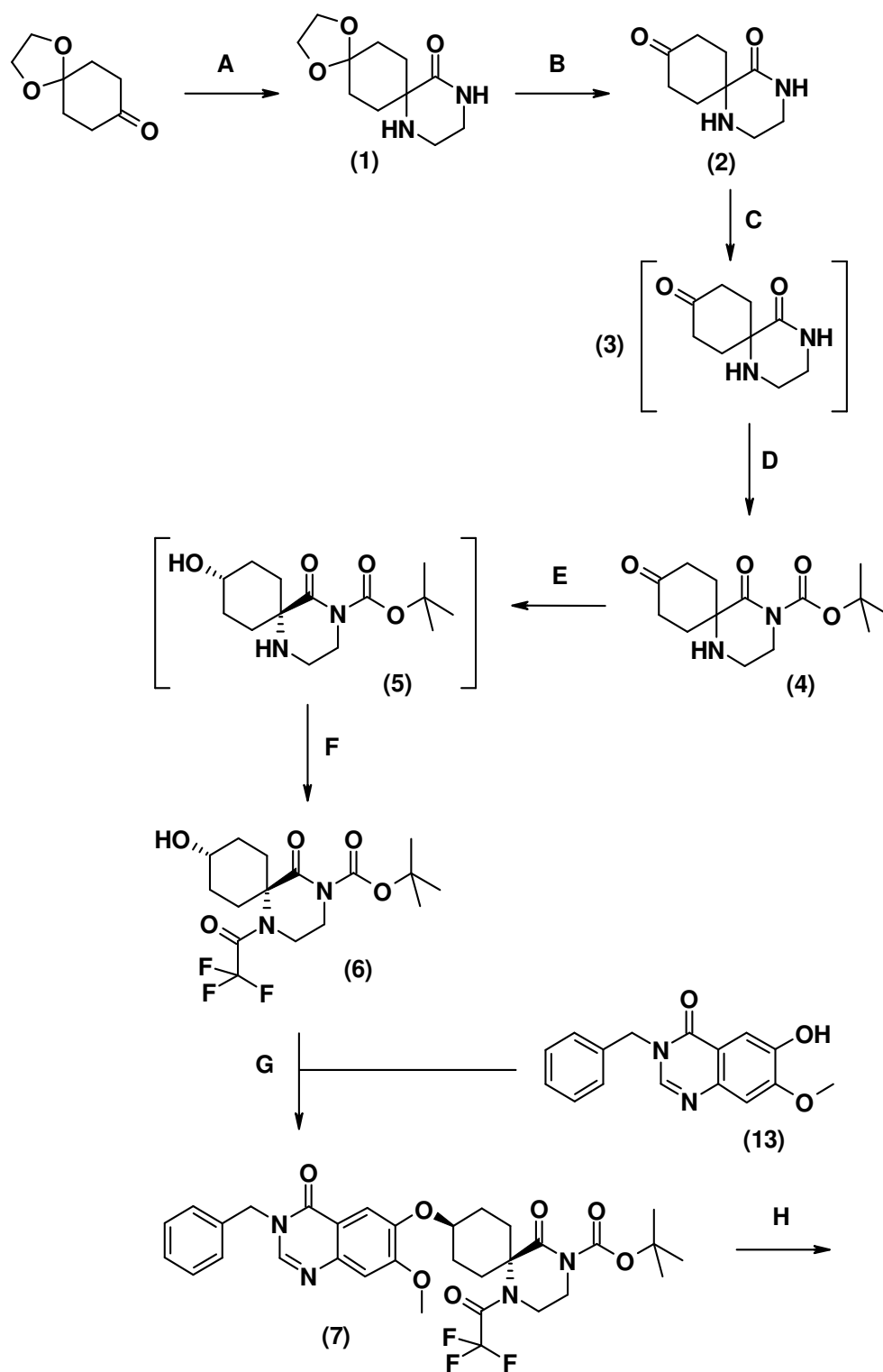
5 N: preferiblemente 20 a 100 °C, de manera particularmente preferida 50 a 85 °C,

O: preferiblemente 50 a 100 °C, de manera particularmente preferida 70 a 80 °C,

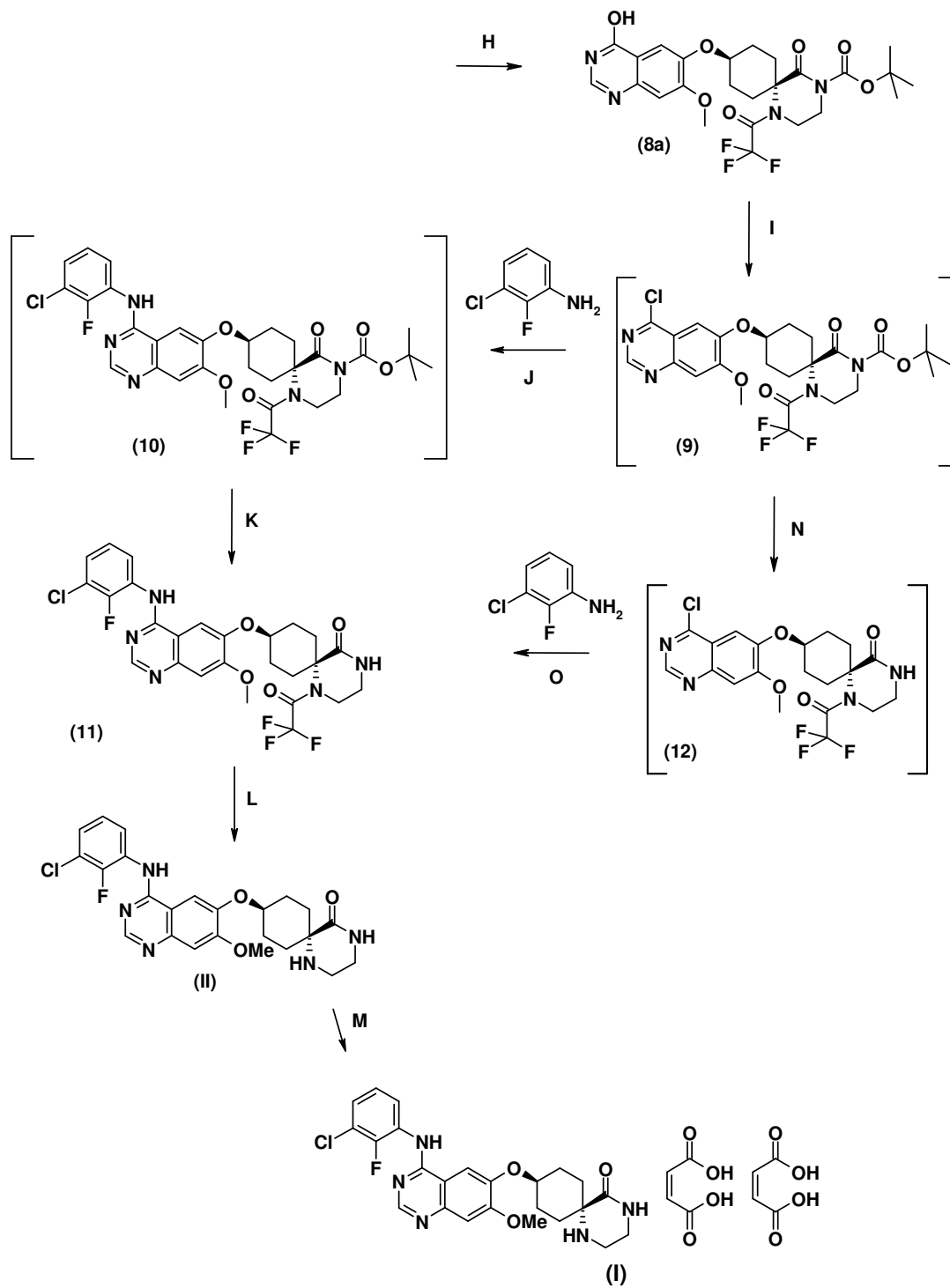
Preferiblemente, se emplean grupos protectores seleccionados del grupo consistente en bencilo, Cbz, trifluoroacetilo y Boc, en particular trifluoroacetilo y Boc.

La abreviatura Boc utilizada en las fórmulas anteriores significa carbamato de
10 butilo terciario y Cbz significa benciloxycarbonilo.

El Esquema 1 ilustra la síntesis de acuerdo con la invención. Todos los compuestos están representados en forma de sus bases.

Esquema 1 (parte 1 de 2) Síntesis del compuesto (I)

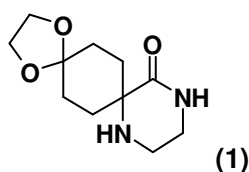
Esquema 1 (parte 2 de 2)



Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar los procedimientos para la preparación del compuesto de la fórmula (I) llevado a cabo a modo de ejemplo. Estos Ejemplos se han de entender como explicación de la invención, sin limitar la misma a su objeto.

5 Ejemplo 1

1,4-dioxa-9,12-diaza-diespiro[4.2.5.2]pentadecan-13-ona



10 **EtapA del procedimiento**

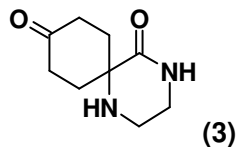
A una mezcla a base de 437 g de cloruro de benciltriethylamonio y 2700 ml de etilendiamina en 19,2 L de diclorometano se añaden gota a gota, a 5°C, 15,1 kg de lejía de sosa al 50%. A continuación, en el espacio de las siguientes 4,5 h, se añade gota a gota una disolución a base de 6000 g de 1,4-ciclohexandion-mono-etilencetal y 6100 g de cloroformo en 4,8 L de diclorometano a 5-15°C. El embudo de goteo se continúa aclarando con 3 L de diclorometano. Después de 15 h se añaden, a 15-25°C, 18 L de agua y 39 L de diclorometano. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentran por destilación. Después de haber separado por destilación 72 L de disolvente, se añaden a la suspensión 48 L de isopropanol y luego se separan por destilación otros 30 L de disolvente. Después de enfriar hasta 3°C, el precipitado se separa por filtración y se continúa lavando dos veces con sendos 7,5 L de isopropanol frío. Después de secar a 50°C en vacío, se obtienen 6144 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 227 [M+H]⁺

25

Ejemplo 2

1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona



Etapa B del procedimiento

A 6085 g de 1,4-dioxo-9,12-diaza-diespiro[4.2.5.2]pentadecan-13-ona en 25 kg de ácido acético se añaden gota a gota, a 80-100 °C, 14,5 kg de HCl 4 M en dioxano en el espacio de 15 min. El embudo de goteo se continúa aclarando con 3 kg de ácido acético. Al cabo de 140 min, la suspensión se enfría hasta 20 °C. Después de 2 h, el precipitado se separa por filtración y se lava dos veces con sendos 12 L de dioxano. Después de secar a 60 °C en vacío, se obtienen 5333 g de producto en forma del hidrocloreto.

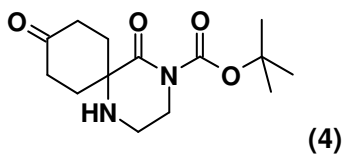
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 183 [M+H]⁺

Etapa C del procedimiento

5200 g de hidrocloreto de 1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona en 52 L de acetonitrilo se mezclan a TA, en el espacio de 3h, con 4370 ml de disolución de metilato de sodio al 30% en metanol. El embudo de goteo se continúa aclarando con 1 L de metanol. Se añaden 250 g de carbonato de sodio y la tanda se agita durante 16 h. Se separan por destilación 30 L de disolvente y, después de la adición de 20 L de acetonitrilo, la suspensión se filtra. La torta de filtración se lava con 10 L de acetonitrilo. Del filtrado se separan por destilación 22 L de disolvente y el residuo, que contiene el producto, se continúa haciendo reaccionar directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 3

Éster terc.-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico



Etapa D del procedimiento

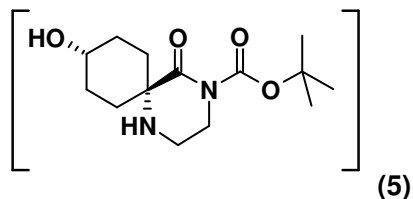
Al residuo de la tanda anterior, que contiene la 1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-5,9-diona, se agregan 6573 g de carbonato de potasio y 145 g de 4-(dimetilamino)-piridina. A

continuación, en el espacio de 30 min, se añaden gota a gota 6487 g de dicarbonato de di-terc.-butilo en 8 L de acetonitrilo. El embudo de goteo se continúa aclarando con 2 L de acetonitrilo. Al cabo de 100 min, la tanda se añade a 10°C a 20 L de agua. Se continúa aclarando con 2 L de agua, 5 L de acetonitrilo y 16 L de tolueno. Tras separar las fases, la fase orgánica se mezcla con 10 L de tolueno. Se separan por destilación 55 L de disolvente. Después de la adición de 30 L de metilciclohexano y 10 L de tolueno, se inocula con producto y la suspensión se agita a 20-30°C durante 14h. Se añaden 20 L de metilciclohexano y se enfría hasta -5°C. Después de 2.5 h, el precipitado se separa por filtración y se lava con 10 L de metilciclohexano. Después de secar a 50°C en vacío, se obtienen 5160 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 283 [M+H]⁺

Ejemplo 4

Éster terc.-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico



Etapa E del procedimiento

A una mezcla a base de 5000 g de éster terc.-butílico del ácido 5,9-dioxo-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico en 35 L de agua se añaden gota a gota, a 3°C y en el espacio de 17 min, 201 g borohidruro de sodio en 5 L de agua. El embudo de goteo se continúa aclarando con 1.4 L de agua. Al cabo de 15 min se añaden 30 L de metil-tetrahidrofurano. Después de la adición de 10 L de disolución sat. de carbonato de potasio, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 20 L de metil-tetrahidrofurano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 1 L de disolución saturada de sal común. La fase orgánica se separa y se diluye con 27,5 L de metil-tetrahidrofurano. Se separan por destilación 55 L de disolvente. A continuación, se añaden 15 L de metil-tetrahidrofurano y se separan por destilación 15 L de disolvente. A continuación, se

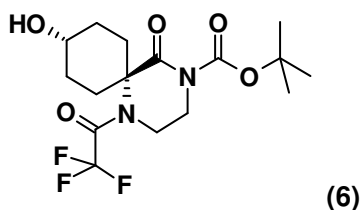
añaden 20 L de metil-tetrahidrofurano y se separan por destilación 20 L de disolvente. A continuación, se añaden 20 L de metil-tetrahidrofurano y se separan por destilación 20 L de disolvente. El residuo, que contiene el producto, se continúa haciendo reaccionar directamente en la etapa siguiente.

5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 285 [M+H]⁺

Ejemplo 5

Éster terc.-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico

10



Etapa F del procedimiento

A la fase orgánica de la tanda anterior se añaden 11,1 L de trietilamina. A
 15 continuación, se añaden gota a gota, en el espacio de 30 min y a 3-25°C, 5170 ml de anhídrido del ácido trifluoroacético. Al cabo de 15 min se añaden 12,4 L de metanol. Después de 1h, se separan por destilación 30 L de disolvente en vacío. Luego se añaden otros 15,3 L de metanol y se separan por destilación al vacío 8 L de disolvente. Se añaden 12,4 L de metanol y a 1-10°C se añaden gota a gota, en el espacio de 50 min, 35
 20 L de agua. Después de 1h a 2°C, el precipitado se separa por centrifugación y se lava con 10 L de una mezcla 2:1 a base de agua y metanol y luego todavía con 10 L de agua. Después de secar a 55°C en el armario de aire circulante, se obtienen 5299 g de producto en forma de una mezcla cis/trans.

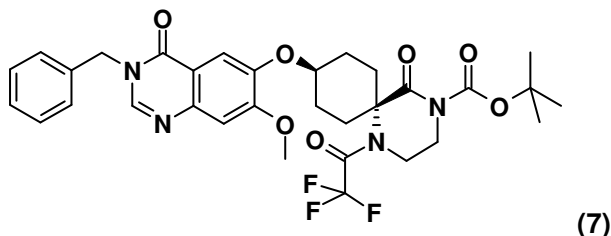
Este producto bruto se suspende en 70 L de tolueno. A continuación, se separan por
 25 destilación 500 ml de disolvente y luego se agregan 10 L de tolueno. Luego se enfría la disolución y se inocula a 52 °C con producto. Después de 3 h a 1°C, el precipitado se separa por centrifugación y se lava con 8 L de tolueno frío. Después de secar a 55°C en vacío, se obtienen 4398 g de producto que aún contiene aprox. 4% de producto trans.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 381 [M+H]⁺

30

Ejemplo 6

Éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico



5

Etapa G del procedimiento

A una mezcla a base de 3500 g de éster terc.-butílico del ácido (cis)-9-hidroxi-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico, 2362 g de 3-bencil-6-hidroxi-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona y 3292 g de trifenilfosfina en 45 L de tetrahidrofurano se añaden gota a gota, a 50-55°C y en el espacio de 100 min, 2471 ml de éster diisopropílico del ácido azo-dicarboxílico. El embudo de goteo se continúa aclarando con 4 L de tetrahidrofurano y se separan por destilación en vacío 30 L de disolvente. A continuación, durante la adición continua de 60 L de etanol, se separan por destilación otros 30 L de disolvente a la presión normal. Se inocula con producto y se deja enfriar lentamente hasta TA. Después de 19 h, el precipitado se separa por filtración y se lava con 15 L de etanol. Después de secar a 50°C en vacío, se obtienen 4710 g de producto.

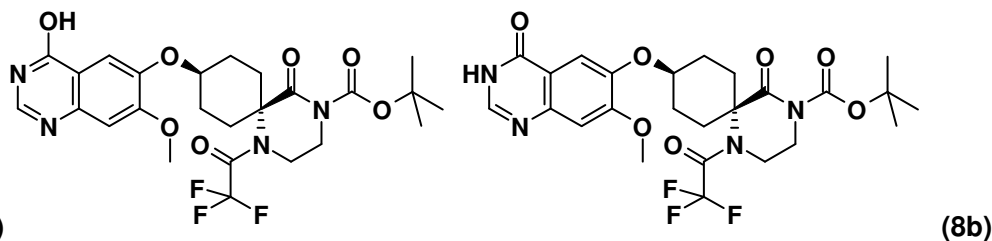
15

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 645 [M+H]⁺

20

Ejemplo 7

Éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico



25

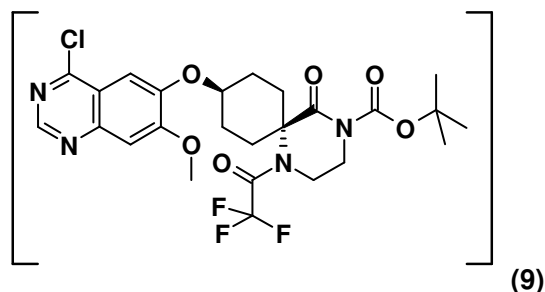
Etapla H del procedimiento

A una mezcla a base de 4700 g de éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-(3-bencil-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico en 33 L de isopropanol y 33 L de dioxano se agregan 470 g de paladio (al 10%) sobre carbono. Después de 4 h de hidrogenación a 80 °C, se filtra a 60 °C y se continúa lavando con una mezcla a base de 10 L de isopropanol y 10 L de dioxano. Del filtrado se separan por destilación en vacío 58 L de disolvente y se agregan 32 L de terc.-butilmetiléter. Después de 2 h a 0-5 °C, el precipitado se separa por filtración y se lava con 15 L de terc.-butilmetiléter. Después de secar a 50 °C en vacío, se obtienen 4153 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 555 [M+H]⁺

Ejemplo 8

Éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-(4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico

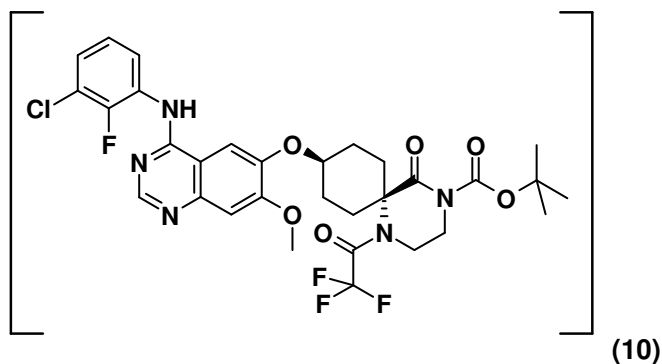


Etapla I del procedimiento

A una mezcla a base de 5500 g de éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico y 3122 g de trifenilfosfina en 24 L de dioxano se añaden a 60 °C 1590 g de N-clorosuccinimida en 20 L de acetonitrilo en el espacio de un minuto. El embudo de goteo se continúa aclarando con 4 L de acetonitrilo y la tanda se calienta durante 30 min hasta 80-90 °C. La tanda, que contiene el producto, se emplea directamente en la siguiente etapa.

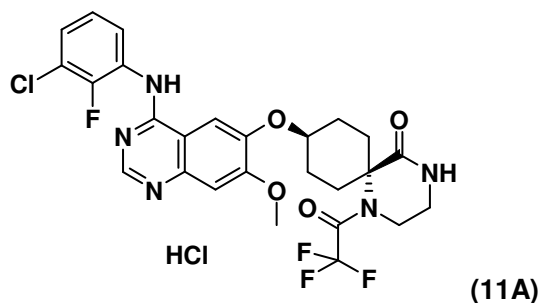
Ejemplo 9

Éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]- 5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico



5

Hidrocloreto de (trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



10

Etapa J+K del procedimiento

Después de 20 min a 50-60°C se añaden a la tanda 1733 g de 3-cloro-2-fluoroanilina. El embudo de goteo se continúa aclarando con 2 L de acetonitrilo. A continuación, se añaden 7,8 kg de ácido clorhídrico 4 M en dioxano, y la tanda se agita durante 45 min a 55-80°C. Después de enfriar a 1°C, el material precipitado se separa por filtración y se lava con 10 L de etanol. El material precipitado se suspende en 40 L de etanol y se mezcla con 290 g de 3-cloro-2-fluoroanilina. La suspensión se agita durante 45 min a 70 -80°C y luego durante 13 h a TA. El material precipitado se separa por

filtración y se lava con 10 L de etanol. Después de secar a 60°C en vacío, se obtienen 4853 g de producto en forma del hidrocloreuro.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

5 O:

Etapas O del procedimiento

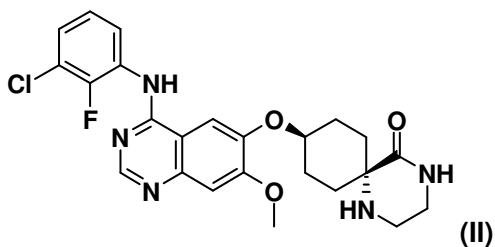
Una mezcla a base de 3,42 g de (trans)-9-(4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona y 1,25 g de 3-cloro-2-fluoroanilina en 40 ml de etanol se calienta durante 2 h hasta 80°C. Después de enfriar la suspensión hasta 20°C y de agitar durante 16 h, el material precipitado se separa por filtración y se lava con 10 mL de etanol y 10 mL terc.-butilmetiléter. Después de secar a 100°C en vacío, se obtienen 3,28 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 582 [M+H]⁺

15

Ejemplo 10

(trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



20

Etapas L del procedimiento

Una mezcla a base de 4700 g de (trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona y 5150 g de etanolamina en 47 L de etanol se calienta durante 17 h hasta 75-80°C. Después de enfriar la suspensión a 20°C, el material precipitado se separa por filtración y se lava con 15 L de etanol. Después de secar a 60°C en vacío, se obtienen 3776 g de producto en forma de solvato de mono-etanol.

25

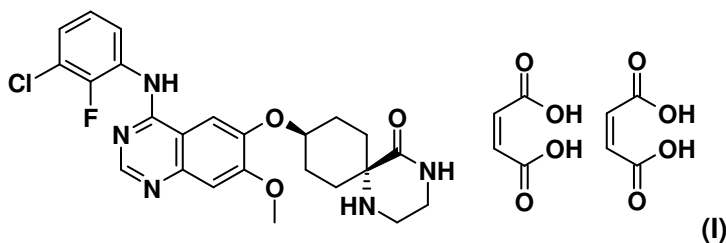
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,44-7,55 (2H, m), 7,37 (1H, s); 7,28 (1H, t); 7,22 (1H, s); 4,63-4,69 (1H, m); 4,33 (1H, t); 3,96 (3H, s); 3,41-3,49 (2H, m); 3,11-3,16 (2H, m); 2,82-2,87 (2H, m); 2,30 (1H, s); 2,14-2,23 (2H, m); 1,84-1,97 (4H, m); 1,44-1,51 (2H, m); 1,06 (3H, t).

5

Ejemplo 11

(trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona compuesto de ácido dimaleico



10

Etapas M del procedimiento

A 3500 g de (trans)-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona solvato de mono-etanol en 18 L de etanol se añade a 77 °C una disolución de 1680 g de ácido maleico en 7 L de etanol y 7 L de agua. El embudo de goteo se continúa aclarando con 3 L de etanol. La disolución se inocula a 66°C con producto y después de 5 min se añaden gota a gota a la suspensión 35 L de etanol. La suspensión se enfría a 20°C y se agita durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se enfría a 1°C y se agita durante 16 h a esta temperatura. El material precipitado se separa por filtración y se lava dos veces con sendos 10 L de etanol. Después de secar a 60 °C en vacío, se obtienen 4362 g de producto.

15

20

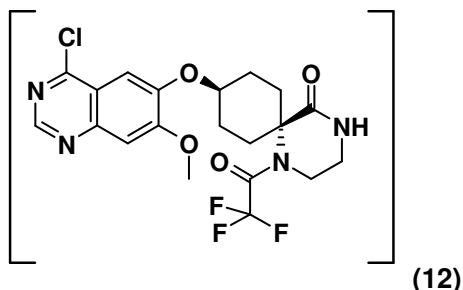
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 486 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s); 8,24 (1H, s); 7,93 (1H, s); 7,50-7,57 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m); 7,27 (1H, s); 6,15 (4H, s); 4,65-4,71 (1H, m); 3,98 (3H, s); 3,45-3,51 (2H, m); 3,39-3,44 (2H, m); 2,38-2,48 (2H, m); 2,06-2,15 (2H, m); 1,83-2,02 (4H, m).

25

Ejemplo 12

(trans)-9-(4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecan-5-ona



Etapa I+N del procedimiento

A una mezcla a base de 60 g de éster terc.-butílico del ácido (trans)-9-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,4-diaza-espiro[5.5]undecano-4-carboxílico y 37,5 g de trifenilfosfina en 300 mL de dioxano se añaden a 60°C 19,6 g de N-clorosuccinimida en 240 mL de acetonitrilo en el espacio de dos minutos. La tanda se calienta durante 100 min hasta 80-90°C. Después de 20 min a 50-60°C se añaden a la tanda 84 mL de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y la tanda se agita durante 3 h a 50-85°C. Después de agitar durante 17 h a temperatura ambiente, se enfría hasta 5°C y el material precipitado se separa por filtración. La torta de filtración se lava con una mezcla 1:1 de dioxano/acetonitrilo y con terc.-butilmetiléter. Después de secar a 50°C, se obtienen 40 g de producto.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

Cálculo de datos

Para el cálculo de los datos recogidos en anejo se utilizan los siguientes aparatos y condiciones de ensayo:

Difractómetro de polvo de rayos X

Difractómetro de polvo de rayos X STOE Stadi P con un detector sensible al lugar en modo de transmisión con un monocromador primario de germanio (111) doblado; longitud de onda utilizada: CuK_{α1} con $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$; funcionamiento de los tubos de rayos X con 40 kV, 40 mA; intervalo 2Θ : 3 - 40 °

Equipo de termoanálisis

Se utiliza un aparato DSC 822 de la razón social Mettler Toledo. Se aplican los siguientes parámetros de medida: tasa de caldeo: 10 K/min; tipo de crisol: crisol de aluminio agujereado; atmósfera: N₂, caudal 80 ml/min; pesajes típicos: 3 -10 mg.

Se emplea un aparato TGA/SDTA 851 de la razón social Mettler Toledo, el cual
5 está acoplado con un espectrómetro Nicolet FT-IR 4700 (para el análisis de las porciones volátiles). Se aplican los siguientes parámetros de medida: tasa de caldeo: 10 K/min; tipo de crisol: crisol de óxido de aluminio abierto; atmósfera: N₂, caudal 20 ml/min, pesajes típicos: 15 - 25 mg.

El punto de fusión del compuesto (**I**) se puede tomar del diagrama DSC/TG de la figura 2
10 en el anejo.

Equipo para los ensayos de sorción de agua

Se emplea un aparato DVS-1 de la razón social Surface Measurement Systems (= SMS), con el fin de investigar el comportamiento higroscópico: se aplican los siguientes
15 perfiles en húmedo: de 10 – 90 % h.r. en escalones de 10 %, se registran perfiles de sorción, así como de desorción, pesajes típicos: 10-20 mg

Los diagramas correspondientes (representación cinética e isoterma) de las diferentes formas se muestran en las figuras 3 a) y b).

20 **Ensayo biológico**

Las propiedades biológicas del compuesto (**I**) se examinan, por ejemplo, como sigue:

La inhibición de la transmisión de señales inducida por EGF-R puede detectarse, p. ej., con células que expresan el EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación
25 dependen de la estimulación por parte de EGF o TGF-alfa. Una línea de células hematopoyética murina se modifica genéticamente de manera que expresa EGF-R humano funcional. La proliferación de esta línea de células puede ser estimulada, por lo tanto, mediante EGF.

El ensayo se lleva a cabo como sigue:

30 Las células se cultivan en medio RPMI/1640. La proiliferación se estimula con 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Para el examen de la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención estos compuestos se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% y se añaden en diferentes diluciones a los cultivos,

ascendiendo la concentración máxima de DMSO al 1%. Los cultivos se incuban durante 48 horas a 37°C.

Para la determinación de la actividad inhibidora del compuesto **(I)** de acuerdo con la invención se mide el número de células relativo con el Ensayo de Proliferación de Células No Radiactivo Cell Titer 96TM AQueous (Promega) en unidades de D.O.. El número de células relativo se calcula en porcentaje del control y se deriva la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI50).

10 Tabla 2

Compuesto	Inhibición de la proliferación dependiente de EGFR CI ₅₀ [nM]
(I)	4

Indicaciones

Tal como se halló, el compuesto de la fórmula **(I)** se caracteriza por numerosas posibilidades de aplicación en el área terapéutica. Se han de destacar aquellas posibilidades de aplicación para las que el compuesto según la invención de la fórmula **(I)** se puede usar preferiblemente, en virtud de su eficacia farmacéutica, como inhibidor de tirosina quinasa.

El compuesto de la fórmula general **(I)** conforme a la invención inhibe, por consiguiente, la transducción de señales a través de tirosina quinasas, tal como se puso de manifiesto en el ejemplo del receptor de EGF humano, y son útiles por lo tanto para el tratamiento de procesos patofisiológicos que son provocados por una hiperfunción de las tirosina quinasas. Estos son, por ejemplo, tumores benignos y malignos, especialmente, los tumores de origen epitelial y neuroepitelial, la metástasis así como la proliferación anormal de células vasculares endoteliales (neoangiogénesis).

El compuesto **(I)** conforme a la invención es también útil para la prevención y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmonares, que transcurren con una producción de mucosidad acrecentada o modificada, las cuales son provocadas por estimulación de tirosina quinasas, como por ejemplo en el caso de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, asma, bronquiectasias, rinitis alérgicas o

no alérgicas o sinusitis, fibrosis quística, carencia de α 1-antitripsina, o en el caso de tos, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y vías respiratorias hiperreactivas.

El compuesto **(I)** es también adecuado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal y de las vías biliares y de la vesícula biliar, las cuales
5 transcurren con una actividad perturbada de las tirosina quinasas, se dan, por ejemplo, en el caso de modificaciones inflamatorias agudas o crónicas, tales como colecistitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y tumores o poliposis en el tracto gastrointestinal o como se producen en enfermedades del tracto gastrointestinal que discurren con una secreción incrementada, tales como enfermedad de Ménétrier, adenomas secernizantes
10 y síndrome de pérdida de proteínas.

Además, el compuesto **(I)** puede utilizarse para el tratamiento de otras enfermedades que son provocadas por una función aberrante de tirosina quinasas tales como, p. ej., hiperproliferación epidermal (psoriasis), hiperplasia de la próstata benigna (BPH - siglas en alemán), procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmune, hiperproliferación
15 de células hematopoyéticas, para el tratamiento de pólipos nasales, etc.

Combinaciones

El compuesto de la fórmula **(I)** puede pasar a emplearse solo o en combinación
20 con otros principios activos. Estas combinaciones se pueden administrar ya sea simultánea o secuencialmente. Eventualmente, el compuesto de la fórmula **(I)** puede emplearse también en combinación con **W**, en donde **W** representa un principio farmacológicamente activo y se selecciona (por ejemplo) del grupo consistente en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del
25 receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), inhibidores de MAP quinasas tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, antagonistas del receptor de bradiquinina (BK1, BK2), antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2, y sustancias antitusígenas.

Además, se pueden combinar combinaciones dobles o triples de **W** con los
30 compuestos de la fórmula **(I)**. Combinaciones de **W** con el compuesto de la fórmula 1, mencionadas a título de ejemplo, serían:

- **W** representa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonistas del receptor de LTD4,

- **W** representa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas del receptor de LTD4,
- **W** representa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonista del receptor LTD4
- 5 • **W** representa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR o antagonista del receptor LTD4
- **W** representa un inhibidor de EGFR, combinado con un anticolinérgico.

Como betamiméticos se pueden utilizar preferentemente compuestos que se escogen entre el grupo que comprende arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clembuterol, fenoterol, hexoprenalina, ibutero, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrin, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, sotereno, sulfoneterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol y

3-(5-{2-[2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 5-[3-(4,4-dietil-indan-2-ilamino)-1-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-2-[4-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(4-fluoro-4-hidroxifenil)-1-2-[2-(3,5-bencimidazolil)-6-1-2-metil-2-2,3-butilamino]etanol, 1-[6-(2,2-metoxibencil-amino-1)-4-hidroxifenil]-2-[2-(3-bencimidazolil)-2-metil-2-2,3-butilamino]etanol, 5-[2H-5-2,3-hidroxi-3-oxo-4H-benzoxazin-8-il]-1-2-[1,1-(4,4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]-1-etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-benzoxazin-8-il]-1-2-[1,33-(2-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]-1-etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1-benzoxazin-8-il]-1-2-[1,33-(2-2,3-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]-1-etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1-benzoxazin-8-il]-1-2-[2-[3-(4,4-6-metoxifenil)-triazol-3-il]-1-2-metil-1-butilamino]-6-etanol, 5-hidroxi-1,3-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-8-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(2-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol, 6-hidroxi-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-1-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico del ácido 2-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-hidroxi-{3-hidroxi-2-[2-(ácido 2-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4,4-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-etil}-6-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-{2-hidroxi-2-2-(2-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-(4-etil-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, ácido

8-(4-{2-[1,1-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-7-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazin-il)-etilamino]-1-2-metil-propil}-6-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, 2-hidroxi-(1-hidroxi-2-{2-[2-(4-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil-etilamino]-6-etil}-benzaldehído, N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, 8-hidroxi-1-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-[2-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-metil-fenil]-urea, 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida, -

(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[1,1-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino-propil]-fenil}-acetamida, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-hidroxiquinolin-2(H)-ona, (R,S)-[2-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, -(R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol, (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(4-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino}etil)fenol, (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-hidroxifenil]formamida, (R,S)-4-[2-(2-{[6-(2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-(hidroximetil)fenol, (R, S)-N-[(1,1-difluoro-{[6-(2-hidroxi-[2-hidroxi-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi}etil)fenil]urea, -[3-(1,1-difluoro-{[6-(2-hidroxi-2,3-{2-hidroxi-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi}etil)fenil]imidazolidina-2,4-diona, (R,S)-[2-(2-{[6-(2,2-difluoro-(7-metoxifenil)etoxi]hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-(hidroximetil)fenol, 5-((R)-[6-(2,2-difluoro-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-1-hidroxi-quinolin(H)-ona, -((1R)-[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil-(hidroximetil)fenol, (R,S)-[2-(2-{[3,3-difluoro-fenilpropoxi]hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-(hidroximetil)fenol, (R,S)-[2-(2-{[2,2-difluoro-feniletoxi]-4,4-difluorohexil]amino}-1-hidroxi-etil)-(hidroximetil)fenol y (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-

(hidroximetil)fenol, 7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos
5 farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

10 Como anticolinérgicos se usan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: sales de tiotropio, de preferencia la sal bromuro, sales de oxitropio, de preferencia la sal bromuro, sales de flutropio, de preferencia la sal bromuro, sales de ipratropio, de preferencia la sal bromuro, sales de aclidinio, de preferencia la sal bromuro, sales de glicopirronio, de preferencia la sal
15 bromuro, sales de trospio, de preferencia la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. En las sales antes mencionadas, los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones X, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato,
20 fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato como iones conjugados. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduros y metansulfonatos. Otros compuestos mencionados son:

metobromuro del éster tropanólico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster
25 escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro del éster tropanólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro del éster tropanólico
30 del ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro del éster tropanólico del ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro del éster tropanólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster tropanólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-

hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico de éster metílico del ácido 4,4'-difluorbencílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico y metobromuro de éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico. Los compuestos antes mencionados también se pueden emplear como sales en el marco de la presente invención, empleando en lugar del metobromuro las sales meto-X, en donde X puede tener los significados antes citados para X⁻.

Como corticosteroides se usan en este caso con preferencia compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por: beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, tipredano y pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-, (1116)-(9CI) (NCX-1024), 16,17-butilidenodioxo-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541), éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster cianometílico del ácido 6alfa,69alfa-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxo-17alfa-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17beta-carboxílico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda

referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, 5 dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de PDE4 se usan en este caso, preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast, tetomilast, y

10 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418), N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)), amida del ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxindol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)), , 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613), 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletil]-piridina (CDP-840), N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridinacarboxamida (PD-168787), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440), 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585), (3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), beta-[3-

20 (ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801), imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil- (D-22888)5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712), 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-bencenometanol (L-826141) N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-

25 difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-

30 ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (R)-(+)-etilo, [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (S)-(-)-etilo, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-

tienil)-9*H*-pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-
 (terc.-butil)-9*H*-pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina,
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos
 5 farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por
 adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro,
 hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato,
 hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato,
 hidrobenzoato e hidro-*p*-toluensulfonato.

10 En calidad de antagonistas del receptor LTB₄ pasan a emplearse en este caso, de
 preferencia, compuestos tales como, p. ej., Amebulant (= éster etílico del ácido [[4-[[[3-[[4-
 [1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]fenoxi]metil]fenil]metoxi]fenil]iminometil]-carbámico),
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos, profármacos o
 15 hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las
 sales por adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro,
 hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato,
 hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato,
 hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluensulfonato.

20 En calidad de antagonistas del receptor LTD₄ pasan a emplearse en este caso,
 de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo consistente en Montelukast,
 Pranlukast, Zafirlukast y (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-
 4*H*-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507), ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-
 propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001), ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-
 25 quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoacético, ácido 1-
 (((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-*b*]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-
 metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanoacético, ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-
 benzofuranil]oximetil]fenil]acético,
 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y
 30 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos
 farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por
 adición de ácidos seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro,
 hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato,
 hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato,

hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas del receptor de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de MAP quinasas se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por:

Bentamapimod (AS-602801), Doramapimod (BIRB-796), 5-carbamoilindol (SD-169), 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridinacarboxamida (VX-702), alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolacetronitrilo (AS-601245), ácido 9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocina-10-carboxílico (CEP-1347) y 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables.

Como antagonistas del receptor de bradiquinina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por icatibanto y 1-piperazinapentanaminio, cloruros, hidroccloruros de delta-amino-4-[[4-[[[2,4-dicloro-3-[[[(2,4-dimetil-8-quinolinil)oxi]metil]fenil]sulfonil]amino]tetrahydro-2H-piran-4-il]carbonil]-N,N,N-trimetil-ε-oxo-, (1:1:1), (deltaS)- (MEN-16132), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como antagonistas de endotelina pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que se seleccionan del grupo compuesto por actelion-1, ambrisentan, sitaxsentan, N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[4-(4-cloro-3-metil-5-isoxazolil)amino]sulfonil]-2-tiofenocarboxamidas (TBC-3214) y bosentan, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias antitusivas pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo compuesto por hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextramatorfano eventualmente en forma de sus racematos,

enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Como sustancias de antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2 preferidos pasan a emplearse en este caso, de preferencia, compuestos tales como, p. ej., 3-[[3-
5 [(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[[[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]-ciclobut-3-eno-1,2-dionas (SCH-527123),
eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

10 De acuerdo con la invención se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de MAP quinasas tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas del receptor de
15 endotelina, sustancias antitusígenas, antes mencionados, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2, asimismo seleccionados del grupo consistente en hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

20

Composiciones farmacéuticas

El compuesto según la invención se puede administrar por vía oral, transdérmica, inhalativa, parenteral o sublingual. El compuesto según la invención está presente en este caso como componentes activos en formas de administración usuales, por ejemplo
25 en composiciones que están compuestas esencialmente de un vehículo farmacéutico inerte y una dosis efectiva del principio activo como, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sellos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios, sistemas transdérmicos, etc.. Una dosis eficaz del compuesto según la invención es, con una aplicación oral, de entre 0,1 y 5000, con preferencia de entre 1 y 500, con preferencia
30 especial de entre 5-300 mg/dosis, en el caso de una aplicación intravenosa, subcutánea o intramuscular, de entre 0,001 y 50, con preferencia de entre 0,1 y 10 mg/dosis. Para la inhalación son apropiadas según la invención las soluciones que contienen 0,01 a 1,0, con preferencia 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la aplicación inhalativa, se prefiere el uso de polvos, soluciones etanólicas o acuosas. De la misma manera es posible emplear

el compuesto según la invención como solución de infusión, con preferencia en una solución fisiológica de cloruro de sodio o una solución de sal nutriente.

El compuesto según la invención se puede emplear solo o en combinación con otros principios activos según la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Las formas de administración apropiadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, jugos, emulsiones o polvos dispersables. Los comprimidos correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, por mezclado 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 constar también de 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 arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envoltura de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados anteriormente en el caso de los comprimidos.

Jarabes de las sustancias activas o de las combinaciones de sustancias activas conformes a la invención pueden contener además, 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 soluciones inyectables se preparan de manera usual, por ejemplo, por adición de agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiamintetraacético y se envasan en viales para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los
5 vehículos previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

En el caso de administración farmacéutica, el compuesto conforme a la invención se utiliza por lo regular en animales vertebrados de sangre caliente, especialmente en el ser humano, en dosis de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1-15
10 mg/kg. Para su administración, se puede incorporar éste con una o varias sustancias inertes y/o diluyentes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas
15 tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en los preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, esprais o supositorios.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

20 Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Grageas con 75 mg de sustancia activa

Composición:

25	1	núcleo de gragea contiene:		
		principio activo	75,0	mg
		fosfato de calcio	93,0	mg
		almidón de maíz	35,5	mg
		polivinilpirrolidona	10,0	mg
30		hidroxipropilmetilcelulosa	15,0	mg
		estearato de magnesio	1,5	mg
			230,0	mg

Preparación:

El principio activo se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad de estearato de magnesio indicada. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan los
 5 comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, en una máquina apropiada estas piezas se trituran a través de un tamiz con 1,5 mm de amplitud de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

10

Peso del núcleo: 230 mg
 Troquel: 9 mm, convexo

Los núcleos de las grageas así preparados se revisten con una película,
 15 constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

20 B) Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:
 principio activo 100,0 mg
 25 lactosa 80,0 mg
 almidón de maíz 34,0 mg
 polivinilpirrolidona 4,0 mg
 estearato de magnesio 2,0 mg
 220,0 mg.

30

Procedimiento de preparación:

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y de secar en la estufa de secado por soleras a

50 °C se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por mezcladura el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

5 Diámetro: 10 mm, biplano, faceteado por ambas caras
y muesca parcial en una cara.

C) Comprimidos con 150 mg de principio activo

10 Composición:

1	comprimido contiene:	
	principio activo	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
15	ácido silícico coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

20 Preparación:

El principio activo, mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

25 El granulado, secado a 45 °C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

Peso del comprimido: 300 mg

Troquel: 10 mm, plano

30

D) Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

Composición:

1	cápsula contiene:	
	principio activo	150,0 mg

almidón de maíz seco	aprox. 180,0 mg
lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	3,0 mg
aprox.	420,0 mg

5

Preparación:

El principio activo se mezcla con los coadyuvantes, se pasa por un tamiz de una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

- 10 Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg
Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

E) Supositorios con 150 mg de sustancia activa

15 Composición:

1 supositorio contiene:

principio activo	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
20 monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0 mg
	2000,0 mg.

Preparación:

- 25 Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

F) Suspensión con 50 mg de sustancia activa

Composición:

30 100 ml de suspensión contienen:

principio activo	1,00 g
sal de Na de carboximetilcelulosa	0,10 g
éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g

	azúcar de caña	10,00 g
	glicerina	5,00 g
	solución de sorbita al 70%	20,00 g
	aromatizante	0,30 g
5	agua dest.	ad 100,00 ml

Preparación:

Se calienta agua destilada a 70 °C. Aquí se disuelven bajo agitación éster metílico y éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade la sustancia activa bajo agitación y se dispersa de modo homogéneo. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y la sustancia aromatizante, la suspensión se evacua bajo agitación para quitarle el aire.

15 5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

G) Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

20	principio activo	10,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	Aqua bidest hasta	2,0 ml

Preparación:

25 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

H) Ampollas con 50 mg de sustancia activa

30

Composición:

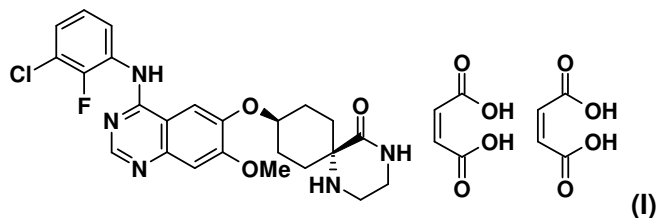
	principio activo	50,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	Aqua bidest	hasta 10,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal de cocina, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

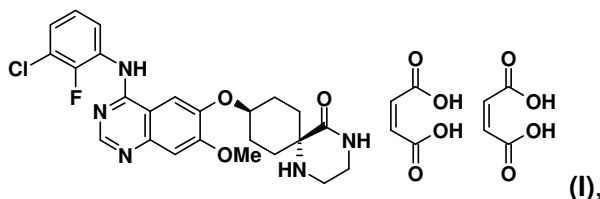
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula **(I)**



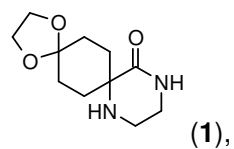
eventualmente en forma de sus tautómeros.

2. Compuesto cristalino de la fórmula **(I)** según la reivindicación 1, caracterizado porque se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7,11, 5,77, 4,69, 4,36, 4,15, 3,85 y 3,61 Å.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para uso como medicamento.
4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para el tratamiento de enfermedades infecciosas o alérgicas de las vías respiratorias.
5. Procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula **(I)** según la reivindicación 1, eventualmente en forma de sus tautómeros:

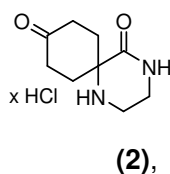


caracterizado porque el procedimiento comprende las etapas **(A)** a **(M)** de la reacción, en donde

- (A)** la reacción de 1,4-ciclohexandion-mono-etilencetal para dar un compuesto de la fórmula **(1)**

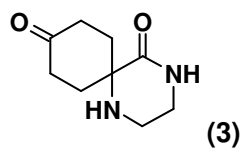


- 5 **(B)** la reacción del compuesto de la fórmula **(1)** para dar el compuesto de la fórmula **(2)**



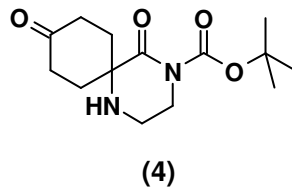
10

- (C)** la reacción de un compuesto de la fórmula **(2)** para dar el compuesto de la fórmula **(3)**



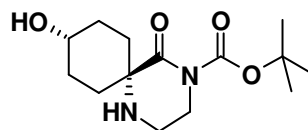
15

- (D)** la reacción de un compuesto de la fórmula **(3)** con un reactivo de grupos protectores para dar el compuesto de la fórmula **(4)**



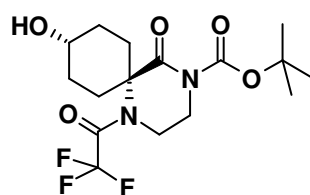
20

- (E)** la reducción de un compuesto de la fórmula **(4)** en el compuesto de la fórmula **(5)**



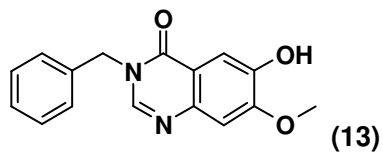
(5)

(F) la reacción de un compuesto de fórmula (5) para formar un compuesto de fórmula (6),

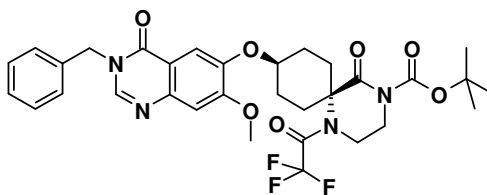


(6)

(G) la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con un compuesto de la fórmula (13) para formar un compuesto de la fórmula (7)

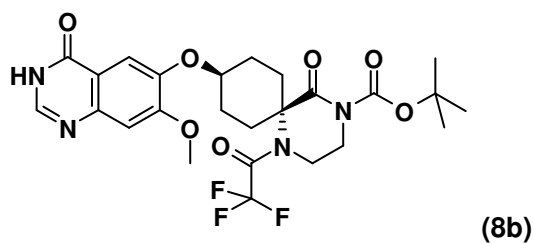
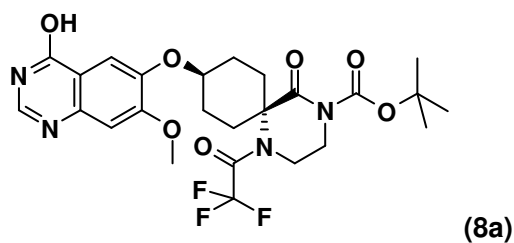


(13)



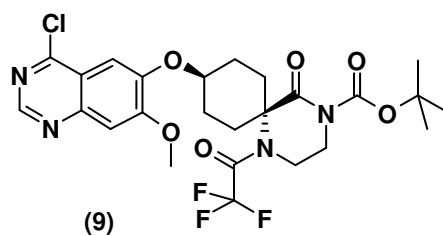
(7)

(H) la reacción de un compuesto de la fórmula (7) para formar un compuesto de la fórmula (8a) o su forma tautómera (8b),



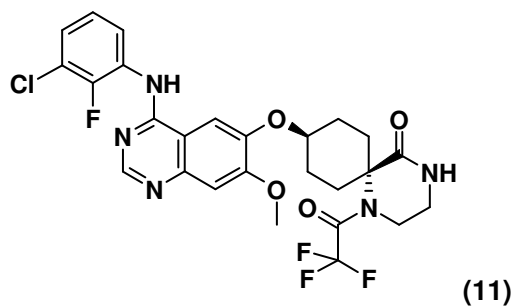
5

(I) la cloración del compuesto de la fórmula (8a) u (8b) para formar un compuesto de la fórmula (9)

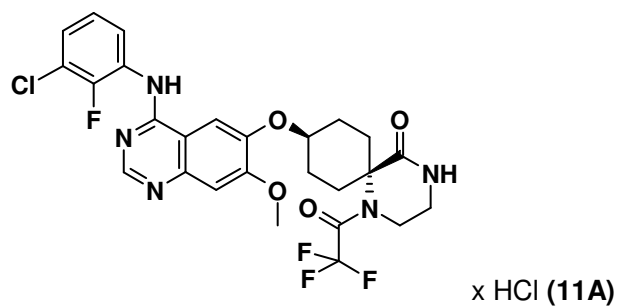


10

(J) + (K) la reacción del compuesto de la fórmula (9) con 3-cloro-2-fluoroanilina y separación de un grupo protector para dar un compuesto de la fórmula (11) u (11A)



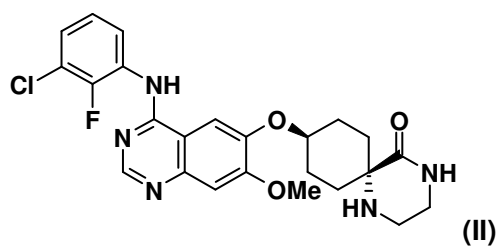
15



(L) separación de otro grupo protector para formar el compuesto de la fórmula

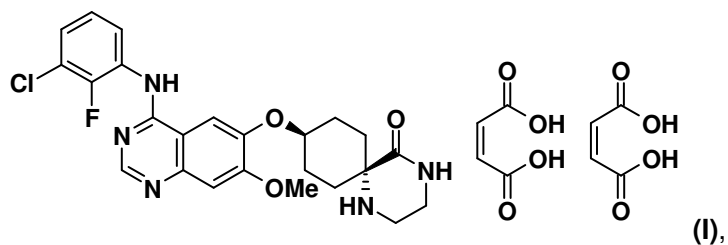
5

(II)



(M) reacción del compuesto de la fórmula (II) con ácido maleico para formar un compuesto de la fórmula (I), eventualmente en forma de sus tautómeros,

10

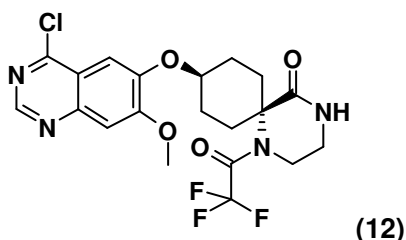


en donde las etapas (A) a (M) del procedimiento tienen lugar consecutivamente en el orden mencionado.

15

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que las etapas (J+K) del procedimiento son reemplazadas por las etapas (N+O), en el que (N+O) la separación de un grupo protector del compuesto de la fórmula (9) bajo formación del compuesto de fórmula (12) y subsiguiente reacción con 3-cloro-2-

fluoranilina para dar el compuesto de la fórmula **(11)** u **(11A)** según la reivindicación 6.



5

7. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, para la preparación estereoselectiva de un compuesto de fórmula **(I)**, caracterizado porque el procedimiento se compone de las etapas **(I)**, **(J)**, **(K)**, **(L)** y **(M)** del procedimiento o se compone de las etapas **(I)**, **(N)**, **(O)**, **(L)** y **(M)** del procedimiento, en donde las etapas **(I)** a **(M)** del procedimiento tienen lugar consecutivamente en cada caso en la secuencia mencionada.
8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, para la preparación estereoselectiva de un compuesto de fórmula **(II)**, caracterizado porque el procedimiento se compone de las etapas **(I)**, **(J)**, **(K)** y **(L)** del procedimiento o se compone de las etapas **(I)**, **(N)**, **(O)** y **(L)** del procedimiento, en donde las etapas **(I)** a **(L)** del procedimiento tienen lugar consecutivamente en cada caso en la secuencia mencionada.
9. Etapa **(G)** del procedimiento según la reivindicación 5.
10. Etapa **(I)** del procedimiento según la reivindicación 5.
11. Compuesto intermedio de la fórmula **(6)** según la reivindicación 5, eventualmente en forma de sus tautómeros.
12. Compuesto intermedio de la fórmula **(7)** según la reivindicación 5, eventualmente en forma de sus tautómeros.

13. Compuesto intermedio de la fórmula **(8)** según la reivindicación 5, eventualmente en forma de sus tautómeros.
14. Compuesto intermedio de la fórmula **(9)** según la reivindicación 5, eventualmente en forma de sus tautómeros.
15. Compuesto intermedio de la fórmula **(11)** u **(11A)** según la reivindicación 5, eventualmente en forma de sus tautómeros.
16. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula **(I)** conforme a la reivindicación 1.
17. Combinaciones de medicamentos, las cuales, junto a uno o varios compuestos de la fórmula **(I)** conforme a la reivindicación 1, contienen como otro principio activo uno o varios compuestos que se seleccionan de las clases de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor de LTD4, antagonistas del receptor de LTB4, inhibidores de MAP quinasas, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas del receptor CXCR1 y/o CXCR2, y sustancias contra la tos o combinaciones dobles o triples de las mismas.

Anejo

Tabla 1: Reflejos de rayos X a $30^\circ 2\Theta$ incluidas las intensidades (normalizadas)
del

5

Compuesto (I)

2Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I_0 [%]
5,76	15,34	5
6,20	14,25	12
10,00	8,84	11
10,65	8,30	22
11,52	7,68	15
12,43	7,11	26
13,89	6,37	10
14,41	6,14	4
14,95	5,92	14
15,33	5,77	27
15,68	5,65	8
16,10	5,50	10
16,61	5,33	15
17,09	5,18	14
18,06	4,91	17
18,44	4,81	13
18,92	4,69	100
19,30	4,60	17
19,60	4,53	6
20,37	4,36	51
20,70	4,29	6
21,38	4,15	26
22,41	3,96	17
23,06	3,85	49
23,64	3,76	10
24,19	3,68	7
24,67	3,61	79
25,29	3,52	8
25,68	3,47	3
26,61	3,35	13
26,94	3,31	4

27,67	3,22	7
28,13	3,17	6
28,68	3,11	13
29,05	3,07	6
29,55	3,02	19
29,79	3,00	7

Figura 1: Diagrama de polvo de rayos X del compuesto (I)

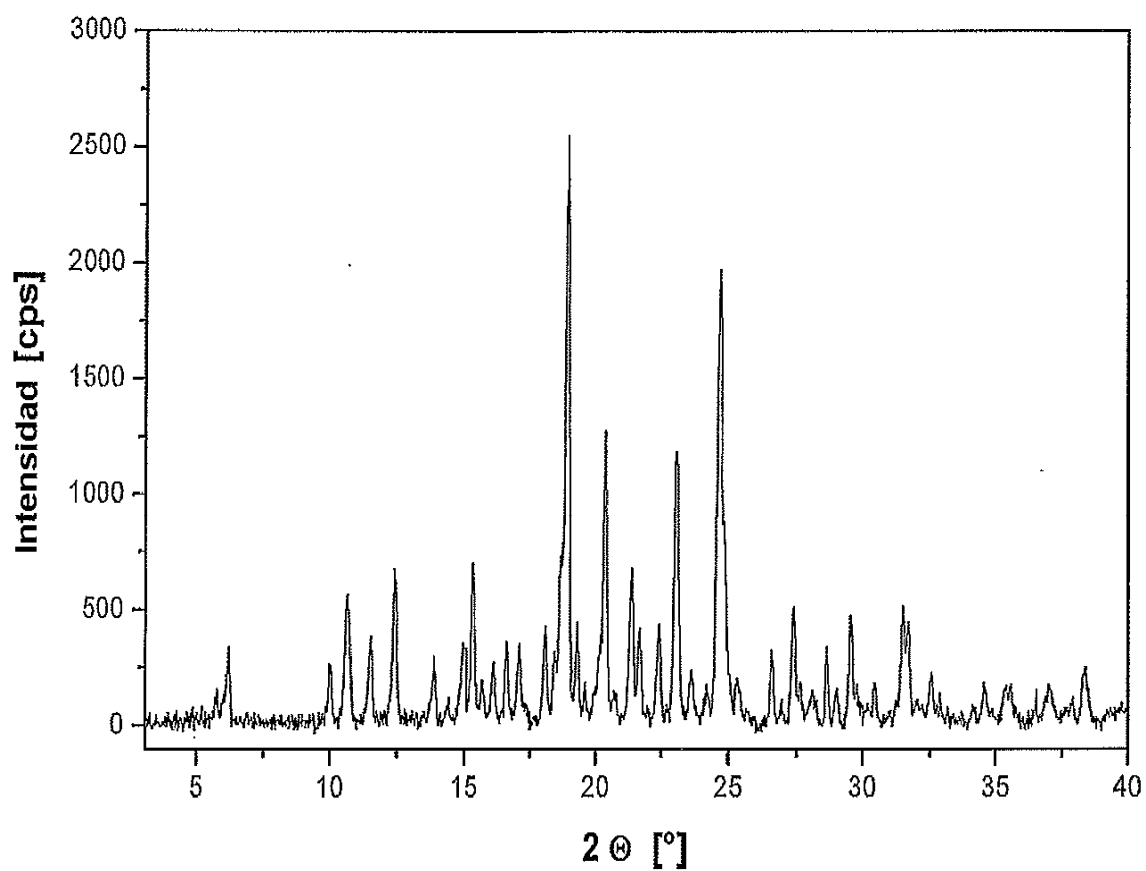


Figura 2: Diagrama DSC/TG del compuesto (I)

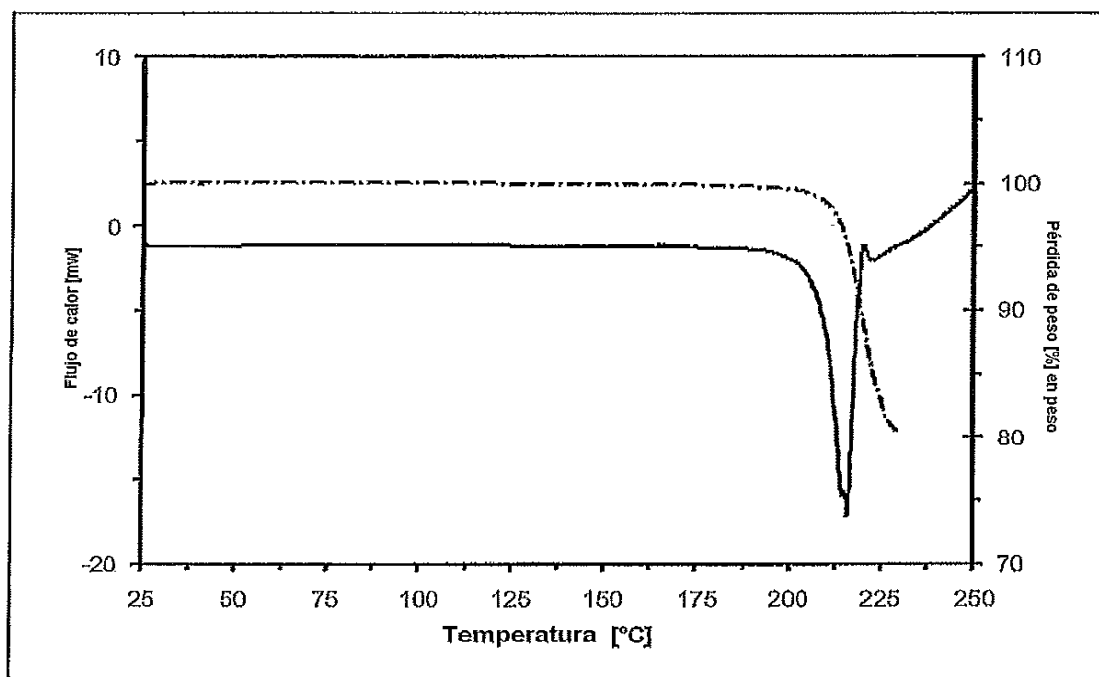
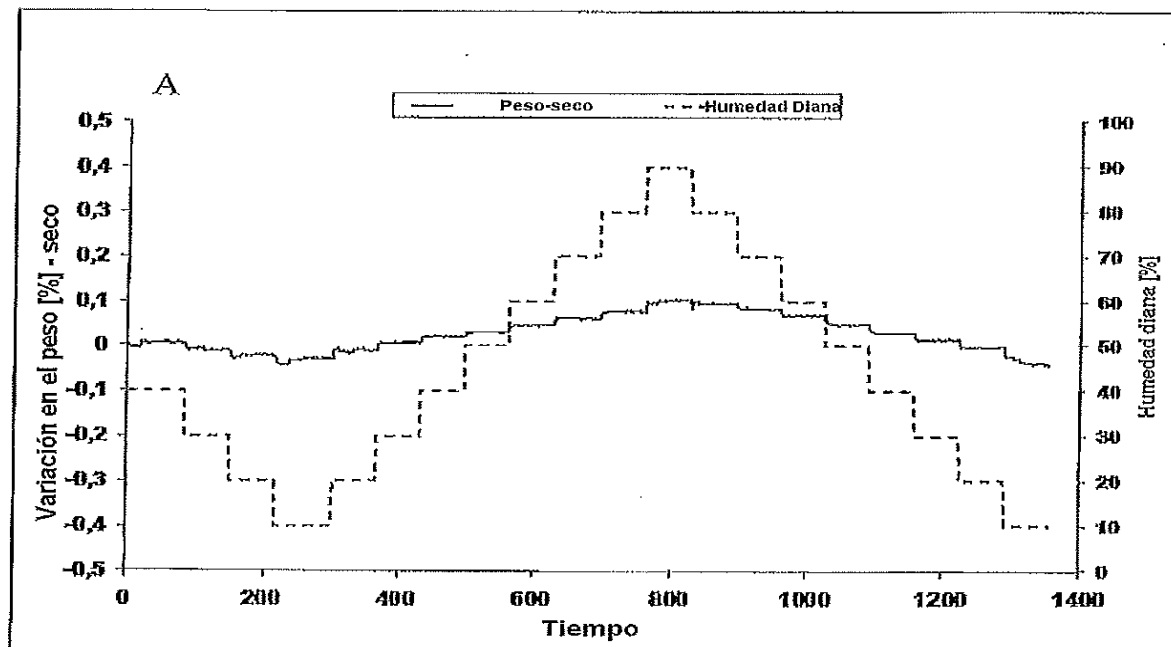
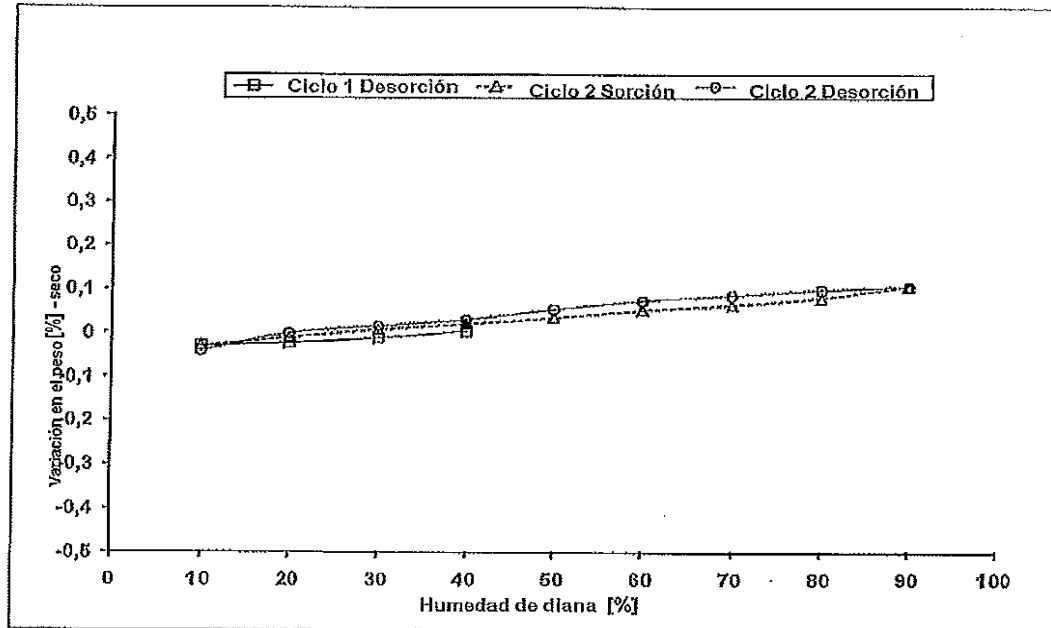


Figura 3: Isothermas de sorción del compuesto (I):

a) Gráfico de cinética



b) Gráfico isoterma



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D239/70 C07D403/12 A61K31/517 A61P11/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2009/098061 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT [DE] 13. August 2009 (2009-08-13) in der Anmeldung erwähnt Seiten 7,15,27 Seiten 39-41	1-4,16
X,P	----- EP 2 289 881 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 2. März 2011 (2011-03-02) das ganze Dokument ----- -/--	1-4
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
1. März 2012		08/03/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Skulj, Primoz

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	KUMAR L ET AL: "Salt selection in drug development", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, INC, US, Bd. 32, Nr. 3, 1. März 2008 (2008-03-01), Seiten 128-146, XP008127365, ISSN: 1543-2521 das ganze Dokument -----	1,16,17
Y	WO 2010/026029 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; JUNG BIRGIT [DE]) 11. März 2010 (2010-03-11) Seite 21; Anspruch 2; Verbindung 1.87 -----	1,16,17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/051298

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009098061 A1	13-08-2009	AR 070595 A1	21-04-2010
		AU 2009211523 A1	13-08-2009
		CA 2711582 A1	13-08-2009
		CN 101939316 A	05-01-2011
		CO 6290671 A2	20-06-2011
		EA 201001241 A1	29-04-2011
		EC SP10010328 A	31-08-2010
		EP 2245026 A1	03-11-2010
		JP 2011511021 A	07-04-2011
		KR 20100111291 A	14-10-2010
		TW 200938199 A	16-09-2009
		US 2011046148 A1	24-02-2011
		WO 2009098061 A1	13-08-2009

EP 2289881 A1	02-03-2011	AR 077797 A1	21-09-2011
		EP 2289881 A1	02-03-2011
		TW 201120013 A	16-06-2011
		US 2011183987 A1	28-07-2011
		UY 32830 A	31-03-2011
		WO 2011015526 A1	10-02-2011

WO 2010026029 A1	11-03-2010	AR 073483 A1	10-11-2010
		CA 2735875 A1	11-03-2010
		EP 2346507 A1	27-07-2011
		JP 2012501991 A	26-01-2012
		TW 201014842 A	16-04-2010
		US 2011281860 A1	17-11-2011
		WO 2010026029 A1	11-03-2010

N° de solicitud internacional

PCT/EP2012/051298

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D239/70 C07D403/12 A61K31/517 A61P11/00

ADD.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)

C07D A61K A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EP0-Internal

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 2009/098061 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; JUNG BIRGIT [DE] 13 Agosto 2009 (13-08-2009) citado en la solicitud páginas 7, 15, 27 páginas 39-41	1-4, 16
X, P	EP 2 289 881 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 2 Marzo 2011 (02-03-2011) el documento completo	1-4

- En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.
-

- Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.
-

*** Categorías especiales de los documentos citados:**

- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención
- "X" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado
- "Y" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

1 Marzo 2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

08/03/2012

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N° de solicitud internacional

PCT/EP2012/051298

Nombre y dirección postal de la ISA

Oficina Europea de Patentes, P. B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HL Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040,

Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Skulj, Primoz

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N° de solicitud internacional

PCT/EP2012/051298

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	KUMAR L ET AL: «Salt selection in drug development» PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, INC, US, vol. 32, n° 3, 1 Marzo 2008 (01-03-2008), páginas 128-146, XP008127365, ISSN : 1543-2521 el documento completo	1, 16, 17
Y	WO 2010/026029 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; JUNG BIRGIT [DE]) 11 Marzo 2010 (11-03-2010) páginas 21 ; reivindicación 2 ; compuesto 1,87	1, 16, 17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familia de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/EP2012/051298

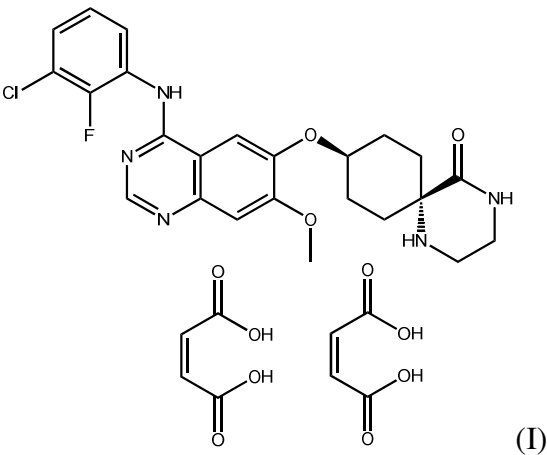
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2009098061	A1	13-08-2009	AR 070595 A1 21-04-2010
		AU 2009211523 A1 13-08-2009	
		CA 2711582 A1 13-08-2009	
		CN 101939316 A 05-01-2011	
		CO 6290671 A2 20-06-2011	
		EA 201001241 A1 29-04-2011	
		EC SP10010328 A 31-08-2010	
		EP 2245026 A1 03-11-2010	
		JP 2011511021 A 07-04-2011	
		KR 20100111291 A 14-10-2010	
		TW 200938199 A 16-09-2009	
		US 2011046148 A1 24-02-2011	
		WO 2009098061 A1 13-08-2009	

EP 2289881	A1	02-03-2011	AR 077797 A1 21-09-2011
		EP 2289881 A1 02-03-2011	
		TW 201120013 A 16-06-2011	
		US 2011183987 A1 28-07-2011	
		UY 32830 A 31-03-2011	
		WO 2011015526 A1 10-02-2011	

WO 2010026029	A1	11-03-2010	AR 073483 A1 10-11-2010
		CA 2735875 A1 11-03-2010	
		EP 2346507 A1 27-07-2011	
		JP 2012501991 A 26-01-2012	
		TW 201014842 A 16-04-2010	
		US 2011281860 A1 17-11-2011	
		WO 2010026029 A1 11-03-2010	

CAPÍTULO REIVINDICATORIO
-Solicitud Divisional A-

1. Un compuesto cristalino de Formula (I)



caracterizado porque se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85, y 3.61Å; y adicionalmente comprende picos de difracción de rayos X en 12.43, 15.33, 18.92, 20.37, 21.38 y 24.67 grados 2θ cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$;
o tautómeros del mismo.

2. Una composición farmacéutica, caracterizada porque contiene el compuesto cristalino de Fórmula (I) según la Reivindicación 1.
