



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 878**

51 Int. Cl.:
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03778312 .3**
96 Fecha de presentación : **11.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1562603**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.**

30 Prioridad: **15.11.2002 DE 102 53 282**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Bouyssou, Thierry;**
Buettner, Frank;
Konetzki, Ingo;
Pestel, Sabine;
Schnapp, Andreas;
Schollenberger, Hermann;
Schromm, Kurt;
Heine, Claudia;
Rudolf, Klaus;
Lustenberger, Philipp y
Hoenke, Christoph

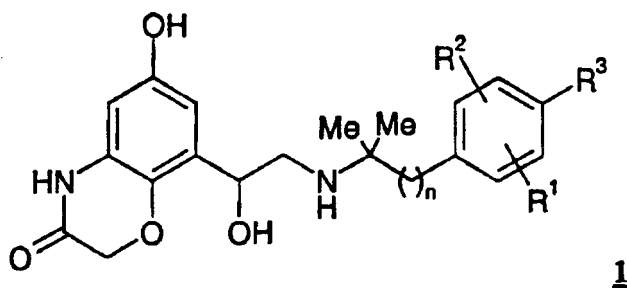
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

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



en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (= COPD = chronic obstructive pulmonary disease)), así como a nuevos compuestos de la fórmula general 1 y a procedimientos para su elaboración.

Antecedentes de la invención

Los beta-miméticos (sustancias β -adrenérgicas) son conocidos del estado de la técnica. En este sentido, se puede remitir, por ejemplo, a la publicación del documento US 4.460.581, que propone beta-miméticos en el tratamiento de diversas enfermedades.

Para el tratamiento medicamentoso de enfermedades resulta, con frecuencia, deseable poner a disposición medicamentos con una prolongada duración de acción. De esta forma, se puede garantizar, por lo general, que se alcanzan las concentraciones del principio activo en el organismo necesarias para obtener el efecto terapéutico durante un espacio de tiempo más prolongado, sin tener que proceder a frecuentes tomas repetidas del medicamento. Además, la administración de un principio activo en intervalos de tiempo más espaciados contribuye, en gran medida, al bienestar del paciente.

Especialmente deseable es la puesta a disposición de un medicamento que se pueda administrar una sola vez al día (dosis única) con buenos resultados terapéuticos. Una única administración diaria tiene la ventaja de que el paciente se puede acostumbrar de manera relativamente rápida a la toma regular del medicamento a determinadas horas del día.

Por consiguiente, es objeto de la presente invención poner a disposición beta-miméticos que, por una parte, generen un beneficio terapéutico en el tratamiento de la EPOC y que, además, se distingan por una prolongada duración de acción y, por lo tanto, puedan aplicarse en la preparación de medicamentos con una eficacia más prolongada. Es objeto, en especial, de la presente invención poner a punto beta-miméticos que, debido a su prolongada eficacia, se puedan utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la EPOC que se pueda administrar una vez al día. Además de los objetos anteriormente mencionados, un objetivo adicional de la presente invención es preparar beta-miméticos que no sólo sean extraordinariamente potentes, sino que se distingan, además, por una elevada selectividad frente al adrenoceptor β_2 .

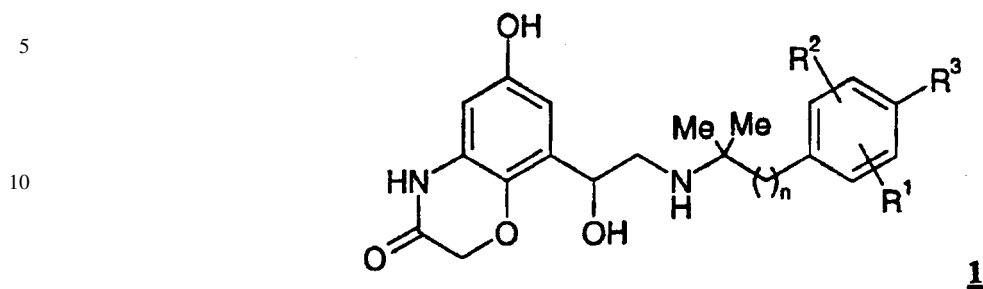
Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los objetos anteriormente mencionados se pueden resolver mediante los compuestos de la fórmula general 1.

Los compuestos siguientes, en los que n puede ser 1 ó 2 y su uso no se han de considerar como parte de la invención y se han de considerar como referencia.

ES 2 326 878 T3

En consecuencia, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula general 1



en la que significan

n 1 ó 2,

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

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

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

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1, en la que signifiquen

n 1 ó 2,

R¹ hidrógeno, halógeno o alquilo-C₁-C₄;

R² hidrógeno, halógeno o alquilo-C₁-C₄;

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

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general 1, en la que signifiquen

n 1 ó 2,

R¹ hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

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

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Se prefiere, en especial, el uso de compuestos de la fórmula general 1, en la que signifiquen

n 1 ó 2,

R¹ hidrógeno, metilo o etilo;

R² hidrógeno, metilo o etilo;

R³ hidrógeno, metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CO-O-metilo u -O-CH₂-COO-etilo;

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

ES 2 326 878 T3

Se prefiere, especialmente, el uso de compuestos de la fórmula general 1, en la que signifiquen

n 1 ó 2,

R¹ hidrógeno o metilo;

R² hidrógeno o metilo;

R³ hidrógeno, metilo, OH, metoxi, -O-CH₂-COOH u -O-CH₂-COO-etilo;

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

De acuerdo con la invención, es especialmente importante el uso de compuestos de la fórmula general 1, en la que signifiquen

n 1 ó 2,

R¹ hidrógeno o metilo;

R² hidrógeno o metilo;

R³ hidrógeno, OH, metoxi u -O-CH₂-COOH;

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere, además, al uso de compuestos de la fórmula general 1, en los que n = 1 y los restos R¹, R² y R³ pueden tener los significados anteriormente mencionados, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Otro aspecto preferido adicional de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula general 1, en los que n = 1 ó 2, R³ es un resto seleccionado del grupo formado por hidrógeno, OH, -O-alquilo-C₁-C₄ y -O-alquilen-C₁-C₄-COOH, y en los que los restos R¹ y R² pueden tener los significados anteriormente mencionados, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

Un aspecto preferido adicional de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula general 1, en los que n = 2, R¹ y R² significan hidrógeno y el resto R³ puede tener los significados anteriormente mencionados, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

En los compuestos de la fórmula 1, los restos R¹ y R², siempre que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos respectivamente en posición orto o meta en relación con el enlace con el grupo "-CH₂-" bencílico. Cuando ninguno de los restos R¹ y R² significa hidrógeno, se prefiere el uso según la invención de aquellos compuestos de la fórmula 1 en los que ambos restos R¹ y R² están configurados en orto, o ambos lo están en meta, adquiriendo especial importancia el uso de los compuestos en los que ambos restos R¹ y R² tienen configuración orto. En los compuestos de la fórmula 1 en los que uno de los restos R¹ y R² no significa hidrógeno, éste puede estar en configuración orto o meta en relación con el enlace con el grupo "-CH₂-" bencílico. En este caso, se prefiere en especial el uso según la invención de aquellos compuestos de la fórmula 1 en los que el resto R¹ o R², que no significa hidrógeno, tiene configuración orto.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula 1 en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos. En este sentido, es especialmente preferido el uso anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula 1 en forma de compuestos enantioméricamente puros, siendo el uso de los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1 de primordial importancia según la invención.

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

La presente invención se refiere, además, al uso de los compuestos de la fórmula general 1 anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC con una sola toma diaria.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la EPOC, caracterizado porque se administra en cantidades terapéuticamente eficaces uno o varios de los compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados. La presente invención se refiere, además, a procedimientos para el tratamiento de la EPOC, caracterizados porque se administra uno o varios de los compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados, en cantidades terapéuticamente eficaces, una sola vez al día.

ES 2 326 878 T3

Se prefieren los compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno, metilo o etilo;

R² hidrógeno, metilo o etilo;

R³ metilo, etilo, OH, metoxi, etoxi, -O-CH₂COOH, -O-CH₂-COO-metilo u -O-CH₂-COO-etilo,

con la condición de que cuando R¹ y R² significan, respectivamente, orto-metilo, R³ no puede ser, simultáneamente, OH.

Se prefieren, adicionalmente, compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno o metilo;

R² hidrógeno o metilo;

R³ metilo, OH, metoxi, -O-CH₂-COOH u -O-CH₂-COO-etilo,

con la condición de que cuando R¹ y R² significan, respectivamente, orto-metilo, R³ no puede ser, simultáneamente, OH.

De acuerdo con la invención, se prefieren, además, compuestos de la fórmula general 1 en la que significan

R³ metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COO-metilo u -O-CH₂-COO-etilo,

y R¹ y R² pueden tener los significados anteriormente mencionados.

La presente invención se refiere, además, a compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

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

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

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

La presente invención se refiere, adicionalmente, a compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ flúor, cloro, metilo o metoxi.

Un aspecto preferente adicional de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R³ metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COO-metilo, -O-CH₂-COO-etilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COO-metilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COO-etilo.

ES 2 326 878 T3

Se prefieren, especialmente, además, compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

5 R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

10 R³ OH, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi u -O-CH₂-COOH.

Adicionalmente, de acuerdo con la invención, se prefieren en especial compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

15 n 1;

R¹ hidrógeno;

20 R² halógeno, alquilo-C₁-C₄ u -O-alquilo-C₁-C₄,
preferentemente, flúor, cloro, metoxi o metilo;

25 R³ halógeno, alquilo-C₁-C₄ u -O-alquilo-C₁-C₄,
preferentemente, flúor, cloro, metoxi o metilo.

Un aspecto preferido adicional de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

30 n 1;

R¹ y R² hidrógeno;

35 R³ metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COO-metilo, O-CH₂-COO-etilo, -O-CH₂-CH₂-COO-metilo, -O-CH₂-CH₂-COO-etilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COO-metilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COO-etilo.

Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

40 n 1;

R¹ y R² hidrógeno;

45 R³ OH, flúor, cloro, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, preferentemente, OH, flúor, cloro, etoxi o metoxi.

Se prefieren en especial compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

50 n 1;

R¹ y R² hidrógeno;

55 R³ flúor, cloro, metoxi o etoxi.

La presente invención se refiere, adicionalmente, a compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

60 n 1;

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

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

65 R³ hidrógeno.

ES 2 326 878 T3

En este sentido, se prefieren compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

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

R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

10 R³ hidrógeno.

La presente invención se refiere, además, a compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

n 1;

15 R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

20 R³ hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula 1, los restos R¹ y R², en tanto que no signifiquen hidrógeno, pueden estar, respectivamente, dispuestos en configuración orto o meta, en relación con el enlace con el grupo “-CH₂-” bencílico. Cuando ninguno de los restos R¹ y R² significa hidrógeno, se prefieren aquellos compuestos de la fórmula 1 en los que ambos restos R¹ y R² están configurados en orto o, los dos restos R¹ y R², en meta, adquiriendo especial importancia los compuestos en los que los dos restos R¹ y R² tienen configuración orto.

En los compuestos de la fórmula 1 en los que uno de los restos R¹ y R² no significa hidrógeno, éste puede tener configuración orto o meta en el enlace con el grupo “-CH₂-” bencílico. En este caso, se prefieren de manera especial los compuestos de la fórmula 1 en los que el resto R¹ o R², que no significa hidrógeno, tenga configuración orto.

Se prefieren de forma especial, además, compuestos de la fórmula general 1 seleccionados del grupo formado por:

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

40 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-éster etílico del ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

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

45 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;

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

50 - 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;

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

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

55 - 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;

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

60 - 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona;

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

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

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

ES 2 326 878 T3

- 8-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etil-amino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil-amino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil-amino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etil-amino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 - 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona, y
- 40 - 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los nuevos compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos. Se prefieren especialmente, en este caso, compuestos de la fórmula 1 en forma de compuestos enantioméricamente puros, en donde, de acuerdo con la invención, los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1 tienen una especial importancia. Los procedimientos para la separación de racematos en los respectivos enantiómeros son conocidos en el estado de la técnica y se les puede utilizar para la obtención de los enantiómeros R y S enantioméricamente puros de los compuestos de la fórmula 1 de modo y manera análoga.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados en forma de sus sales por adición de ácidos, con ácidos farmacológicamente tolerables, así como, eventualmente, en forma de solvatos y/o hidratos.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados para ser utilizados como medicamento. Además, la presente invención se refiere al uso de los nuevos compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC. Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de los nuevos compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento, con una sola toma diaria, de la EPOC.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la EPOC, caracterizado porque se administra uno o varios de los nuevos compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados, en cantidades terapéuticamente eficaces. La presente invención se refiere, además, a procedimientos para el tratamiento de la EPOC, caracterizados porque se administra, una vez al día, uno o varios de los nuevos compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados, en cantidades terapéuticamente eficaces.

ES 2 326 878 T3

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables se entienden sales seleccionadas, por ejemplo, del grupo formado por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente, hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

De las sales por adición de ácidos anteriormente mencionadas, se prefieren, según la invención, de manera especial, las sales del ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico y ácido acético.

Para el uso según la invención, los compuestos de la fórmula general 1 pueden utilizarse en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos. Si se emplean los compuestos en forma enantioméricamente pura, se usan, preferentemente, los enantiómeros R.

Como grupos alquilo se designan, mientras no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y lineales con 1 hasta 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para la designación de los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan, eventualmente, asimismo las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Mientras no se describa lo contrario, las definiciones de propilo y butilo-Comprenden todas las formas isómeras concebibles de los correspondientes restos. De esta forma, por ejemplo, propilo-Comprende n-propilo e isopropilo, y butilo abarca isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, etc.

Como grupos alquilenos, y mientras no se indique lo contrario, se designan puentes de alquilo bivalentes, ramificados y lineales, con 1 hasta 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se menciona: metileno, etileno, n-propileno o n-butileno.

Como grupos alcoxi (a también grupos -O-alquilo) se designan, mientras no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y lineales con 1 hasta 4 átomos de carbono, enlazados a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, se mencionan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o, también, butiloxi, se utilizan, eventualmente, también las abreviaturas MeO-, EtO, PropO- o BuO-. Mientras no se describa lo contrario, las definiciones de propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas isómeras concebibles de los correspondientes restos. De este modo, por ejemplo, propiloxi comprende n-propiloxi e iso-propiloxi, y butiloxi comprende iso-butiloxi, sec-butiloxi y terc-butiloxi. Eventualmente, en el marco de la presente invención, se utiliza en lugar de la designación alquiloxi, la de alcoxi. Para la denominación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o, también, butiloxi, se pueden usar, por lo tanto, de manera eventual, también las designaciones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

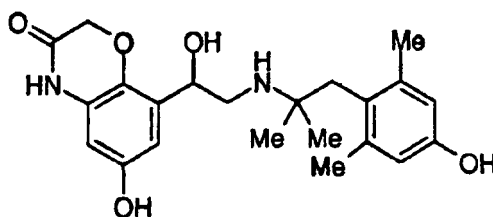
En el marco de la presente invención, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. En tanto no se indique lo contrario, flúor, cloro y bromo son los halógenos preferidos.

La preparación de los compuestos según la invención se puede llevar a cabo de manera análoga a los procedimientos ya conocidos en el estado de la técnica. Procedimientos de preparación adecuados se conocen, por ejemplo, por el documento US 4460581.

Los Ejemplos descritos a continuación sirven como ilustración adicional de compuestos conocidos del estado de la técnica que, sorprendentemente, y de acuerdo con la presente invención, se pueden utilizar en el tratamiento de la EPOC.

Ejemplo 1

6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]-oxazin3-ona



El compuesto es conocido por el documento US 4460581.

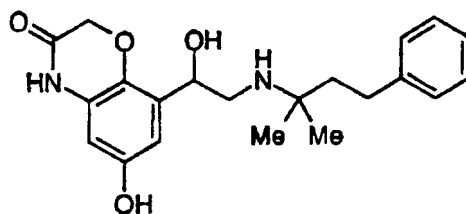
ES 2 326 878 T3

Ejemplo 2

8-{2-[1,1-dimetil-3-fenil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

5

10



15

El compuesto es conocido por el documento US 4460581.

Los Ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar adicionalmente los nuevos compuestos según la invención. En general, se les debe entender sólo como ejemplos para una extensa explicación de la invención, sin que los mismos limiten los objetos descritos a modo de ejemplo a continuación.

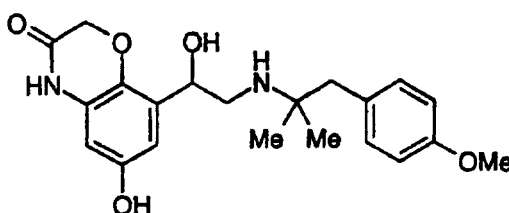
20

Ejemplo 3

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

30

35



40

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

45

A una solución de 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)-etilamina en 100 ml de etanol se agregan a 70°C 7,5 g de glioxalhidrato de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona) y se agita durante 15 minutos. A continuación, se agrega en el plazo de 30 minutos a 10 hasta 20°C 1 g de borohidruro sódico. Se agita durante una hora, se mezcla con 10 ml de acetona y se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de acetato etílico, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo se disuelve en 50 ml de metanol y 100 ml de acetato etílico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Tras la adición de 100 ml de éter dietílico, precipita el producto. Los cristales se separan por filtración, se lavan y recrystalizan en 50 ml de etanol.

50

Rendimiento: 7 g (68%; hidrocioruro). P.f. = 232-234°C.

55

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

60

6,8 g del compuesto bencilico obtenido anteriormente se hidrogenan en 125 ml de metanol, con adición de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se libera de disolvente. Tras la recrystalización del residuo en 50 ml de acetona y algo de agua, se obtiene un sólido, que se separa por filtración y se lava.

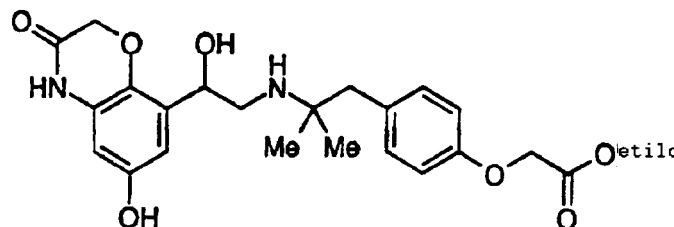
65

Rendimiento: 5,0 g (89%; hidrocioruro): P.f. = 155-160°C.

A partir del racemato se pueden obtener los enantiómeros (R) y (S) del Ejemplo 3, por ejemplo, mediante HPLC quiral (por ejemplo Columna: Chirobiotic T, 250 x 22,1 mm de la Compañía ASTEC). Como fase móvil se puede utilizar metanol con trietilamina al 0,05% y ácido acético al 0,05%. Se puede utilizar gel de sílice con una granulometría de 5 µm, unido covalentemente a la glicoproteína teicoplanina, como material de columna. Tiempo de retención (enantiómero R) = 40,1 min, tiempo de retención (enantiómero S) = 45,9 min. Los dos enantiómeros se obtienen, según este método, en forma de bases libres. De acuerdo con la invención, el enantiómero R del Ejemplo 3 es de primordial importancia.

Ejemplo 4

6-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-éster etílico de ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-éster etílico del ácido acético)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3a), a partir de 15 g de glioxalhidrato de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona) y 11,8 g de hidrocloreto de 1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-éster etílico del ácido acético)-etilamina se obtiene el compuesto del título.

Rendimiento: 16,5 g (69%, hidrocloreto); P.f. = 212-214°C.

b) 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-éster etílico del ácido acético)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

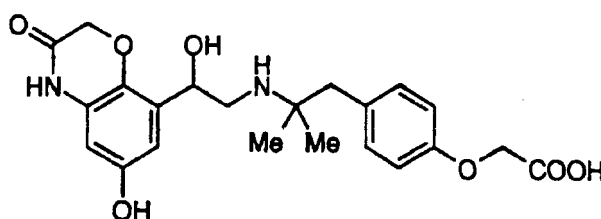
Se disuelven 8 g del alcohol bencilico anteriormente obtenido en 100 ml de etanol, 100 ml de metanol y 10 ml de agua, y se hidrogena en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%). Tras la incorporación de la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado. El producto que recrystaliza con la separación por destilación del disolvente se aspira con succión y se lava.

Rendimiento: 5,5 g (81%; hidrocloreto); P.f. = 137-140°C

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 5

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



Se disuelven 11 g de hidrocloreto de 8-{2-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-éster etílico del ácido acético)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 4a) en 125 ml de metanol y se hidrogena en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%). Tras la incorporación de la cantidad teóricamente calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración. Se agregan al filtrado 2,6 g de hidróxido sódico disueltos en 20 ml de agua. Se deja a reflujo durante 30 minutos, el metanol se separa por destilación y se mezcla con 10 ml de agua, 20 ml de n-butanol y 3,9 ml de ácido acético. El sólido que precipita se aspira con succión y se lava con éter dietílico.

Rendimiento: 7 g (87%). Por recrystalización a partir de ácido clorhídrico 0,5 molar se obtiene el hidrocloreto. P.f. = 152°C.

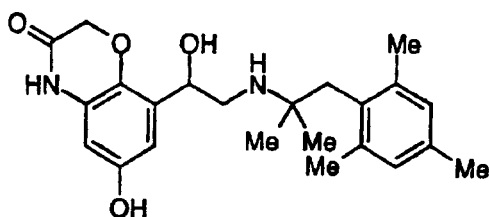
Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 6

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

5

10



15

a) 1-(6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etil-imino]-etanona

20

Se calientan a 70°C 7,2 g de glicoxalhidrato de (6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona) y 3,6 g de 1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamina durante una hora en 100 ml de etanol. Después de enfriar, se separan los cristales precipitados por filtración y se lavan con etanol y éter dietílico.

Rendimiento: 8,6 g (94%); P.f. = 175°C.

25

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

30

Se disuelven 8,6 g de la base de Schiff obtenida según la prescripción de 6a) en 100 ml de etanol y 20 ml de THF, se mezclan en el plazo de 30 min a 10-20°C con 0,7 g de borohidruro sódico y se agita durante una hora. Tras la adición de 10 ml de acetona se continúa agitando durante 30 minutos y se diluye, entonces, con acetato etílico y agua. El producto que cristaliza con la acidificación con ácido clorhídrico concentrado se separa por filtración y se lava.

Rendimiento: 7,4 g (80%, hidrocioruro); P.f. = 235°C (descomposición).

35

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

40

7,4 g de compuesto bencilico obtenido en la etapa b) se hidrogenan en 125 ml de metanol, bajo adición de 1 g de paladio sobre carbón (al 5%) a temperatura ambiente y presión normal. A continuación, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra. El producto que cristaliza con la adición de acetona se aspira con succión y se lava con acetona y éter dietílico.

Rendimiento: 5 g (78%, hidrocioruro); P.f. = 160°C (descomposición).

45

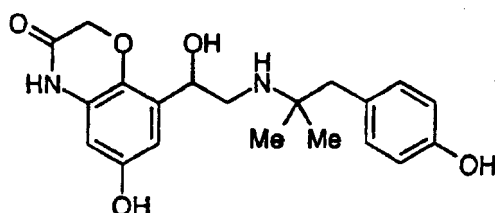
Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 7

50

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

55



60

65

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

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

ES 2 326 878 T3

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

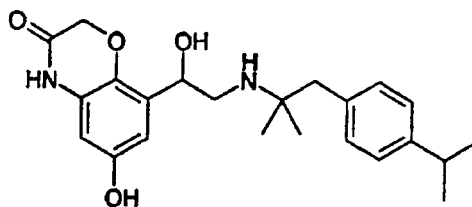
Se hidrogenan 5,7 g del producto de acoplamiento anteriormente obtenido, en presencia de 0,6 g de paladio sobre carbón (al 5%) en 100 ml de metanol. Tras la incorporación de la cantidad calculada teóricamente, de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y se retira el disolvente del filtrado. El residuo se disuelve bajo calentamiento en etanol y, entonces, se mezcla con éter dietílico. El producto precipitado se aspira con succión y recrystaliza una vez en agua.

Rendimiento: 3,6 g (72%, hidrocloreuro); P.f. = 159-162°C

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

15 Ejemplo 8

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



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

La reacción de un compuesto de Grignard, formado por 20 g (119 mmol) de cloruro de 4-isopropil-bencilo, con 11,4 ml (155 mmol) de acetona proporciona el compuesto diana en forma de aceite incoloro.

Rendimiento: 13,0 (57%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 193$.

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

Se lleva a cabo una reacción de Ritter con 10,2 g (53 mmol) de 1-(4-isopropil-fenil)-2-metil-propan-2-ol, de la forma descrita para el Ejemplo 9b). La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se alcaliniza con sosa cáustica, con lo que precipita un sólido. Éste se aspira con succión y se seca.

Rendimiento: 9,90 g (80%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 234$.

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

Reacción de 9,80 g (42 mmol) de N-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida de forma análoga al Ejemplo 9c).

Rendimiento: 7,00 g (71%, hidrocloreuro); P.f. = 202-206°C.

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

2,18 g (6,1 mmol) de benciloxi-8-)-2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1,1 g (5,8 mmol) de 2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina se agitan durante una hora a 50-80°C en 40 ml de etanol. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 0,24 g (6,3 mmol) de borohidruro sódico. Se agita durante una hora, se diluye con 5 ml de acetona y se continúa agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico, se mezcla con 100 ml de agua y 80 ml de acetato etílico y se alcaliniza con amoniaco. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se retira el disolvente. El residuo se disuelve en 20 ml de acetato etílico y 10 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con éter dietílico. Tras la adición de un coadyuvante de cristalización, el sólido que precipita se aspira con succión y se lava. Sólido blanco.

Rendimiento: 1,7 g (52%, hidrocloreuro); P.f.: 220-222°C.

ES 2 326 878 T3

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

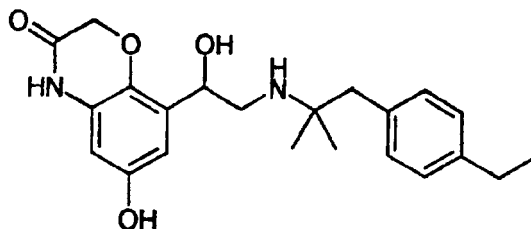
Se disuelven en metanol 1,6 g (3,0 mmol) de 6-benciloxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y se hidrogena con paladio sobre carbón como catalizador a presión normal y a temperatura ambiente. El catalizador se aspira con succión, se separa el disolvente por destilación y el residuo cristaliza en isopropanol. Sólido blanco.

Rendimiento: 1,1 g (85%, hidrocloreuro); P.f.: 248-250°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 399$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 9

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



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

A 39 ml de una solución 3 molar de bromuro de metil-magnesio en éter dietílico se añaden, gota a gota, bajo refrigeración en un baño de hielo 14,8 g (90 mmol) de 1-(4-etil-fenil)-propan-2-ona disuelta en éter dietílico, de forma que la temperatura no sobrepase los 30°C. Tras finalizar la adición, se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 horas y se hidroliza con una solución al 10% de cloruro de amonio. Después de separar la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con éter dietílico. Las fases etéricas combinadas se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. El aceite obtenido de esta forma se somete directamente a reacción.

Rendimiento: 15,5 g (90%).

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

A 15,5 g (87 mmol) de 1-(4-etil-fenil)-2-metil-propan-2-ol en 4,8 ml (91 mmol) de acetonitrilo y 15 ml de ácido acético glacial se añaden, gota a gota, durante 15 minutos 6,2 ml de ácido sulfúrico concentrado, con lo que la temperatura se eleva a 65°C. A continuación, se agita durante una hora, se diluye con agua helada y se alcaliniza con sosa cáustica concentrada. Después de continuar agitando durante 30 minutos, el sólido precipitado se aspira con succión y se lava con agua. El producto bruto se disuelve en acetato etílico, se seca con sulfato sódico y se concentra. El aceite remanente se mezcla con éter de petróleo, con lo que precipita un sólido, que se separa por filtración y se seca.

Rendimiento: 16,3 g (85%); P.f.: 90-92°C.

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

Se calientan a reflujo 16,3 g (74 mmol) de N-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida y 8,0 g de hidróxido de potasio, durante 15 horas en 60 ml de etilenglicol. La mezcla de reacción se mezcla con agua helada y se extrae tres veces con éter dietílico. Las fases orgánica combinadas se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se retira el disolvente. Par la preparación del hidrocloreuro, se disuelve el producto bruto en acetonitrilo y se mezcla consecutivamente con ácido clorhídrico etérico y éter dietílico. El sólido que precipita se aspira con succión y se seca.

Rendimiento: 11,0 g (69%, hidrocloreuro); P.f.: 165-167°C.

ES 2 326 878 T3

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

El compuesto diana se prepara de forma análoga a lo prescrito en el Ejemplo 8d), a partir de 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-cetil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona y 1,0 g (5,6 mmol) de 2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido blanco.

Rendimiento: 1,7 g (54%, hidrocioruro); P.f.: 210-214°C.

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

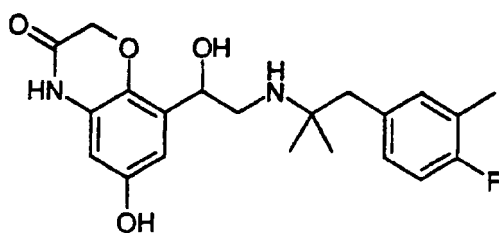
La hidrogenólisis de 1,45 g (2,75 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etil-amino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona según la prescripción para el Ejemplo 8e) proporciona el compuesto diana en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 1,07 g (92%, hidrocioruro); P.f.: 266-269°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 385$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 10

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



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

Se mezclan 100 ml de una solución 0,5 molar de bromuro de 4-fluoro-3-metil-fenilmagnesio en THF, en el plazo de 30 minutos, con 4,7 ml (50 mmol) de aldehído isopropílico, con lo que la temperatura aumenta a 45°C. Se agita durante 30 minutos, se somete a reflujo durante 1 hora y se hidroliza, entonces, con una solución al 10% de cloruro de amonio. Tras la separación de la fase orgánica, se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran. El alcohol obtenido de esta forma se disuelve en 100 ml de tolueno, se mezcla con 1 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y se calienta a reflujo durante tres horas en un separador de agua. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se alcaliniza con sosa cáustica concentrada. Tras la separación de la fase orgánica, ésta se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se retira el disolvente. Una destilación fraccionada del residuo proporciona el producto en forma de líquido incoloro (punto de ebullición 80-85°C/10 mbar).

Rendimiento: 4,1 g (50%).

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

A 1,5 g (31 mmol) de cianuro sódico en 5 ml de acético glacial se añaden, gota a gota, a 5-15°C 4,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. A continuación, la mezcla se combina con 3,9 g (24 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-(2-metil-propenil)-benceno, disuelto en 10 ml de acético glacial y se agita durante 1 hora a 50-60°C. La mezcla de reacción se diluye con agua helada, se alcaliniza con sosa cáustica concentrada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y el disolvente se retira al vacío. El aceite de color amarillo pálido, obtenido de esta forma, se hace seguir reaccionando directamente.

Rendimiento: 4,3 g (87%).

ES 2 326 878 T3

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

Se calientan a reflujo durante 2 horas 4,3 g (20,6 mmol) de N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida, 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua. La mezcla de reacción se diluye con agua, se alcaliniza con sosa cáustica concentrada y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan con sulfato sódico y se concentran. El residuo se disuelve en acetato etílico, se mezcla con ácido clorhídrico etérico y se enfría. Los cristales que precipitan se aspiran con succión y se lavan con éter dietílico y se secan. Sólido blanco.

Rendimiento: 3,9 g (87%, hidrocioruro); P.f.: 196-198°C.

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

De manera análoga a lo prescrito para el Ejemplo 8d), se hacen reaccionar y procesan 1,10 g (3,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,50 g (2,8 mmol) de 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido blanco.

Rendimiento: 0,75 g (47%, hidrocioruro); P.f.: 228-230°C.

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

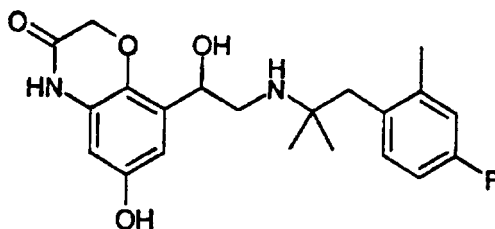
La hidrogenación de 0,70 g (1,4 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto diana en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 0,50 g (87%, hidrocioruro); P.f.: 278-280°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 389$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 11

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



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

Se hacen reaccionar de forma análoga al Ejemplo 10a) 500 ml de una solución 0,5 molar de bromuro de 4-fluoro-2-metil-fenil-magnesio y 23,2 ml (260 mmol) de isopropilaldehído. Después de una hidrólisis con una solución al 10% de cloruro de amonio se separa la fase acuosa y se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y se concentran. El alcohol obtenido de esta forma se disuelve, entonces, en 50 ml de acetanhídrido, se mezcla con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante tres horas a reflujo. A continuación, se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se sigue agitando durante una hora y se alcaliniza. Se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se separa el disolvente por destilación. Una destilación fraccionada del residuo proporciona el producto en forma de un líquido incoloro (punto de ebullición 105-110°C/8 mbar).

Rendimiento: 29,0 g (52%).

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

De manera análoga a lo prescrito en el Ejemplo 10b), se hacen reaccionar 29,0 g (130 mmol) de éster 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-propílico del ácido acético y se procesa. Aceite amarillo.

Rendimiento: 27,0 g (99%).

ES 2 326 878 T3

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

Para la preparación de la amina se hacen reaccionar 27,0 g (130 mmol) de N-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida como se ha descrito en la prescripción para el Ejemplo 10c). Sólido blanco.

Rendimiento: 15,5 g (55%, hidrocloreuro); P.f. 277-280°C.

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

Obtención análoga a lo prescrito para el Ejemplo 8d) a partir de 0,95 g (2,66 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,43 g (2,37 mmol) de 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina.

Rendimiento: 0,75 g (55%, hidrocloreuro); P.f. 233-236°C.

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

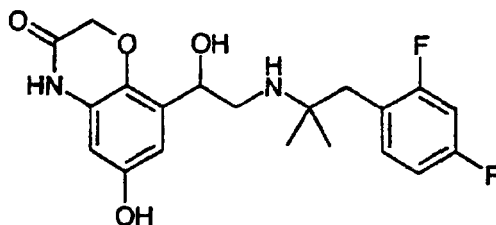
La debencilación de 0,70 g (1,36 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto diana en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 0,50 g (87%, hidrocloreuro); P.f. 278-280°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 389$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 12

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



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

A una solución de 500 ml de bromuro de 2,4-difluorobencil-magnesio 0,25 molar en éter dietílico se añaden, gota a gota, durante un período de 20 minutos, 11,0 ml de acetona, diluidos con 50 ml de éter dietílico. A continuación, se agita a reflujo durante 1,5 horas y se hidroliza, entonces, con una solución al 10% de cloruro de amonio. Se separa la fase etérea, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. La destilación fraccionada del residuo proporciona el alcohol en forma de líquido incoloro (punto de ebullición 70-73°C/2 mbar).

Rendimiento: 20,0 g (86%).

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

Reacción de Ritter con 20 g (110 mmol) de 1-(2,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol según el procedimiento descrito para el Ejemplo 10b). Aceite amarillo.

Rendimiento: 22,0 g (94%).

ES 2 326 878 T3

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

Reacción de 22,0 g (100 mmol) de N-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida de manera análoga a lo prescrito para el Ejemplo 10c).

Rendimiento: 16,0 g (72%, hidrocloreto); P.f. 201-203°C.

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

Reacción de 0,89 g (2,49 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,40 g (2,16 mmol) de 2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la forma descrita para el Ejemplo 8d).

Rendimiento: 0,80 g (62%, hidrocloreto); P.f. 245-247°C.

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

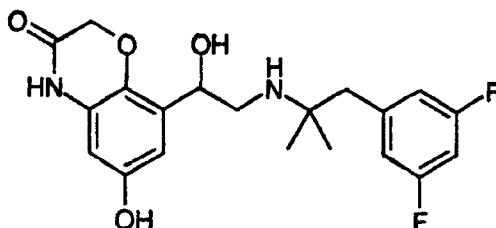
La hidrogenólisis de 0,70 g (1,35 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto diana en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 0,48 g (83%, hidrocloreto); P.f. 279-280°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 13

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



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

El compuesto diana se obtiene por reacción de un compuesto de Grignard, preparado a partir de 25,0 g (121 mmol) de bromuro de 3,5-difluorobencilo, con 12,6 ml (171 mmol) de acetona. Aceite amarillo.

Rendimiento: 13,5 g (60%).

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

La reacción de Ritter de 5,5 g (29,5 mmol) de 1-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol y 1,8 g de cianuro sódico proporciona 7,0 g de formamida, que se trata con ácido clorhídrico para la separación del grupo formilo. Aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 4,6 g (75%).

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

Obtención a partir de 1,73 g (4,84 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,80 g (4,32 mmol) de 2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la forma habitual.

Rendimiento: 1,50 g (58%, hidrocloreto); P.f. 240-244°C.

ES 2 326 878 T3

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

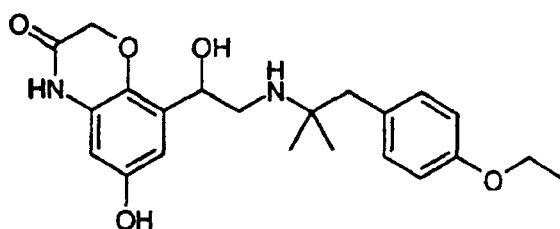
La hidrogenólisis de 1,30 g (2,43 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona proporciona el compuesto diana en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 0,90 g (86%, hidrocloreuro); P.f. 150-158°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 14

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



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

Se agitan 15,0 g (50 mmol) de éster bencilico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico con 7,5 ml (92,2 mmol) de yoduro etílico y 21 g (150 mmol) de carbonato de potasio durante 10 horas a 90-100°C. La mezcla de reacción se mezcla con acetato etílico, se lava dos veces con agua y se seca con sulfato sódico. Tras la separación por destilación del disolvente, permanece un aceite amarillo (15,0 g, 92%), que se sigue haciendo reaccionar directamente.

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

Se mezcla una solución de 15,0 g (49 mmol) de éster bencilico del ácido [2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico en 100 ml de acético glacial con 2 g de paladio sobre carbón (al 10%) y, seguidamente, se hidrogena a 5 bar y 40 a 50°C. El catalizador se separa por filtración y se retira el disolvente del filtrado. El residuo se disuelve en poca cantidad de agua, se alcaliniza con sosa cáustica concentrada y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. El producto bruto se disuelve en acetonitrilo y se acidifica con ácido clorhídrico etérico. El sólido que precipita tras la adición de éter dietílico se aspira con succión y se seca.

Rendimiento: 8,8 g (hidrocloreuro, 84%); P.f. 198-200°C.

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

Se agitan durante una hora a 50-80°C 2,14 g (6,0 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona y 1,0 g (5,2 mmol) de 2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 40 ml de etanol. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 0,23 g (6,0 mmol) de borohidruro sódico y se sigue agitando durante una hora más. La mezcla de reacción se mezcla con 5 ml de acetona, se agita durante 30 minutos, se acidifica con acético glacial y se concentra. El residuo se mezcla con agua y acetato etílico y se alcaliniza. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y el disolvente se retira al vacío. El residuo se vuelve a disolver en acetato etílico y agua, se mezcla con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con éter dietílico. El sólido que precipita se aspira con succión y se lava con éter dietílico. Sólido blanco.

Rendimiento: 2,0 g (61%, hidrocloreuro); P.f. 214-216°C.

ES 2 326 878 T3

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

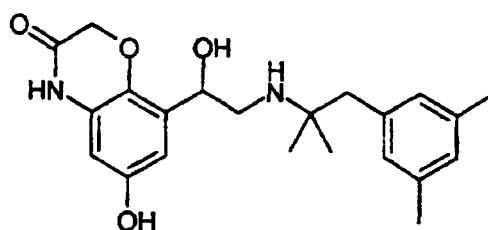
Se hidrogenan a temperatura ambiente y a presión normal 1,5 g (2,8 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona en 80 ml de metanol con 250 mg de paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador. El catalizador se aspira con succión y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve por calentamiento en 5 ml de etanol, se introducen impurezas y se diluye con acetato etílico. El sólido que precipita se separa por filtración y se lava. Sólido blanco.

Rendimiento: 1,0 g (83%, hidrocloreuro); P.f. 232-235°C; espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 401$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 15

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



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

Obtenido de la reacción de éster etílico del ácido (3,5-dimetil-fenil) acético con bromuro de metil-magnesio.

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

Mediante la reacción de 6,00 g (34 mmol) de 1-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-propan-2-ol y 2,00 g (41 mmol) de cianuro sódico en una reacción de Ritter se obtienen 2,40 g de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilformamida. Rendimiento de 35%). Para la liberación de la amina, se trata la formamida (2,40 g, 11,7 mmol) con ácido clorhídrico. La realización y el procesamiento tienen lugar de manera análoga a lo prescrito para el Ejemplo 10c). Aceite.

Rendimiento: 1,70 g (82%); espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 178$.

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

Obtención de manera análoga a lo prescrito para el Ejemplo 8d) a partir de 1,47 g (4,1 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,65 g (3,7 mmol) de 2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamina.

Rendimiento: 1,1 g (51%, hidrocloreuro); P.f. 220-222°C.

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

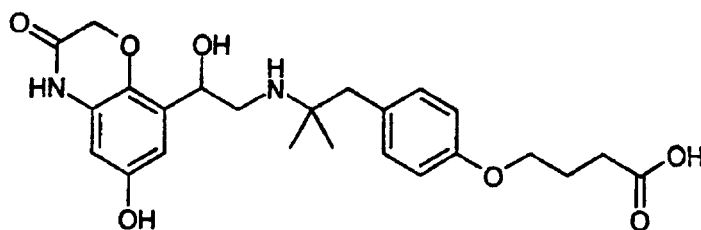
El compuesto diana se obtuvo por hidrogenólisis de 0,90 g (1,71 mmol) de 6-benciloxi-8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y recristalización del producto bruto a partir de isopropanol. Sólido blanco.

Rendimiento: 0,50 g (69%, hidrocloreuro); P.f. 235-238°C; espectroscopia de masa: $[M+H]^+ = 385$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 16

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



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

Se calientan durante 13 horas a 120°C 4,5 g (15,0 mmol) de éster bencílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico, 2,3 ml (16,0 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromo-butírico, 2,3 g (16,6 mmol) de carbonato de potasio y 0,3 g (1,8 mmol) de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluye con acetato etílico y se lava consecutivamente con agua, solución de hidróxido sódico y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía (eluyente: ciclohexano/acetato etílico = 9:1). Se aíslan 5,0 g de un aceite amarillo, que se disuelve en 50 ml de ácido acético y que se hidrogena con 1,0 g de paladio sobre carbón como catalizador a 40°C y 3 bar. El catalizador se separa por filtración y se retira el disolvente del filtrado. El residuo se disuelve en éter dietílico y se mezcla con ácido clorhídrico etérico. El sólido que precipita se aspira con succión y se seca.

Rendimiento: 2,9 g (66% sobre dos etapas, hidroccloruro); P.f. = 103-105°C.

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

Se hacen reaccionar 1,20 g (3,36 mmol) de benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 0,90 g (3,22 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-(2-amino-2-metil-propil)-fenoxi)-butírico de la forma descrita para el Ejemplo 8d). El producto bruto se disuelve en 10 ml de acetato etílico y 10 ml de agua y se mezcla, con agitación, con ácido oxálico. Se diluye la solución con éter dietílico y el sólido que precipita se aspira con succión y se lava con éter dietílico.

Rendimiento: 1,20 g (54%, oxalato); P.f. 223-227°C.

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

Se mezcla una solución de 1,00 g (1,73 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenoxi)-butírico en 25 ml de metanol con 2,5 ml de una solución 1N de hidróxido sódico, se somete a reflujo durante 30 minutos y se neutraliza, a continuación, con ácido clorhídrico 1N. La solución se concentra y el aceite remanente se disuelve por calentamiento en 5 ml de n-butanol. Tras la adición de un coadyuvante para la cristalización, precipita un sólido que se aspira con succión y que se lava con acetona y éter dietílico.

Rendimiento: 0,75 g (79%); P.f. 216-218°C.

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

Se disuelven 0,70 g (1,28 mmol) de ácido 4-(4-{2-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico en 25 ml de metanol y 2 ml de ácido acético y se hidrogena en presencia de 150 mg de paladio sobre carbón (al 10%) a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se

ES 2 326 878 T3

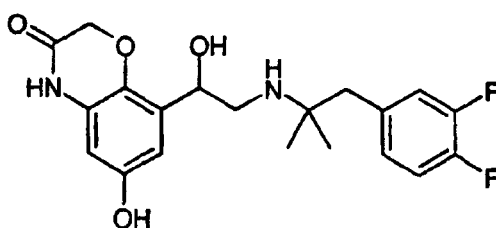
separa por filtración y se retira el disolvente del filtrado. Se obtiene el producto por cristalización a partir de una mezcla de metanol/acetona.

Rendimiento: 0,40 g (68%); P.f. 201-204°C; espectroscopia de masa; $[M+H]^+ = 459$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

10 Ejemplo 17

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



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

A partir de 23,0 g (111 mmol) de bromuro de 3,4-difluorobencilo, se prepara un compuesto de Grignard, al que se hace reaccionar con 11,6 ml (158 mmol) de acetona. Aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 9,7 g (47%); valor de R_f : 0,55 (acetato etílico/éter de petróleo = 1:3).

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

El compuesto diana se obtiene a través de una reacción de Ritter con 4,0 g (21,5 mmol) de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol. Aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 4,0 g (87%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 214$.

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

Se disuelven en etanol 4,00 g (18,5 mmol) de *N*-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida, se mezclan con ácido clorhídrico concentrado y se calienta a reflujo durante la noche. La solución de reacción se vierte sobre agua helada, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con éter metílico de terc-butilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. Aceite amarillo.

Rendimiento: 3,2 g (92%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 186$.

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

Se agitan durante 30 minutos 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 185 mg (1 mmol) de 2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y, bajo atmósfera de argón, se agregan, gota a gota, 1,5 ml de una solución 2 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, se sigue agitando durante una hora adicional y, a continuación, se filtra sobre Extrelut®. El eluato que contiene etanolamina se libera del disolvente. El residuo se disuelve en metanol y se hidrogena con paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador a 2,5 bar y a temperatura ambiente. Seguidamente, se separa el catalizador y el producto bruto se purifica por cromatografía. Sólido blanco.

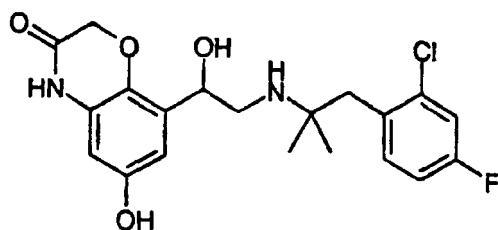
Rendimiento: 31 mg (6%, acetato de trifluoroetilo); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 393$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

ES 2 326 878 T3

Ejemplo 18

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



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

Preparación a partir de 20 g (97 mmol) de éster metílico del ácido (2-cloro-4-fluoro-fenil)-acético y 98 ml de una solución 3 molar de bromuro de metil-magnesio, de manera análoga a lo prescrito para el Ejemplo 8a).

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

Se hicieron reaccionar y procesaron 7,5 g (37 mmol) de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-propan-2-ol según la prescripción para el Ejemplo 10b). El aceite obtenido de esta forma se cromatógrafió sobre una columna corta de gel de sílice para ulterior purificación (éster de petróleo/acetato etílico : 9:1). Aceite.

Rendimiento: 7,4 g (87%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 230/232$.

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

Reacción de 7,4 g (32 mmol) de N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil]-formamida como se describe en la prescripción para el Ejemplo 17c). Aceite pardo.

Rendimiento: 5,14 g (79%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 202/204$.

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

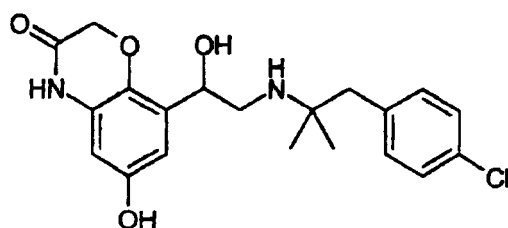
De forma análoga a lo prescrito para el Ejemplo 10d), se hacen reaccionar 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 202 mg (1 mmol) de 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina con borohidruro de litio. Para la debencilación de la etanolamina obtenida de este modo, ésta se disuelve en 3 ml de diclorometano y se enfría a -78°C . A esta temperatura, se agregan, gota a gota, 2 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua y se filtra sobre Extrelut[®]. El eluato se libera del disolvente y el residuo se purifica por cromatografía. Sólido blanco.

Rendimiento: 70 mg (13%, acetato de trifluoroetilo); espectrometría de masa: $[M+H]^+ : 409/11$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 19

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



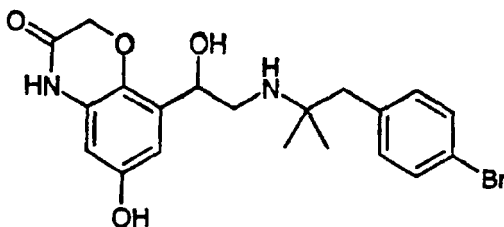
ES 2 326 878 T3

Una solución de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 200 mg (1,09 mmol) de 2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina en 3 ml de etanol se mezcló con criba molecular y se agitó durante 90 minutos a 80°C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 35 mg (0,91 mmol) de borohidruro sódico y se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con una solución de hidrógeno-carbonato sódico y se extrajo con acetato etílico. Se retiró el disolvente de las fases orgánicas combinadas y se cromatografió el residuo (eluyente: hexano/acetato etílico/metanol), con lo que se pudo obtener 305 mg de etanolamina. Ésta se disolvió en 3 ml de diclorometano y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Se agregaron, gota a gota, 3 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se agitó durante una hora a -78°C y 20 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, se agregaron, gota a gota a -78°C, 3 ml de solución concentrada de amoniaco y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se mezcló con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se cromatografió (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol + amoniaco al 1%) para ulterior purificación. Sólido de color beige: 93 mg (26%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 391$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 20

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



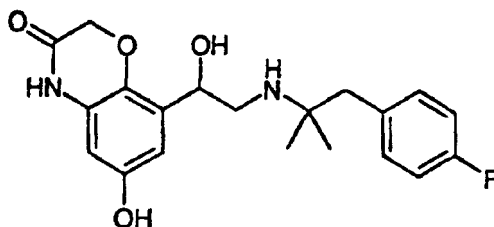
La obtención de etanolamina y la debencilación tuvieron lugar de la forma descrita para el Ejemplo 19, a partir de 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 250 mg (1,09 mmol) de 2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Sólido de color beige.

Rendimiento: 54 mg (14%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 435, 437$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 21

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



Se disolvieron en 3 ml de etanol 300 mg (0,91 mmol) de 6-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 183 mg (1,09 mmol) de 2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina. Se agregó criba molecular y se calentó durante 30 minutos a 80°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 35 mg (0,91 mmol) de borohidruro sódico. Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió, entonces, a la mezcla de reacción una solución de hidrógeno-carbonato sódico y se extrajo con acetato etílico. Se concentraron las fases orgánicas y el residuo se cromatografió (eluyente: hexano/acetato etílico/metanol). La etanolamina obtenida de esta forma (223 mg) se disolvió en metanol para la separación del grupo protector bencilo y se hidrogenó con 150 mg de hidróxido de paladio como catalizador a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se separó por filtración sobre Celite®, el filtrado se liberó del disolvente y el residuo se cromatografió (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol). Sólido de color beige.

ES 2 326 878 T3

Rendimiento: 76 mg (22%); espectrometría de masa: $[M+H]^+ = 375$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este Ejemplo de realización se pueden obtener mediante la separación del racemato de manera análoga a los actuales métodos de separación de racematos conocidos en el estado de la técnica.

5

De forma análoga a los Ejemplos de síntesis anteriormente descritos, se pueden obtener, además, los siguientes compuestos de la fórmula 1 según la invención:

10 Ejemplo 22

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

15 Ejemplo 23

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

20 Ejemplo 24

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

25 Ejemplo 25

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

30 Ejemplo 26

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

35 Ejemplo 27

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

40 Ejemplo 28

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

45 Ejemplo 29

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

50 Ejemplo 30

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

55 Ejemplo 31

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

60 Ejemplo 32

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

65 Ejemplo 33

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

Ejemplo 34

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

5

Ejemplo 35

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

10 Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar, de acuerdo con la invención, solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula 1 según la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar también en combinación con otros principios activos farmacológicos.

15 En este caso, se trata en especial de anticolinérgicos, eventualmente otros beta-miméticos, anti-alérgicos, inhibidores de la PDE IV, antagonistas del PAF, antagonistas de leucotrienos y corticosteroides, así como combinaciones de dichos principios activos.

20 Como ejemplos preferidos de anticolinérgicos cabe citar sales de ipratropio, oxitropio y tiotropio. Las combinaciones de medicamentos que contienen, además de los compuestos de la fórmula 1 según la invención, las sales anteriormente mencionadas, contienen preferentemente sales de ipratropio, oxitropio o tiotropio en las que el anión se selecciona del grupo formado por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metano-sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato, eventualmente en forma de uno de sus solvatos o hidratos.

25 En el marco de la presente invención, se entiende por corticosteroides, que eventualmente se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula 1, compuestos seleccionados del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida y dexametasona. Eventualmente, en el marco de la presente solicitud de patente, se utiliza en lugar de la designación corticoesteroide, la expresión esteroide. En el marco de la presente invención, una referencia a esteroides incluye la referencia a sales o derivados que se pueden formar a partir de los esteroides. Como posibles sales o derivados se citan, por ejemplo: sales sódicas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, di-hidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticosteroides pueden estar en forma de sus hidratos.

35 En el marco de la presente invención se entiende por agonistas de la dopamina, que eventualmente se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula 1, compuestos seleccionados del grupo formado por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroerocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y vioxano. Una referencia a los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables eventualmente existentes y, eventualmente, a sus hidratos. Entre las sales por adición de ácidos, fisiológicamente tolerables, que se pueden formar a partir de los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados, se entienden, por ejemplo, sales farmacéuticamente tolerables, seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

45 Como ejemplos de anti-alérgicos que se pueden utilizar, según la invención, en combinación con el compuesto de la fórmula 1, cabe citar epinastina, cetiricina, acelasina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, quetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometacina, ebastina, desloratidina y meclocina. Una referencia a los anti-alérgicos anteriormente mencionados incluye, en el marco de la invención, una referencia a sus sales por adición de ácido farmacológicamente tolerables eventualmente existentes.

50 Como ejemplo de inhibidores de la PDE-IV que, de acuerdo con la invención, se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula 1, cabe citar compuestos seleccionados del grupo compuesto por emprofilina, roflumilasto, ariflo, Bay-198004, CP-325.366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A y AWD-12-281. Una referencia a los inhibidores de PDE-IV anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables eventualmente existentes. Entre las sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables que se pueden formar a partir de los inhibidores de PDE-IV anteriormente mencionados, se entienden sales farmacéuticamente tolerables según la invención, seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. De acuerdo con la invención, se prefieren, en este contexto, las sales seleccionadas del grupo formado por acetato, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metano-sulfonato.

65 Formas de utilización adecuadas para la administración de los compuestos de la fórmula 1 son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, polvo, etc. La parte de compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debe encontrarse, respectivamente, en el intervalo de 0,05 hasta 90% en peso, preferentemente, 0,1 hasta 50% en peso de la composición total. Los correspondientes comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el o los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico,

fosfato cálcico o lactosa, dispersantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatinas, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación sostenida, tales como carboxi-metilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden estar compuestos también por varias capas.

5 De manera correspondiente, se pueden preparar grageas mediante el recubrimiento de los núcleos fabricados de manera análoga para comprimidos, con agentes habituales en el revestimiento de grageas, por ejemplo, colidón o laca de envoltura, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para generar un efecto de liberación sostenida o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede estar compuesto también de varias capas. Del mismo modo, también la
10 cubierta de las grageas puede estar compuesta por varias capas para lograr el efecto de liberación sostenida, pudiendo utilizarse para ello los coadyuvantes anteriormente mencionados para los comprimidos. Los jarabes de los principios activos o de combinaciones de principios activos según la invención pueden contener, adicionalmente, en edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo, sustancias aromatizantes tales como vainilla o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes para la suspensión o
15 espesantes tales como carboxi-metilcelulosa sódica, reticulantes, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se preparan de manera habitual, por ejemplo, mediante la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilen-diamino-tetraacético, utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, para lo que se utilizan, por ejemplo, en el caso de emplear
20 agua como diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como mediadores de disolución o coadyuvantes de disolución, y se envasan en viales, ampollas para inyección o infusión.

Las cápsulas que contienen el o los múltiples principios activos o combinaciones de principios activos se pueden fabricar, por ejemplo, mezclando los principios activos con vehículos inertes tales como lactosa o sorbita, incorporán-
25 dolo en cápsulas de gelatina. Los supositorios adecuados se fabrican, por ejemplo, mezclando con vehículos previstos para tales fines, tales como grasas neutras o polietilenglicol, o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos
30 tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete o sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerina), vehículos tales como, por ejemplo, harinas minerales naturales (por ejemplo, caolín, óxido de aluminio, talco, gredas), harinas minerales sintéticas (por ejemplo, ácido silícico o silicatos altamente dispersos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y dextrosa), emulsi-
35 sionantes (por ejemplo, lignina, lejía sulfútica de desecho, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona), y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

En caso de utilización oral, los comprimidos pueden contener, evidentemente, además de los mencionados ve-
hículos, aditivos tales como, por ejemplo, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos
40 suplementos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatinas y similares. Adicionalmente, se pueden co-utilizar en el proceso de fabricación de comprimidos lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato sódico y talco. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activos se pueden mezclar, además de con los coadyuvantes anteriormente mencionados, con sustancias mejoradoras del sabor o colorantes.

En la administración de los compuestos de la fórmula 1 para el tratamiento de la EPOC se utilizan, de forma espe-
45 cialmente preferida, formas de administración o formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación. Como formas de administración inhalables se toman en consideración polvo para inhalación, aerosoles dosificadores que contienen un gas propelente o soluciones de inhalación libres de gases propelentes. En el marco de la presente invención, la expresión soluciones de inhalación libres de gases propelentes comprende también concentrados o soluciones para
50 inhalación estériles, listas para su uso. Las formas de administración utilizables en el contexto de la presente invención se describen de manera detallada en la sección siguiente de la descripción.

Los polvos para inhalación utilizables según la invención pueden contener los compuestos de la fórmula 1 solos o mezclados con coadyuvantes adecuados y fisiológicamente inocuos. Si contienen los principios activos 1 mezcla-
dos con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la obtención de este polvo para inhalación según la invención
55 se pueden usar los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato cálcico), o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Preferentemente, se utilizan mono- y disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa y glucosa en especial, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el contexto de la invención, se prefiere
60 especialmente la lactosa, muy en especial lactosa monohidrato, como coadyuvante. Los coadyuvantes en el polvo para inhalación según la invención tienen un tamaño medio de partícula máximo de hasta 250 μm , preferentemen-
te, entre 10 y 150 μm y, de forma especialmente preferida, de entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede resultar conveniente mezclar los coadyuvantes anteriormente mencionados con fracciones más finas de coadyuvantes, con un tamaño medio de partícula de 1 hasta 9 μm . Estos coadyuvantes más finos, mencionados en último lugar, se
65 seleccionan también del grupo anteriormente mencionado de coadyuvantes utilizables. Por último, para la prepara-
ción del polvo para inhalación según la invención, se mezcla el principio activo 1 micronizado, preferentemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 hasta 10 μm y, de forma especialmente preferida, de 1 a 5 μm , con la

ES 2 326 878 T3

mezcla de coadyuvantes. Los procedimientos para la fabricación del polvo para inhalación según la invención, por trituración y micronización, así como por la mezcla final de los componentes, son conocidos por el estado de la técnica.

5 Los polvos para inhalación según la invención se pueden administrar mediante inhaladores conocidos por el estado de la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes pueden contener el compuesto de la fórmula 1 disuelto en el gas propelente o en forma dispersa. En este caso, los compuestos 1 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración común, en donde los dos compuestos 1 contenidos pueden estar disueltos, dispersos o, respectivamente, sólo un componente disuelto y el otro, disperso.

Los gases propelentes utilizables en la fabricación de los aerosoles de inhalación son conocidos por el estado de la técnica. Gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo compuesto por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes anteriormente mencionados se pueden utilizar solos o en mezclas de los mismos. Gases propelentes especialmente preferidos son derivados de alcano halogenados, seleccionados de TGI34a y TG227 y sus mezclas.

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

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

Adicionalmente, la administración de los principios activos 1 según la invención se puede efectuar en forma de soluciones para inhalación y suspensiones para inhalación libres de gases propelentes. Como disolventes se toman en consideración, en este caso, soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente, soluciones etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o ser una mezcla de agua y etanol. La parte relativa de etanol frente a agua no está limitada, si bien se prefiere que el límite máximo sea de hasta 70 por ciento en volumen, en especial de hasta 60 por ciento en volumen y, de forma especialmente preferida, de hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes porcentajes en volumen se completan con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos 1 se ajustan con ácidos adecuados a un valor de pH de 2 hasta 7, preferentemente, de 2 a 5. Para ajustar a este valor de pH se pueden utilizar ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. Asimismo, se pueden utilizar ácidos que formen con uno de los principios activos ya una sal por adición de ácido. Entre los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, se pueden utilizar también mezclas de los citados ácidos, en especial en el caso de ácidos que, además de las propiedades acidificantes, poseen también otras propiedades, por ejemplo, como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se utiliza de forma especialmente preferida ácido clorhídrico para ajustar el valor de pH.

En estas formulaciones se puede renunciar, eventualmente, a la adición de ácido editínico (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos. Otras formas de realización contienen este/estos compuesto(s). En una de dichas formas de realización preferidas, el contenido referido a edetato sódico se encuentra por debajo de 100 mg/100 ml, preferentemente, por debajo de 50 mg/100 ml y, de forma especialmente preferida, por debajo de 20 mg/100 ml. En general, se prefieren las soluciones para inhalación en las que el contenido en edetato sódico es de 0 hasta 10 mg/100 ml.

A las soluciones para inhalación libres de gases propelentes se pueden agregar co-solventes y/o coadyuvantes adicionales. Co-solventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en especial, alcohol isopropílico, glicoles - en particular, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Por coadyuvantes y aditivos se entienden, en este contexto, toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Preferentemente, estas sustancias no desarrollan ningún efecto farmacológico o, en el contexto de la terapia prevista, ninguna acción farmacológica digna de mención o, por lo menos, indeseable. A los coadyuvantes y aditivos pertenecen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, éster de sorbitano tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de utilización de la formulación medicamentosa terminada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos por el estado de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro sódico, como agente isotónico.

ES 2 326 878 T3

Entre los coadyuvantes preferidos se citan los antioxidantes tales como el ácido ascórbico, siempre que no se le haya utilizado ya para el ajuste del valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que existen en el organismo humano.

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

10 Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y del principio activo 1, sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico.

15 En otra forma de realización preferida, se prescinde del edetato sódico.

La dosificación de los compuestos según la invención depende naturalmente, en gran medida, de la forma de administración y de la enfermedad a tratar. En la administración por inhalación, los compuestos de la fórmula 1 se distinguen ya a dosis en el intervalo de μg por una elevada eficacia. También por encima del intervalo de μg , es posible utilizar los compuestos de la fórmula 1 de manera adecuada. La dosificación puede encontrarse también, por ejemplo, en el intervalo de gramos.

20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas, caracterizadas por un contenido en un compuesto de la fórmula 1 como tales, y, de forma especialmente preferida, a las formulaciones farmacéuticas que se administran por inhalación anteriormente mencionadas.

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

30 *Ejemplos de formulación farmacéutica*

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

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

B) <u>Comprimidos</u>	<u>Por comprimido</u>
Principio activo 1	80 mg
Lactosa	55 mg
Almidón de maíz	190 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
Carboximetil-almidón sódico	23 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	<hr/>
	400 mg

ES 2 326 878 T3

Se mezclan entre sí el principio activo finamente triturado, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se forma un granulado con el resto del almidón de maíz y agua, el cual se seca y se tamiza. Se agrega el carboximetil-almidón sódico y el estearato de magnesio, se mezcla y comprime la mezcla en comprimidos de tamaño adecuado.

5

C) Solución en ampollas

10

Principio activo 1	50 mg
Cloruro sódico	50 mg
Agua para inyección	5 ml

15

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

20

D) Aerosol dosificador

25

Principio activo 1	0,005
Trioleato de sorbitano	0,1
Monofluorotriclorometano	y hasta 100
TG134a: TG227 2:1	

30

La suspensión se envasa en un envase habitual para aerosol con válvula de dosificación. Por accionamiento se liberan, preferentemente, 50 μ l de suspensión. Si se desea, el principio activo se puede administrar a dosis superiores (por ejemplo, 0,02% en peso).

35

E) Soluciones (en mg/100 ml)

40

Principio activo 1	333,3 mg
Cloruro de benzalconio	10 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1 n)	hasta pH 3,4

45

Esta solución se puede preparar de manera habitual.

50

F) Polvo para inhalación

55

Principio activo 1	12 μ g
Lactosa monohidrato	hasta 25 mg

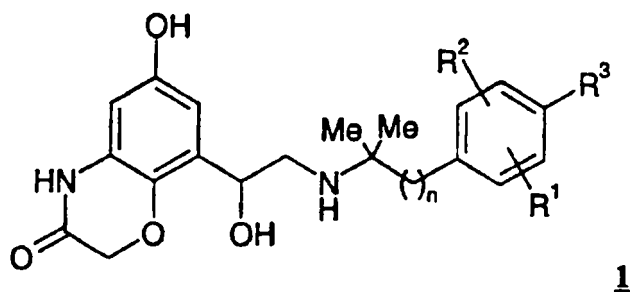
60

La fabricación del polvo para inhalación tiene lugar de manera habitual por mezcla de los diversos componentes.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general 1



en la que significan

n 1;

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

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

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

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

2. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

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

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

3. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno o alquilo-C₁-C₄;

R² hidrógeno o alquilo-C₁-C₄;

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

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

4. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

n 1;

R¹ hidrógeno, metilo o etilo;

R² hidrógeno, metilo o metoxi;

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

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

ES 2 326 878 T3

5. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que significa

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

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

6. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

n 1;

10

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

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

15

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

7. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 6, en la que significan

n 1;

20

R¹ flúor, cloro, metilo o metoxi;

R² flúor, cloro, metilo o metoxi;

25

R³ flúor, cloro, metilo o metoxi.

8. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

n 1;

30

R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

35

R³ metilo, etilo, iso-propilo, terc.-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOetilo.

9. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 8, en la que significan

40

n 1;

R¹ hidrógeno;

45

R² hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R³ OH, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi u -O-CH₂-COOH.

10. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

50

n 1;

R¹ y R² hidrógeno;

55

R³ metilo, etilo, iso-propilo, terc.-butilo, OH, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-COOetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOmetilo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-COOetilo.

11. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 10, en la que significan

60

n 1;

R¹ y R² hidrógeno;

65

R³ OH, flúor, cloro, metoxi, etoxi, -O-CH₂-COOH, de preferencia OH, flúor, cloro, etoxi o metoxi.

ES 2 326 878 T3

12. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que significan

n 1;

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

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

R³ hidrógeno.

13. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 12, en la que significan

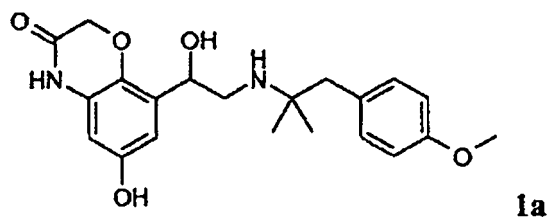
n 1;

R¹ hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

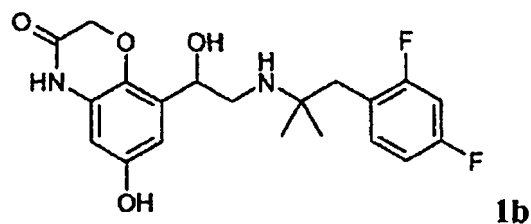
R² hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi;

R³ hidrógeno.

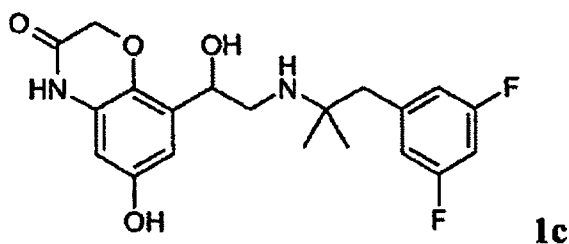
14. Compuesto de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la siguiente estructura



15. Compuesto de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la siguiente estructura



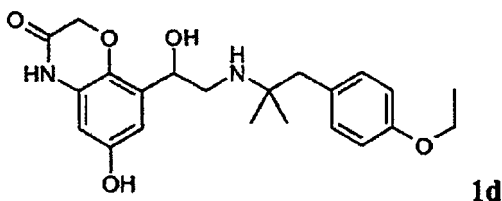
16. Compuesto de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la siguiente estructura



17. Compuesto de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la siguiente estructura

5

10

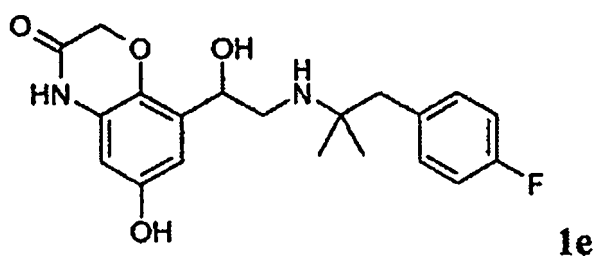


18. Compuesto de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la siguiente estructura

15

20

25



19. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 18, en la que los compuestos de la fórmula 1 se presentan en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, preferentemente, en forma de compuestos enantioméricamente puros.

20. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 18, en los que los compuestos de la fórmula 1 se presentan en forma de sus sales por adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos, así como, eventualmente, en forma de solvatos y/o hidratos.

21. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 20 como medicamento.

22. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 21, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la EPOC.

23. Formulación farmacéutica, **caracterizada** por contener un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 20.

24. Formulación farmacéutica de administración por inhalación, **caracterizada** por contener un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 20.

25. Formulación farmacéutica de administración por inhalación según la reivindicación 24, **caracterizada** porque se selecciona del grupo formado por polvos para inhalación, aerosoles dosificadores que contienen gases propelentes y soluciones para inhalación libres de gases propelentes.

55

60

65