



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 357 620**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06708235 .4**

(96) Fecha de presentación : **13.02.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1853596**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

(54) Título: **Nuevos betamiméticos de acción prolongada para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.**

(30) Prioridad: **19.02.2005 DE 10 2005 007 654**

(73) Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.
KG.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

(72) Inventor/es: **Konetzki, Ingo;
Bouyssou, Thierry;
Hoenke, Christoph y
Schnapp, Andreas**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

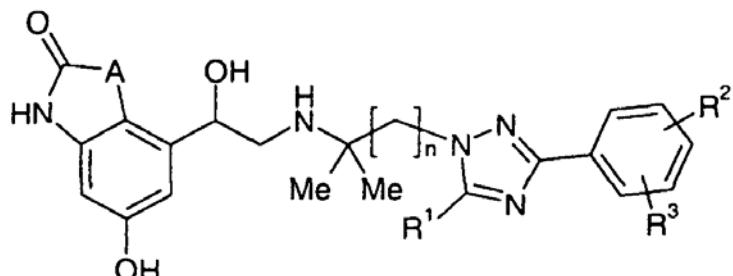
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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 betamiméticos de acción prolongada para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

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



5

en la que n, A, R¹, R² y R³ pueden tener los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, a un procedimiento para su obtención así como a su utilización como medicamentos, en especial como medicamentos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

Antecedentes de la invención

10 Los betamiméticos (sustancias β -adrenérgicas) ya son conocidos por el estado de la técnica. Por ejemplo se puede remitir al respecto a las publicaciones WO 04/045618 y WO 01/83462 pero también a publicaciones anteriores, por ejemplo las patentes US-4,460,581 o incluso US 4,154,829. En ellas se proponen los betamiméticos para la terapia de un gran número de enfermedades.

15 Fundamentalmente, es deseable a menudo en la terapia medicamentosa de una serie de enfermedades poder disponer de medicamentos que tengan una acción prolongada. De este modo se garantiza en general que la concentración de la sustancia activa, requerida para lograr el efecto terapéutico, se podrá mantener en el organismo durante un período prolongado de tiempo sin tener que recurrir a la administración repetida y demasiado frecuente del medicamento. La aplicación de una sustancia activa en intervalos temporalmente más largos contribuye por lo demás en gran medida al bienestar del paciente.

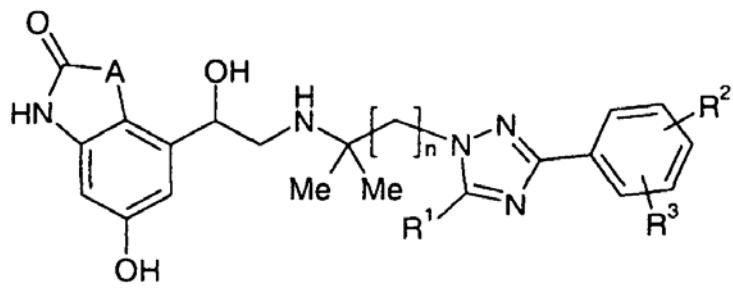
20 Es especialmente deseable poder disponer de un medicamento que pueda administrarse de modo terapéuticamente adecuado mediante una toma al día (una dosis). La administración que se realiza una vez al día tiene la ventaja de que el paciente puede acostumbrarse con relativa rapidez a la toma regular del medicamento en determinadas horas del día.

25 Es, pues, objetivo de la presente invención desarrollar betamiméticos que por un lado aporten un beneficio terapéutico en caso de terapia de enfermedades de las vías respiratorias y además se caractericen por una larga duración del efecto, con lo cual podrían utilizarse para la fabricación de medicamentos de eficacia prolongada. Es un objetivo especial de la presente invención desarrollar betamiméticos que, por su larga eficacia, puedan utilizarse para la fabricación de un medicamento aplicable una vez al día para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias. Además de los objetivos recién nombrados es también una 30 meta de la presente invención desarrollar aquellos betamiméticos que no solo sean extraordinariamente potentes, sino que además se caractericen por un alto grado de selectividad frente al β_2 -adrenoceptor.

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los objetivos recién nombrados pueden alcanzarse con los compuestos de la fórmula 1.

35 La presente invención se refiere, pues, a compuestos de la fórmula 1,



en la que

n es el número 1, 2 ó 3, con preferencia el 2;

A significa un resto bivalente elegido entre el grupo formado por $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$, $-\text{CH=CH-}$ y $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, con preferencia el $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$;

R^1 significa -alquilo C₁₋₄;

5 R² y R³ son iguales o distintos y significan H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, CN, NO₂, alquilo C₂₋₄-OH, -O-alquilo C₁₋₄, COOH o COO-alquilo C₁₋₄, o

R² y R³ juntos forman un resto bivalente elegido entre $-\text{O-CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$, $-\text{O-CR}^4\text{R}^5\text{-NR}^6$ y $-\text{CH=CH-CH=CH-}$;

R⁴ significa H o alquilo C₁₋₄;

10 R⁵ significa H o alquilo C₁₋₄;

R⁶ significa H o alquilo C₁₋₄,

opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

15 Son preferidos además los compuestos de la fórmula 1, en la que

A significa un resto bivalente elegido entre el grupo formado por $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$, $-\text{CH=CH-}$ y $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, con preferencia el $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$, en el que

R⁴ significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

R⁵ significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

20 y en la que n, R¹, R², R³ y R⁶ pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

25 Son preferidos además los compuestos de la fórmula 1, en la que R¹ significa metilo, etilo o propilo, con preferencia metilo o etilo, con preferencia especial metilo y en la que n, A, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

30 Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que

R² significa H, metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, flúor, cloro, bromo, OH, CN, NO₂, metoxi, etoxi, propoxi, COOH, COO-metilo, COO-etilo, COO-propilo o COO-butilo;

35 R³ significa metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, flúor, cloro, bromo, OH, CN, NO₂, metoxi, etoxi, propoxi, COOH, COO-metilo, COO-etilo, COO-propilo o COO-butilo,

R² y R³ juntos forman un resto bivalente elegido entre $-\text{O-CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$, $-\text{O-CR}^4\text{R}^5\text{-NR}^6$ y $-\text{CH=CH-CH=CH-}$;

40 R⁴ significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

R⁵ significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

R⁶ significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

y en la que n, A y R¹ pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que

R² significa H, metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, flúor, cloro, OH, metoxi, etoxi, COOH o COO-metilo;

R^3 significa metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂OH, flúor, cloro, OH, CN, metoxi, etoxi, COOH, COO-metilo, COO-etilo o COO-butilo, o

R^2 y R^3 juntos forman un resto bivalente elegido entre -O-CH₂-O-, -O-CMe₂-O- y -CH=CH-CH=CH-;

- 5 y en la que n, A y R^1 pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que

- 10 R^2 significa H, metilo, etilo, -CF₃, flúor, cloro, OH o metoxi;

R^3 significa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -CF₃, flúor, cloro, OH, CN, metoxi, etoxi, COOH, COO-metilo, COO-etilo o COO-butilo, o

R^2 y R^3 juntos forman un resto bivalente elegido entre -O-CH₂-O- y -CH=CH-CH=CH-;

- 15 y en la que n, A y R^1 pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que

R^2 significa H, metilo, flúor, cloro, OH o metoxi;

- 20 R^3 significa metilo, etilo, -CF₃, flúor, cloro, OH, metoxi, etoxi, COOH, COO-metilo o COO-butilo, o

R^2 y R^3 juntos forman un resto bivalente elegido entre -O-CH₂-O- y -CH=CH-CH=CH-, con preferencia el -O-CH₂-O-;

- 25 y en la que, A y R^1 pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

- 30 Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que R^2 significa hidrógeno y n, A, R^1 y R^3 pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

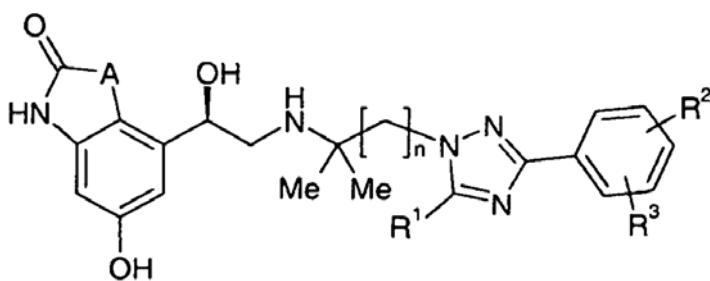
- 35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que n es el número 2 y A, R^1 , R^2 y R^3 pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que

- 40 R^3 significa metilo, etilo, -CF₃, flúor, cloro, OH, metoxi, etoxi, COOH, COO-metilo o COO-butilo, con preferencia metilo, -CF₃, flúor, cloro, OH, metoxi, COOH o COO-metilo, con preferencia especial metilo, -CF₃, flúor, cloro, metoxi o COOH

y en la que n, A, R^1 y R^2 pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

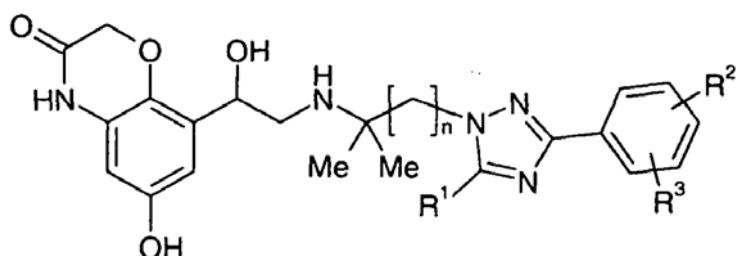
- 45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula 1 recién nombrados, en forma de isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula 1 en forma de compuestos enantioméricamente puros, siendo de un interés destacado los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1 según la invención. Los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1 pueden representarse mediante la fórmula general R-1



en la que n, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

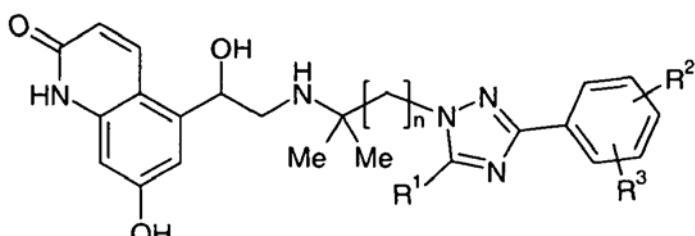
Por el estado de la técnica ya se conocen los procedimientos de separación de los racematos en los enantiómeros correspondientes y que pueden aplicarse de manera similar para la obtención de los enantiómeros R o S puros de los compuestos de la fórmula 1.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que A significa -CH₂-O- y los restos n, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos y opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos. Entre los compuestos de la fórmula 1, en la que A significa -CH₂-O-, son especialmente preferidos aquellos regioisómeros que se ajustan a la fórmula general 1.1.



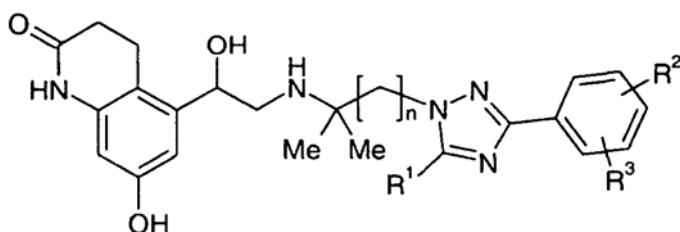
Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1.1, en la que n, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos y opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos. Son especialmente preferidos según la invención los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1.1.

Los compuestos de la fórmula 1, en la que A significa CH=CH se caracterizan por la fórmula general 1.2.



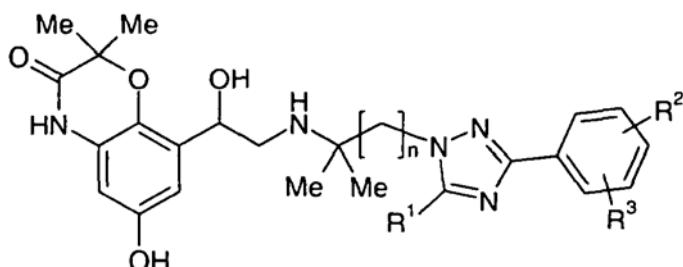
Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1.2, en la que n, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos y opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos. Son especialmente preferidos según la invención los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1.2.

Los compuestos de la fórmula 1, en la que A significa CH₂-CH₂, se caracterizan por la fórmula general 1.3.

1.3

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1.3, en la que n, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos y opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos. Son especialmente preferidos según la invención los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1.3.

Los compuestos de la fórmula 1, en la que A significa -CR⁴R⁵-O- y R⁴ o R⁵ significa metilo, son también preferidos según la invención. Los regiosímeros especialmente preferidos de este grupo de estructuras se caracterizan por la fórmula general 1.4.

1.4

10

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1.4, en la que n, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos y opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos. Son especialmente preferidos según la invención los enantiómeros R de los compuestos de la fórmula 1.4.

15

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que A es un resto bivalente elegido entre el grupo formado por -O-, -CR⁴R⁵- o -NR⁶- y en la que n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

20

Son también preferidos los compuestos de la fórmula 1, en la que A significa un grupo divalente -S- y en la que n, R¹, R², y R³ pueden tener en cada caso uno de los significados definidos anterior o posteriormente opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula 1, elegidos entre el grupo de compuestos formado por:

- 8-(2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino)-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1,1-dimetyl-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-(2-{1,1-dimetyl-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-(2-[3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino)-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- ácido 3-(1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il-benzoico;
- 8-(2-[3-(3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino)-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-(2-[3-[5-etyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etyl)-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;

- 6-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[3-[4-metoxi-fenil]-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino)-etyl)-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona;

5 - 8-{2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etyl}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 7-{2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etyl}-5-hidroxi-3H-benzooxazol-2-ona y

10 - 8-{2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etyl}-6-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula 1 recién nombrados como medicamentos. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos mencionados de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

La presente invención se refiere con preferencia al uso de los compuestos de la fórmula 1 recién citados para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, elegidas entre el grupo formado por las enfermedades pulmonares obstrutivas de diversas génesis, los enfisemas pulmonares de diversas génesis, las enfermedades pulmonares restrictivas, las enfermedades pulmonares intersticiales, la fibrosis quística, las bronquitis de diversas génesis, las bronquiectasias, el ARDS (síndrome del distres respiratorio del adulto) y todas las formas de edema pulmonar.

25 Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades pulmonares obstrutivas, elegidas entre el grupo formado por la COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), el asma bronquial, el asma pediátrico, el asma severo, el ataque de asma agudo y la bronquitis crónica, siendo especialmente preferido según la invención el uso para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del asma bronquial.

30 Es también preferido el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfisemas pulmonares, que tienen su origen en la COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en la carencia del inhibidor de la proteinasa α1.

35 Es también preferido el uso de compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, elegidas entre el grupo formado por la alveolitis alérgica, las enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxias profesionales, por ejemplo la asbestosis o la silicosis y la restricción resultante de tumores pulmonares, por ejemplo la linfangiosis carcinomatosa, el carcinoma broncoalveolar y los linfomas.

40 Es también preferido el uso de compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, elegidas entre el grupo formado por las neumonías de origen infeccioso, por ejemplo debidas a una infección viral, bacteriana, fúngica, protozoica, helmíntica o de otros patógenos, las neumonitis de diversas génesis, la neumonitis inducida por radiaciones, o la fibrosis, las collagenosis, por ejemplo el lupus eritematoide, la esclerodermia sistémica o la sarcoidosis, las granulomatosis, por ejemplo la enfermedad de Boeck, la neumonía intersticial idiopática o la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

45 Es preferido además el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la fibrosis quística o de la mucoviscidosis.

Es preferido además el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de las bronquitis, por ejemplo la bronquitis causada por una infección bacteriana o viral, la bronquitis alérgica y la bronquitis tóxica.

50 Es preferido además el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de bronquiectasias.

55 Es preferido además el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del ARDS (síndrome del distres respiratorio del adulto). Es preferido además el uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de los edemas pulmonares, por ejemplo el edema pulmonar tóxico por aspiración o inhalación de sustancias tóxicas o de productos extraños.

Con preferencia especial, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del asma o del COPD. Es también de interés

especial el uso ya mencionado de los compuestos de la fórmula 1 para la fabricación de medicamentos al tratamiento una vez al día de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia especial para el tratamiento una vez al día del asma o del COPD.

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

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula 1 recién mencionados en forma de sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos y opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos.

15 Se entiende por sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos por ejemplo las sales elegidas entre el grupo formado por clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocítrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

20 Se entienden por el término "alquilo C₁₋₆" (también en el supuesto de que forme parte de otro resto) los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y se entienden por el término "alquilo C₁₋₄" los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Son preferidos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cabe mencionar, por ejemplo: el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo. Opcionalmente se emplean también las abreviaturas siguientes para los grupos recién mencionados: Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. En el supuesto de que no se indique otra cosa, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo engloban también todas las formas isómeras posibles de los restos en cuestión. Por ejemplo, propilo abarca n-propilo e isopropilo, butilo abarca isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, etc.

25 Se entienden por el término "alquenilo C₂₋₆" (también en el supuesto de forme parte de otro resto) los restos alquenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y por el término "alquenilo C₂₋₄" los restos alquenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, en el supuesto de que tengan por lo menos un doble enlace. Son preferidos los grupos alquenilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos cabe mencionar: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. En el supuesto de que no se indique otra cosa, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo engloban a todas las formas isómeras posibles de los restos en cuestión. Por ejemplo, el propenilo abarca al 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo abarca al 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

30 Se entiende por el término "alquinilo C₂₋₆" (también en el supuesto de forme parte de otro resto) los restos alquinilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y por el término "alquinilo C₂₋₄" los restos alquinilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, en el supuesto de que tengan por lo menos un triple enlace. Son preferidos los grupos alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono. Cabe citar como ejemplos el etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. En el supuesto de que no se indique otra cosa, las definiciones de propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo engloban a todas las formas isómeras posibles de los restos en cuestión. Por ejemplo, el propinilo abarca al 1-propinilo y 2-propinilo; el butinilo abarca al 1-, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

35 Se entiende por el término "cicloalquilo C₅₋₆" (también en el supuesto de forme parte de otro resto) los restos alquinilo cíclicos que tienen 5 ó 6 átomos de carbono. Cabe mencionar como ejemplos el ciclopentilo y el ciclohexilo. En el supuesto de que no se indique otra cosa, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos por uno o más restos elegidos entre el grupo formado por metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, hidroxi, flúor, cloro, bromo e yodo.

40 Se entiende por el término "haloalquilo C₁₋₆" (también en el supuesto de forme parte de otro resto) los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, en los que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. Se entiende por el término "alquilo C₁₋₄" los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, en los que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. Son preferidos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los átomos de halógeno preferidos son el flúor o el cloro; es especialmente preferido el flúor. Como ejemplos cabe mencionar al CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

45 55 En el marco de la presente invención halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique otra cosa, se consideran halógenos preferidos el flúor, cloro y bromo.

60 Los compuestos de la fórmula general 1 pueden contener grupos ácido, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos, p.ej. grupos funcionales amino. Los compuestos de la fórmula general 1 pueden estar presentes, pues, en forma de sales internas, en forma de sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o con ácidos orgánicos (por ejemplo el ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético), o en forma de sales con bases farmacéuticamente utilizables, por ejemplo hidróxidos o carbonatos

de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo los hidróxidos de cinc o de amonio, o con aminas orgánicas, p.ej. con la dietilamina, la trietilamina, la trietanolamina, etc.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula 1 pueden convertirse en sus sales y sobre todo para las aplicaciones farmacéuticas en sus sales fisiológica y farmacológicamente compatibles. Estas sales pueden estar presentes por un lado en forma de sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula 1 con ácidos inorgánicos u orgánicos, que sean fisiológica y farmacológicamente compatibles. Para la obtención de las sales de adición de ácido se toman en consideración por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Se pueden utilizar 5 también mezclas de los ácidos recién citados. Para la obtención de las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los compuestos de la fórmula 1 se toman en consideración con preferencia los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, siendo preferidos los hidróxidos e hidruros de los metales alcalinos, sobre todo del sodio y del potasio, y especialmente preferidos los hidróxidos sódico y potásico.

Opcionalmente pueden convertirse los compuestos de la fórmula general 1 en sus sales, y sobre 15 todo para las aplicaciones farmacéuticas en sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se toman en consideración por ejemplo el ácido succínico, el ácido bromhídrico, el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido metanosulfónico, el ácido láctico, el ácido fosfórico, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico o el ácido cítrico. Pueden emplearse también mezclas de los ácidos recién mencionados.

Son objeto de la invención los compuestos correspondientes, opcionalmente en forma de los 20 isómeros ópticos individuales, de mezclas de enantiómeros individuales o de racematos, en forma de tautómeros o en forma de las bases libres o de las correspondientes sales de adición de ácido obtenidas por reacción con ácidos farmacológicamente inocuos, por ejemplo las sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos, por ejemplo las sales de adición con ácidos halohídricos, por ejemplo el ácido 25 clorhídrico o el ácido bromhídrico, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

Los compuestos de la invención pueden estar presente en forma de racematos, pero pueden obtenerse también en forma de enantiómeros puros, es decir, en la forma R o en la forma S. Con preferencia, los compuestos están presentes en forma de racematos o en forma R.

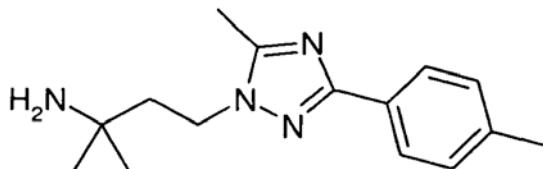
La obtención de los compuestos de la invención puede realizarse de modo similar a los 30 procedimientos ya conocidos del estado de la técnica. Los métodos de obtención apropiados se han descrito por ejemplo en las patentes US-4,460,581 y 4,154,829 que se incorporan a la presente en su totalidad como referencias.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle, sin embargo no la limitan 35 a los ejemplos que se facilitan a título meramente explicativo.

Síntesis de los compuestos intermedios 1-9

Producto intermedio 1

1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina



40 a) (1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-metil-benzoico

Se disuelven 1,65 g (72 mmoles) de sodio en 80 ml de etanol. Se añaden a temperatura ambiente 8,89 g (72 mmoles) del clorhidrato del acetimidato de etilo en 160 ml de etanol y se filtra el cloruro sódico precipitado. Se añaden al líquido filtrado 6,00 g (40 mmoles) de la hidrazida del ácido 4-metil-benzoico y se agitan durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante y se enfriá. Se filtra el sólido precipitado y se lava con etanol frío y éter de dietilo (5,7 g de sólido blanco). Se destila el líquido filtrado para eliminar el disolvente y se recristaliza el residuo en etanol, obteniéndose otros 1,2 g de sólido. Rendimiento: 6,93 g (91%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 192.

b) 5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol

Se calientan a 180°C con agitación durante 30 minutos 7,58 g (40 mmoles) de la (1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-metil-benzoico. Se enfriá y se disuelve el sólido en cloroformo. Se filtra con succión el precipitado formado durante el enfriamiento y se recristaliza en cloroformo. Rendimiento: 4,82 g (70%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 174.

c) [1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propil]-carbamato de tert-butilo

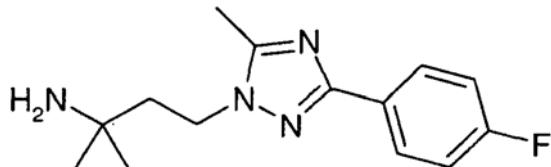
A una solución de 4,87 g (28 mmoles) del 5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol en 40 ml de DMPU se le añaden a 0°C 1,35 g (34 mmoles) de hidruro sódico (del 60 %). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una hora. Se le añaden 9,35 g (42 mmoles) del (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de tert-butilo y 1,87 g (5 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio y se agita a temperatura ambiente durante una noche y después a 80°C durante 2 horas más. Se añaden agua y acetato de etilo, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1). Aceite. Rendimiento = 2,97 g (30%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 359.

d) 1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamina

A una solución de 2,97 g (8,3 mmoles) del [1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-propil]-carbamato de tert-butilo en 80 ml de diclorometano se le añaden por goteo un total de 11 ml de ácido trifluoracético y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se destila el disolvente y se trata el residuo con éter de dietilo y se agita. Se filtra el sólido precipitado y se lava. Rendimiento = 2,11 g (68%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 259.

Producto intermedio 2

3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina



a) (1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-fluor-benzoico

Se obtiene a partir de 7,2 g (58 mmoles) del clorhidrato del acetimidato de etilo y 5,00 g (32 mmoles) de la hidrazida del ácido 4-fluor-benzoico de modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1a). Rendimiento = 5,78 g (91 %); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 196.

b) 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol

La obtención se realiza de modo similar método aplicado al compuesto intermedio 1b) a partir de 5,77 g (30 mmoles) de la (1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-fluor-benzoico. Rendimiento: 4,11 g (78%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 178.

c) {3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo

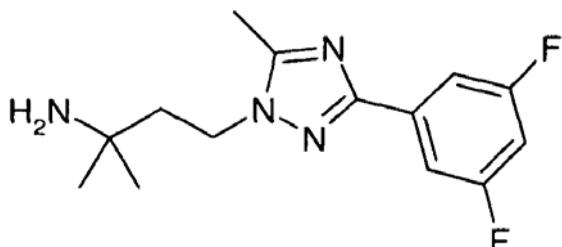
Se disuelven 5,88 g (33 mmoles) del 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol en 40 ml de DMPU y por el método descrito para el compuesto intermedio 1c) se hacen reaccionar con 11,04 g (50 mmoles) del (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de tert-butilo, 1,59 g (40 mmoles) de hidruro sódico (del 60%) y 2,21 g (6 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio. Rendimiento = 4,22 g (35%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 363.

d) 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina

Se obtiene por reacción de 4,22 g (11,6 mmoles) del {3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo en 100 ml de diclorometano y 15 ml de ácido trifluoracético. Sólido blanco. Rendimiento = 4,43 g (trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 263.

Producto intermedio 3

3-[3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina



a) (1-imino-etil)-hidrazida del ácido 3,5-difluor-benzoico

Se obtiene de modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1a) a partir de 4,91 g (40 mmoles) del clorhidrato del acetimidato de etilo y 3,80 g (22 mmoles) del ácido 3,5-difluorbenzoico. Rendimiento: 4,49 g (95%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 214.

b) 3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol

5 Se obtiene a partir de 4,61 g (22 mmoles) de la (1-imino-etil)-hidrazida del ácido 3,5-difluorbenzoico. Rendimiento = 3,81 g (91%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 196.

c) {3-[3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo

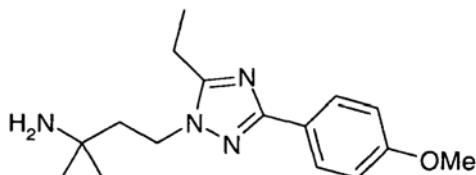
10 Se hacen reaccionar 3,74 g (19 mmoles) del 3-(3,5-di-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol en 25 ml de DMPU con 0,92 g (23 mmoles) de hidruro sódico (del 60 %), 6,37 g (29 mmoles) del (3-cloro-1,1-dimetilpropil)-carbamato de tert-butilo y 1,27 g (3,5 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio de modo similar al compuesto intermedio 1c). Aceite. Rendimiento = 2,62 g (36%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 381.

d) 3-[3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina

15 Se hacen reaccionar 2,62 g (6,9 mmoles) del {3-[3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo en 65 ml de diclorometano con 9 ml de ácido trifluoracético del modo descrito para el compuesto intermedio 1d). Sólido blanco. Rendimiento = 2,11 g (trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 281.

Producto intermedio 4

3-[5-ethyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina



20 a) (1-imino-propil)-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico

Se obtiene a partir de 4,90 g (45 mmoles) del clorhidrato de la propioamidina y 5,00 g (30 mmoles) de la hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico de modo similar al procedimiento para obtener el compuesto intermedio 1a). Despues de destilar el etanol se obtienen 10,0 g de producto en bruto, que se emplean para el paso siguiente sin más purificación.

25 b) 5-ethyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol

Se calientan a 150°C durante dos horas 9,99 g (aprox. 28 mmoles) de la (1-imino-propil)-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico (del 60 %). Se enfria la mezcla y se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:7). Sólido ligeramente amarillo. Rendimiento = 4,56 g (75% de dos pasos); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 204.

30 c) {3-[5-ethyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo

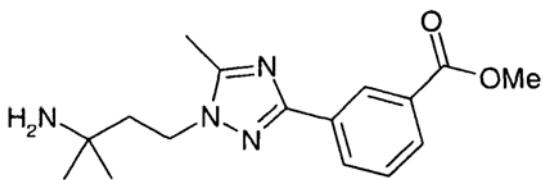
35 Se disuelven 4,30 g (21,2 mmoles) del 5-ethyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol en 30 ml de DMPU y se enfrian a 0°C. En atmósfera de gas inerte se añaden seguidamente en porciones 1,02 g (24 mmoles) de hidruro sódico (del 60 %), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una hora. Se le añaden 6,10 g (27,5 mmoles) del (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de tert-butilo y 1,41 g (3,8 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio. Se mantiene en agitación durante una noche y se finaliza la reacción por adición de agua y acetato de etilo. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el aceite residual por cromatografía en una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:7). Rendimiento = 6,82 g (83%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 389.

40 d) 3-[5-ethyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina

A una solución de 6,81 g (17,5 mmoles) de {3-[5-ethyl-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo en 150 ml de diclorometano se le añade por goteo un total de 20 ml de ácido trifluoracético. Se agita la solución a temperatura ambiente durante tres horas, se concentra y se trata el aceite residual con éter de dietilo. Se filtra el sólido blanco precipitado, se lava con éter de dietilo y se seca. Rendimiento: 7,86 g (trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 289.

Producto intermedio 5

3-[1-(3-amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo



a) 3-[N'-benciloxicarbonil-hidrazinocarbonil]-benzoato de metilo

Enfriando con un baño de hielo, a una solución de 9,04 g (54,4 mmoles) de hidrazinacarboxilato de bencilo en 100 ml de éter de dietilo, 100 ml de diclorometano y 4,83 ml de piridina se le añaden por goteo 10,80 g (54,4 mmoles) del 3-clorocarbonilbenzoato de metilo en 100 ml de éter de dietilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y después se trata con agua. Se filtra el sólido precipitado y se lava con éter de dietilo. Sólido blanco. Rendimiento = 14,1 g (79%); espectroscopía de masas $[M-H]^+$ = 327.

b) 3-hidrazinocarbonil-benzoato de metilo

Se disuelven 14,6 g (44,5 mmoles) del 3-[N'-bencil-oxicarbonil-hidrazinocarbonil]-benzoato de metilo en 75 ml de metanol y se hidrogenan a temperatura ambiente en presencia de paladio al 10 % sobre carbón y con una presión de hidrógeno de 3 bares. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente del líquido filtrado. Sólido blanco. Rendimiento = 7,98 g (92%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 195.

c) 3-[N'-(1-imino-etil)-hidrazinocarbonil]-benzoato de metilo

Se obtiene de modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1a) a partir del 3-hidrazino-carbonilbenzoato de metilo y clorhidrato del acetimidato de etilo. Sólido blanco. Rendimiento = 8,60 g (90%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 236.

d) 3-(5-metil-1H-[1,24]triazol-3-il)-benzoato de metilo

Se calientan a 180°C durante 30 minutos 8,10 g (34,4 mmoles) del 3-[N'-(1-imino-etil)-hidrazinocarbonil]-benzoato de metilo. Enfriando se forma un sólido al que se añaden 80 ml de cloroformo. Se filtra la suspensión y se seca el producto. Sólido blanco. Rendimiento: 4,03 g (55%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 218.

e) 3-[1-(3-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo

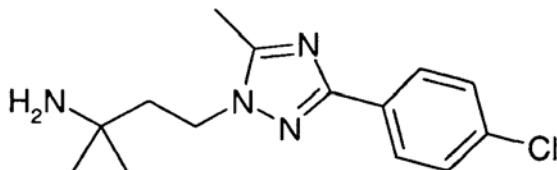
Se hacen reaccionar 6,00 g (27,6 mmoles) del 3-(5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoato de metilo y 9,19 g (41,4 mmoles) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de tert-butilo del modo descrito para el compuesto intermedio 1c) y se purifican. Aceite amarillo. Rendimiento = 5,96 g (54%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 403.

f) 3-[1-(3-amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-benzoato de metilo

Se obtiene a partir del 3-[1-(3-tert-butoxicarbonil-amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo de modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1d). Rendimiento = 5,36 g (68%, difluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 303.

Producto intermedio 6

3-[1-(3-amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo



a) N'-(1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico

A una solución de 1,91 g (20 mmoles) del clorhidrato de la acetamidina en 30 ml de etanol se le añaden 1,09 g (20 mmoles) de metilato sódico en 20 ml de etanol. Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtra. Se añaden al líquido filtrado 2,3 g (13,5 mmoles) de la hidrazida del ácido 4-clorobenzoico, se agita a temperatura ambiente durante una noche, se enfria con un baño de hielo y se filtra. Se lava el precipitado con etanol frío y se seca. Sólido amarillo. Rendimiento: 1,45 g (51 %); espectroscopía de masas $(M+H)^+= 212/214$.

b) 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol

Se calientan a 180°C durante 30 minutos 6,10 g (28,8 mmoles) de la N'-(1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico. Después de enfriar se obtienen del residuo de la recristalización en cloroformo 2,3 g de producto. Se concentran las aguas madres y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:6), obteniéndose otros 1,22 g de producto. Sólido blanco. Rendimiento = 3,51 g (63%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 194/196.

5 c) {3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo

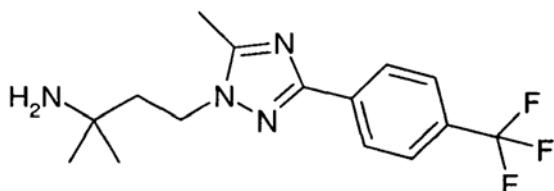
Se hacen reaccionar 3,48 g (18,0 mmoles) del 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol con 5,98 g (27,0 mmoles) del (3-cloro-1,1-dimetilpropil)-carbamato de tert-butilo del modo descrito para el compuesto intermedio 1c) y se purifican. Aceite amarillo. Rendimiento = 3,89 g (57%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 379/381.

10 d) 3-(1-(3-amino-3-metil-butilo)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoato de metilo

Se obtiene a partir del {3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbamato de tert-butilo por el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1d). Rendimiento = 3,65 g (trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 279/281.

15 Producto intermedio 7

1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamina



a) N'-(1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-trifluorometil-benzoico

20 Se hacen reaccionar 4,78 g (23,4 mmoles) de la hidrazida del ácido 4-(trifluorometil)benzoico con 5,21 g (42,1 mmoles) del clorhidrato del acetimidato de etilo del modo descrito para el compuesto intermedio 1a). Rendimiento = 6,02 g; espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 246.

b) 5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol

25 Se obtiene a partir de 6,02 g (24,6 mmoles) de la N'-(1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-trifluorometil-benzoico de modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1b). Sólido blanco. Rendimiento = 4,76 g (85%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 228.

c) {1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propil}-carbamato de tert-butilo

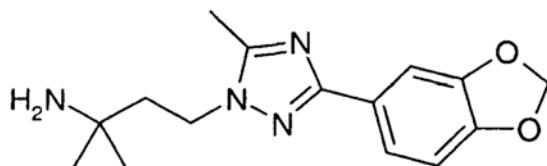
30 Se obtienen el compuesto deseado de modo similar al procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1c) a partir de 4,90 g (21,6 mmoles) del 5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol y 7,17 g (32,4 mmoles) del (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco. Rendimiento = 5,06 g (57%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 413.

d) 1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propilamina

Se obtiene por el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1d) a partir del {1,1-dimetil-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-propil}-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco. Rendimiento = 4,72 g (trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 313.

35 Producto intermedio 8

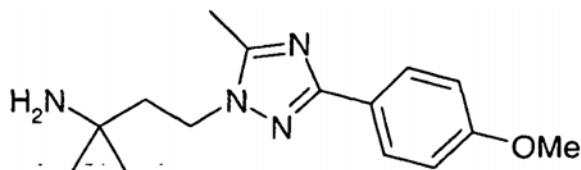
3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamina



La obtención se realiza de modo similar a las síntesis descritas anteriormente. Espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 289.

Producto intermedio 9

3-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina



a) N'-(1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico

Se hacen reaccionar a temperatura ambiente 4,6 g (0,20 moles) de sodio en 200 ml de etanol con una solución de 25 g (0,20 moles) del clorhidrato del acetimidato de etilo en 200 ml de etanol. Se filtra con succión el cloruro sódico precipitado y se añaden al líquido filtrado 33,2 g (0,20 moles) de la hidrazida del ácido 4-metoxibenzoico. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se enfriá. Se separa el precipitado formado y se lava con etanol y éter de dietilo. Rendimiento = 33,6 g (81 %); intervalo de fusión = 179-181°C.

10 b) 3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol

Se calientan a 180°C durante 30 minutos 33,6 g (162 mmoles) de la N'-(1-imino-etil)-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico. Se enfriá, se disuelve la masa solidificada en 250 ml de cloroformo y se agita repetidamente con una solución acuosa de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con cloroformo, se filtran y se ajustan a pH ácido por adición de ácido acético glacial. Se filtra con succión el sólido precipitado, se lava con agua y se disuelve en cloroformo por calentamiento. Se evapora una parte del disolvente y se filtra el residuo. Se lava el sólido con cloroformo y éter de dietilo. Rendimiento = 23,1 g (75%); intervalo de fusión = 169-171°C.

c) 3-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina

Se obtiene el compuesto deseado por reacción de 21,4 g (113 mmoles) del 3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol con 25 g (119 mmoles) de la (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-[1-fenil-metilideno]-amina. Se disuelve el producto en 100 ml de acetona, se acidifica con 8,5 ml de ácido clorhídrico acuoso del 32% y se enfriá. Se filtra con succión el clorhidrato precipitado y se lava con acetona y éter de dietilo. Rendimiento = 20,3 g; intervalo de fusión = 190-194°C.

Método general de trabajo 1

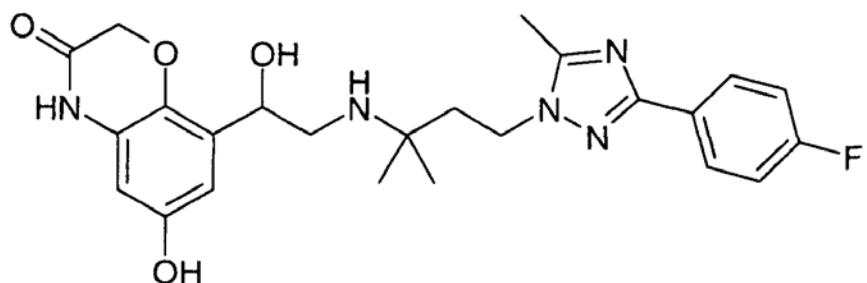
25 Se agitan a 60°C durante 15 minutos 1 mmol de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1 mmol de amina en 5 ml de tetrahidrofurano. Se enfrián a 0°C y en atmósfera de argón se les añaden 1,5 ml de una solución 2 molar de borhidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita a 0°C durante 15 min, se les añaden 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, se agita a temperatura ambiente durante una hora más y se filtra a través de tierra de diatomeas, eluyendo con diclorometano. Se elimina el disolvente del líquido eluido y, si fuera necesario, se purifica el residuo por cromatografía. Se disuelve el éter de bencilo resultante en metanol y se hidrogena a temperatura ambiente con paladio al 10 % sobre carbón como catalizador con una presión de hidrógeno de 2,5 bares. A continuación se separa el catalizador y se purifica el producto en bruto por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con un 0,1 % de ácido trifluoracético).

35 Método general de trabajo 2

40 Se suspende 1 mmol de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1 mmol de amina en 5 ml de etanol y se calientan a 70°C. Se agita la solución resultante a 70°C durante una hora más y se enfriá a temperatura ambiente. Se les añaden 113 mg (3 mmoles) de borhidruro sódico, se agitan a temperatura ambiente durante 3 horas, se les añaden 0,7 ml de una solución saturada de carbonato potásico y se agita durante 30 minutos más. Se filtra a través de óxido de aluminio (básico), se lava repetidamente con diclorometano/metanol = 15:1, se concentra y se cromatografiá (gel de sílice; diclorometano con un 0-10% de metanol:amoníaco = 9:1). Se disuelve el éter de bencilo resultante en 10 ml de metanol y se hidrogena con paladio sobre carbón como catalizador y una presión de hidrógeno de 1 bar. Después se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado.

45 Ejemplo 1

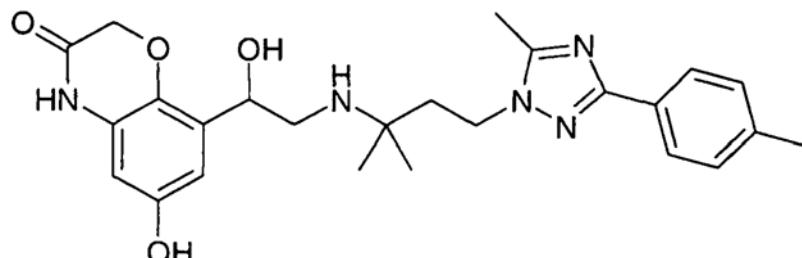
8-(2-[3-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona



Se obtiene por reacción de la 6-bencíloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y la 5 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina con arreglo al método general de trabajo 1. La purificación posterior se realiza por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido trifluoracético). Sólido blanco. Rendimiento = 134 mg (29%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 470.

Ejemplo 2

8-{2-[1,1-dimethyl-3-(5-metil-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propilamino]-1-hidroxi-ethyl}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

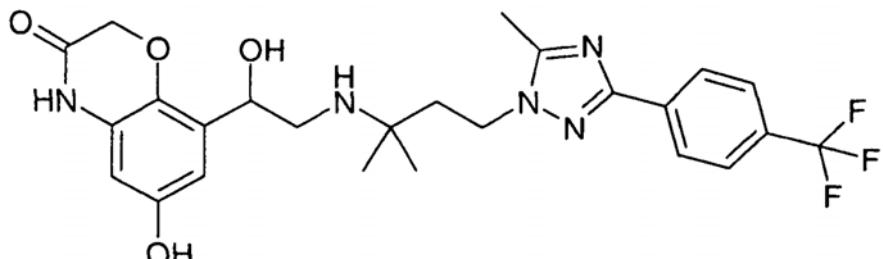


10

Se obtiene a partir de la 6-bencíloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y de la 1,1-dimetil-3-(5-metil-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propilamina con arreglo al método general de trabajo 1. Sólido de color beige claro. Rendimiento = 283 mg (49%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 466.

Ejemplo 3

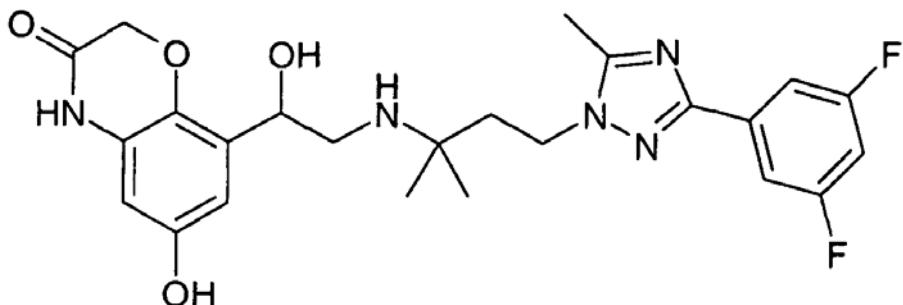
15 8-(2-{1,1-dimethyl-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propilamino}-1-hidroxietil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



20 Se obtiene a partir de la 6-bencíloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y de la 1,1-di-metil-3-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propilamina de manera similar al método general de trabajo 1. Sólido beige. Rendimiento = 234 mg (37%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 520.

Ejemplo 4

18-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxietil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

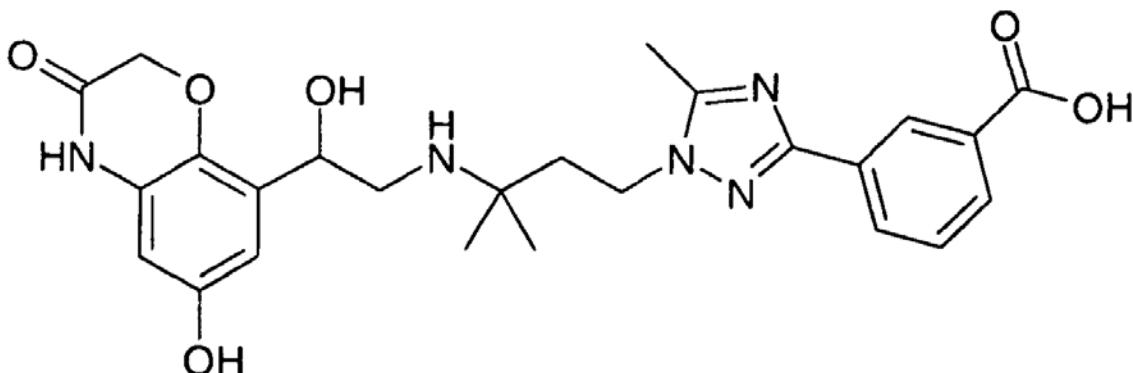


Se obtiene a partir de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y de la 3-[3-(3,5-difluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina con arreglo al método general de trabajo 1. Sólido blanco. Rendimiento = 208 mg (35%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 488.

5

Ejemplo 5

ácido 3-(1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il-benzoico



10 a) 3-(1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoato de metilo

Se obtiene a partir de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y del 3-[1-(3-amino-3-metil-butil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoato de metilo de manera similar al método general de trabajo 1. La purificación posterior se realiza por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitriloagua con un 0,1 % de ácido trifluoracético). Rendimiento = 550 mg (77%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 510.

b) ácido 3(1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico

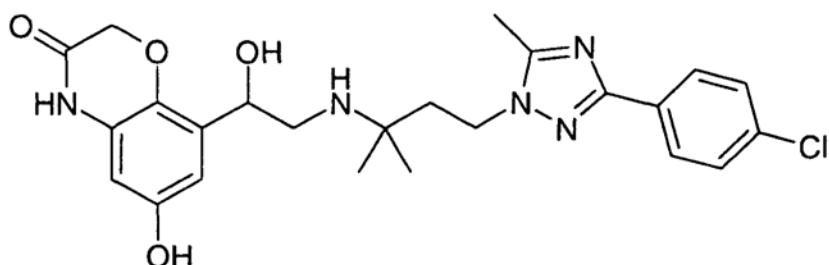
20 Se hace reaccionar una solución de 550 mg (0,72 mmoles) del trifluoracetato del 3-(1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoato de metilo en 10 ml de metanol con 2 ml de una solución 2 molar de hidróxido sódico y se calienta a refluo durante 30 minutos. Se destila el metanol y se añaden 5 ml de agua, 10 ml de n-butanol y 5 ml de ácido acético. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter de dietilo. Sólido marrón. Rendimiento = 300 mg (56%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 586.

25 c) ácido 3-(1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il-benzoico

30 Se disuelven 250 mg (0,36 mmoles) del trifluoracetato del ácido 3-(1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico en 5 ml de metanol y se hidrogenan a temperatura ambiente en presencia de paladio al 10 % sobre carbón y una presión de hidrógeno de 2,5 bares. Se filtra el catalizador con succión, se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitriloagua con un 0,1% de ácido trifluoracético). Sólido amarillo. Rendimiento = 62 mg (28%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 496.

Ejemplo 6

35 8-(2-{3-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



a) 6-benciloxi-8-(2-[3-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxyethyl)-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one

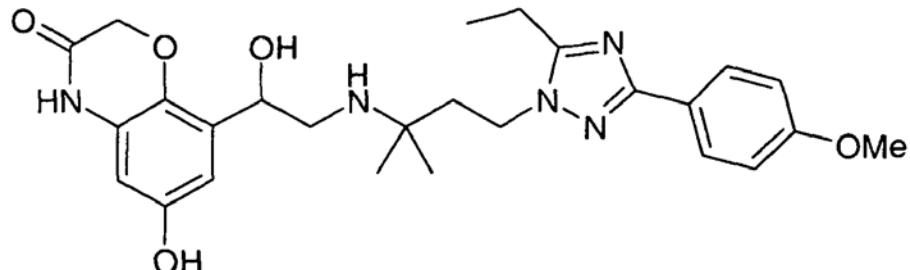
Se obtiene a partir de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one y de la 3-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propil-amina de manera similar al método general de trabajo 1. Se purifica el producto en bruto cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido trifluoracético). Rendimiento = 550 mg (80%, trifluoracetato); espectroscopía de masas [M+H]⁺ = 576.

10 8-(2-[3-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxyethyl)-6-hidroxi-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one

Se disuelven 550 mg (0,80 mmoles) de la 6-benciloxi-8-(2-[3-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxi-ethyl)-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one en 3 ml de diclorometano y se enfrián a -78°C. Se les añaden por goteo 2 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se calientan a temperatura ambiente. Se agitan a esta temperatura durante 10 minutos, se les añaden 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua y se agitan durante 30 minutos. Se filtra a través de tierra de diatomeas, eluyendo con diclorometano y metanol. Se concentra el líquido eluido y se purifica el residuo por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido trifluoracético). Sólido blanco. Rendimiento = 29 mg (6%, trifluoracetato); espectroscopía de masas [M+H]⁺ = 486/8.

Ejemplo 7

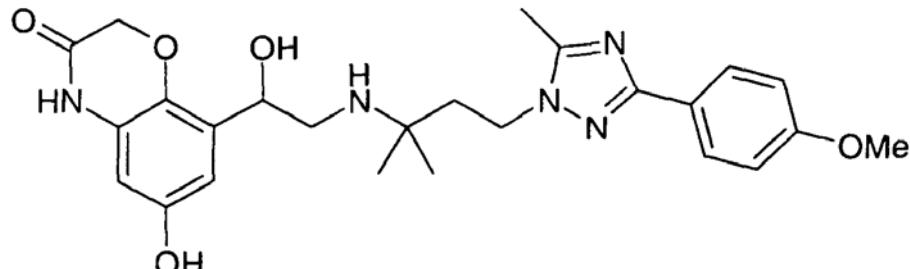
20 8-(2-[3-[5-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxyethyl)-6-hidroxi-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one



25 Se obtiene a partir de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one y 3-[5-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propilamina con arreglo al método general de trabajo 1. Rendimiento = 267 mg (44%, trifluoracetato); espectroscopía de masas [M+H]⁺ = 496.

Ejemplo 8

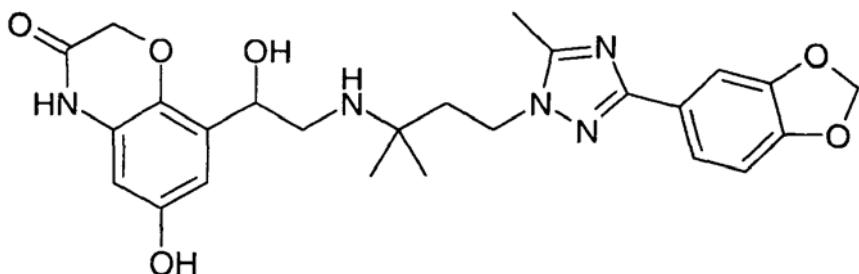
6-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[3-[3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one



30 Se obtiene a partir de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-4H-benzod[1,4]oxazin-3-one y de la 3-[3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propil-amina con arreglo al método general de trabajo 2. Rendimiento = 217 mg (45%); espectroscopía de masas [M+H]⁺ = 482.

Ejemplo 9

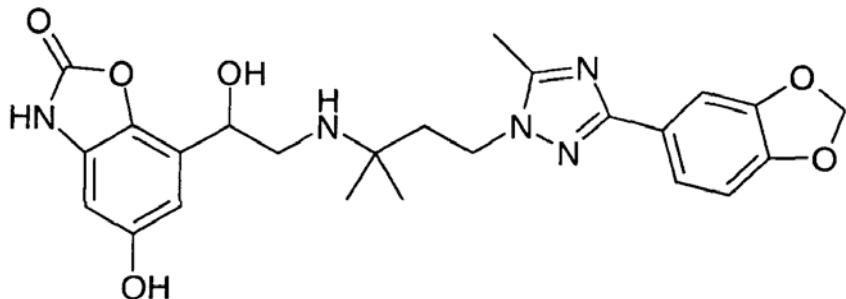
8-[2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5 Se obtiene a partir de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y de la 3-(3-benzo-[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamina con arreglo al método general de trabajo 2. Rendimiento: 236 mg (48%); espectroscopía de masas $[M+H]^+ = 496$.

Ejemplo 10

10 7-[2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-3H-benzooxazol-2-ona



a) 7-acetyl-5-benciloxi-3H-benzooxazol-2-ona

15 A través de una solución de 121 g (0,47 moles) de la 1-(3-amino-5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-etanona en 800 ml de piridina se hacen burbujeo entre 20 y 40°C 52 g (0,53 moles) de fosgeno. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 horas, se vierte sobre hielo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se aísla un sólido de color rojo-marrón, que se recristaliza repetidamente añadiendo carbón activo. Rendimiento = 67,5 g (51%); intervalo de fusión: 163-166°C.

b) 5-benciloxi-7-(2-etoxy-2-hidroxi-acetyl)-3H-benzo-oxazol-2-ona

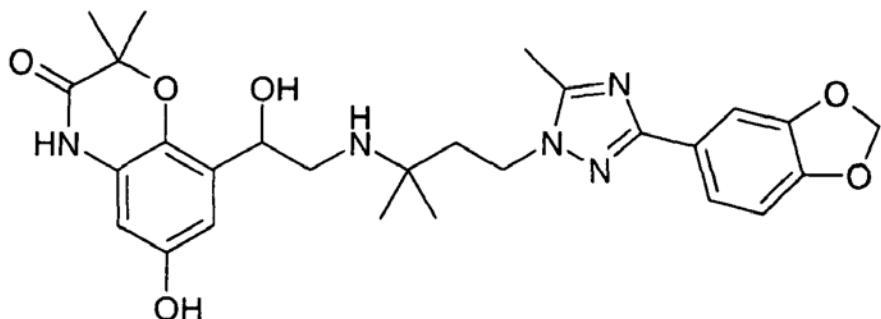
20 Se agitan en ebullición a reflujo durante 8 horas 20 g (71 mmoles) de la 7-acetyl-5-benciloxi-3H-benzooxazol-2-ona y 8 g (72 mmoles) de dióxido de selenio en presencia de carbón activo en 100 ml de dioxano y 3,1 ml de agua. Se filtra el sólido, se destila el disolvente y al residuo se le añaden 50 ml de etanol. Se mantiene en ebullición a reflujo durante 15 minutos y se filtra a través de carbón activo. Precipita un sólido que, al cabo de 3 horas, se filtra con succión y se lava con etanol y éter de dietilo. Rendimiento = 7 g (29%); intervalo de fusión: 140-143°C.

25 c) 17-[2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilaminol-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-3H-benzooxazol-2-ona

30 Se agitan a 80°C durante 90 minutos 72 mg (0,5 mmoles) de la 5-benciloxi-7-(2-etoxy-2-hidroxi-acetyl)-3H-benzo-oxazol-2-ona y 144 mg (0,5 mmoles) de la 3-(3-benzo[1,3]-dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propil-amina en 8 ml de etanol. Se enfrián a temperatura ambiente, se les añaden 19 mg (0,5 mmoles) de borhidruro sódico y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidifica con ácido clorhídrico 1 N, se agita durante 10 minutos y se ajusta a pH alcalino por adición de una solución de carbonato potásico. Se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de tierra de diatomeas, separando los componentes acuosos. Se concentra la fase orgánica restante y se purifica el residuo por cromatografía. Se disuelve el éter de bencilo resultante en etanol y se hidrogena a temperatura ambiente con paladio al 10 % sobre carbón como catalizador y una presión de hidrógeno de 2,5 bares. A continuación se separa el catalizador y se purifica el producto en bruto por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido trifluoracético). Rendimiento = 8 mg (3%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+ = 482$.

Ejemplo 11

8-[2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]tri-azol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



- 5 a) N-(3-acetyl-5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-2-bromo-2-metil-propionamida

A una solución de 5,15 g (20 mmoles) de la 1-(3-amino-5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-etanona en 20 ml de piridina se les añaden por goteo a 5-20°C 4,64 g (25 mmoles) del cloruro de 2-bromo-2-metil-propionilo. Una vez finalizada la adición se agita durante 15 minutos, se añaden agua-hielo y 100 ml de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Se destila el disolvente y se cristaliza el residuo en una mezcla de éter de dietilo/éter de petróleo. Rendimiento = 6,8 g (84%); intervalo de fusión: 88-90°C.

- 10 b) 8-acetyl-6-benciloxi-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

Se agitan en ebullición a reflujo durante 1 hora 6,60 g (16,2 mmoles) de la N-(3-acetyl-5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-2-bromo-2-metil-propionamida y 2,76 g (20 mmoles) de carbonato potásico en 70 ml de acetonitrilo. Se filtra el sólido con succión, se concentra el líquido filtrado y se trata el residuo con 30 ml de acetato de etilo. Se filtra de nuevo y se destila el disolvente, cristalizándose el producto en bruto en un poco de metanol. Rendimiento = 1,00 g (19%); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 326; intervalo de fusión = 148-150°C.

- 15 c) 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-2,2-di-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 Se realiza la obtención de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 10b) a partir de la 8-acetyl-6-benciloxi-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

- d) 8-[2-[3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]tri-azol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25 Se obtiene a partir de 385 mg (1 mmol) de la 6-benciloxi-8-(2-etoxy-2-hidroxi-acetil)-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona y 402 mg (1 mmol) de la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamina con arreglo al método general de trabajo 1. Rendimiento = 37 mg (6%, trifluoracetato); espectroscopía de masas $[M+H]^+$ = 524.

30 Las formas apropiadas de aplicación de los compuestos de la fórmula 1 son por ejemplo las tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, polvos, etc. La porción del o de los compuestos farmacéuticamente activos se situará en cada caso entre el 0,05 y el 90 % en peso, con preferencia entre el 0,1 y el 50 % en peso, porcentaje referido a la composición total. Las tabletas correspondientes pueden fabricarse por ejemplo por mezclado del o de los principios activos con adyuvantes ya conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, como el carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, desintegrantes, como el almidón de maíz o el ácido algínico, aglutinantes como el almidón o la gelatina, lubricantes, como el estearato magnésico o el talco, y/o agentes que proporcionen el efecto retardado (depot), como son la carboximetilcelulosa, el acetato-ftalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar además de varias capas.

40 De la manera conveniente pueden fabricarse las grageas por recubrimiento de los núcleos fabricados de modo similar a las tabletas con los medios empleados habitualmente para el recubrimiento de grageas, por ejemplo Kollidon (polivinilpirrolidona de BASF) o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir el efecto "depot" o para evitar incompatibilidades, el núcleo podrá constar de varias capas. Lo mismo se diga del envoltorio de la gragea que para conseguir el efecto retardado puede constar de varias capas, pudiéndose emplear los adyuvantes que se han mencionado antes para las tabletas.

45 Los zumos de los ingredientes activos de la invención o de las combinaciones de ingredientes activos pueden contener además edulcorantes, por ejemplo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como agentes saborizantes, p.ej. aromas, tales como vainilla o extracto de naranjas. Pueden contener también auxiliares de suspensión o espesantes, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, p.ej. p-hidroxibenzoatos.

- Las soluciones inyectables o para infusión se fabrican normalmente p.ej. con adición de agentes isotónicos, agentes conservantes, p.ej. p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, p.ej. las sales alcalinas del ácido etilenodiaminotetraacético, empleando opcionalmente emulsionantes y/o dispersantes, por ejemplo en caso de emplear agua como diluyentes se pueden emplear opcionalmente como diluyentes los disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares y después se envasan en frascos de inyectables o en viales o en frascos de infusión.
- Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos pueden fabricarse por ejemplo mezclando los principios activos con sustratos inertes, como son la lactosa o la sorbita y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina.
- 10 Los supositorios adecuados pueden fabricarse por ejemplo por mezclado con los sustratos previstos para ello, por ejemplo grasas neutras o polietilenglicol o bien sus derivados.
- Como adyuvantes cabe mencionar por ejemplo el agua, los disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo las parafinas (p.ej. fracciones de destilación del petróleo), los aceites de origen vegetal (p.ej. aceites de cacahuete o de sésamo), los alcoholes mono- o polifuncionales (p.ej. etanol o glicerina), las cargas de relleno, p.ej. minerales naturales molidos (p.ej. caolines, alúminas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (p.ej. ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcar (p.ej. azúcar de caña, lactosa y dextrosa o d-glucosa), emulsionantes (p.ej. lignina, soluciones de sulfato, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).
- 20 En el caso de aplicación oral, aparte de las cargas de relleno mencionadas, las tabletas pueden contener obviamente otros aditivos, p.ej. citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos, por ejemplo almidón, con preferencia almidón de patata, gelatina y similares. Pueden emplearse también de modo simultáneo los lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, el laurilsulfato sódico y el talco para fabricar tabletas. Aparte de los adyuvantes mencionados antes, en el caso de las 25 suspensiones acuosas pueden añadirse también a los principios activos diversos mejoradores del sabor o colorantes.
- En el caso de la aplicación según la invención de los compuestos de la fórmula 1 para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias se utilizan con preferencia especial las formas de administración o las formulaciones farmacéuticas que puedan aplicarse por inhalación. Como formas de administración inhalables 30 se toman en consideración los polvos inhalables, los aerosoles de dosificación que contienen gases propelentes o las soluciones inhalables sin gas propelente. En el marco de la presente invención se engloban dentro de las soluciones inhalables que contienen gas propelente los concentrados y las solubles inhalables estériles, listas para el uso. Las formas de administración que pueden utilizarse en el marco de la presente invención se describen con detalle en la siguiente parte de la descripción.
- 35 Los polvos inhalables que pueden utilizarse según la invención pueden contener los compuestos 1 a título individual o bien en forma de mezcla con adyuvantes apropiados, fisiológicamente inocuos.
- Si las sustancias activas 1 están presentes en forma de mezcla con adyuvantes fisiológicamente inocuos, entonces podrán emplearse para la fabricación de los polvos inhalables de la invención los siguientes auxiliares fisiológicamente inocuos: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. 40 lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- o polisacáridos (p.ej. dextrano), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos adyuvantes entre sí. Se emplean con preferencia los mono- o disacáridos, con preferencia la lactosa o la glucosa, en especial pero no de modo exclusivo en forma hidratada. En el sentido de la invención se emplea como adyuvante con preferencia especial la lactosa, con máxima preferencia la lactosa monohidratada. En el marco de los polvos inhalables 45 de la invención, los adyuvantes presentan un tamaño medio de partícula como máximo de hasta 250 µm, con preferencia entre 10 y 150 µm, con preferencia especial entre 15 y 80 µm. Opcionalmente puede resultar conveniente añadir a los adyuvantes recién nombrados otras fracciones de adyuvantes más finas, que tengan un tamaño medio de partícula de 1 a 9 µm. Los adyuvantes más finos mencionados en último lugar se eligen también entre el grupo de adyuvantes utilizables que se han mencionado antes. Finalmente, para la fabricación de los polvos inhalables de la invención se mezclan el ingrediente activo 1 micronizado, con preferencia de un tamaño medio de partícula de 0,1 a 10 µm, con preferencia especial de 1 a 5 µm, con la mezcla de adyuvantes. Por el estado de la técnica ya se conoce el procedimiento de fabricación de los polvos inhalables de la invención, a saber, por molienda y micronizado y por el mezclado final de los componentes.
- 50 Los polvos inhalables de la invención pueden aplicarse mediante inhaladores ya conocidos del estado de la técnica.
- Los aerosoles inhalables que contienen gas propelente según la invención pueden contener los compuestos 1 disueltos en el gas propelente o dispersados en él. Por el estado de la técnica se conocen ya los gases propelentes que pueden utilizarse para fabricar los aerosoles inhalables. Los gases propelentes idóneos se eligen entre el grupo formado por los hidrocarburos, por ejemplo el n-propano, n-butano o isobutano y los hidrocarburos halogenados, por ejemplo los derivados fluorados del metano, del etano, del propano, del butano, del ciclopropano o del ciclobutano. Los gases propelentes recién mencionados pueden emplearse a título individual o bien en forma de mezclas de varios de ellos. Los gases propelentes

especialmente preferidos son derivados de alcano halogenados, elegidos entre el TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles inhalables que contienen gases propelentes pueden contener además otros ingredientes, por ejemplo codisolvientes, estabilizadores, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes así como compuestos para ajustar el pH. Todos estos componentes son ya conocidos por el estado de la técnica.

Los aerosoles inhalables provistos de gas propelentes recién mencionados pueden aplicarse mediante inhaladores MDI (inhaladores de dosis calibrada, metered dose inhalers), que ya se conocen por el estado de la técnica.

Además, la aplicación de las sustancias activas 1 de la invención puede realizarse en forma de soluciones inhalables y de suspensiones inhalables provistas de gases propelentes. Como disolvente se toman en consideración para ello las soluciones acuosas o alcohólicas, con preferencia las soluciones etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o ser una mezcla de agua y etanol. La porción relativa del etanol frente al agua no está limitada, pero el límite máximo se sitúa con preferencia en el 70 por ciento en volumen, en especial en el 60 por ciento en volumen y con preferencia especial en el 30 por ciento en volumen. El porcentaje restante en volumen se completa con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos 1 se ajustan con ácidos apropiados a un pH de 2 a 7, con preferencia de 2 a 5. Para ajustar el pH, los ácidos empleados pueden elegirse entre ácidos inorgánicos y orgánicos. Son ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Son ejemplos de ácidos orgánicos especialmente indicados el ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico. Los ácidos inorgánicos preferidos son el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Pueden emplearse también ácido, que puedan formar sales de adición de ácido con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos son preferidos el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico. Opcionalmente pueden emplearse también mezclas de los ácidos mencionados, en especial en el caso de ácidos que, además de sus propiedades acidificadoras, tengan también otras propiedades, p.ej. como saborizantes, antioxidantes o complejantes, por ejemplo el ácido cítrico o el ácido ascórbico. Según la invención, para ajustar el pH se emplea con preferencia especial el ácido clorhídrico.

En estas formulaciones puede prescindirse opcionalmente del uso del ácido etilenodiaminotetraacético o edetínico (EDTA) o de una de sus sales conocidas, como el edetato sódico, como estabilizador o como formador de complejos. Otras formas de ejecución contienen este o estos compuestos. En una de dichas formas preferidas de ejecución, el contenido de edetato sódico es inferior a 100 mg/100 ml, con preferencia inferior a 50 mg/100 ml, con preferencia especial inferior a 20 mg/100 ml. En general son preferidas las soluciones inhalables que contienen una cantidad de edetato sódico comprendida entre 0 y 10 mg/100 ml.

A las soluciones inhalables que no contienen gas propelente pueden se les pueden añadir codisolvientes y/u otros adyuvantes. Los codisolvientes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes, en especial el alcohol isopropílico, glicoles, en especial el propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerina, polí(óxido de etileno)-alcoholes, polí(óxido de etileno)-ésteres de ácidos grasos. Se entiende por adyuvantes y auxiliares en este contexto cualquier sustancia farmacológicamente compatible que no sea una sustancia activa, pero que puede formularse junto con la o las sustancias activas en disolventes farmacológicamente apropiados, para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Estas sustancia no despliegan ninguna acción o en el contexto de la terapia perseguida ninguna acción farmacológica apreciable o por lo menos ninguna acción farmacológica no deseable. Entre los adyuvantes y aditivos se encuentran p.ej. los tensioactivos, p.ej. la lecitina de soja, el ácido oleico, los ésteres de sorbita, p.ej. los polisorbatos, la polivinilpirrolidona y estabilizadores diversos, complejantes, antioxidantes y/o conservantes, que facilitan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica acabada, aromas, vitaminas y/o aditivos diversos ya conocidos por el estado de la técnica. Entre los aditivos se encuentran también las sales farmacológicamente inocuas, tales como el cloruro sódico, que actúan como agentes isotónicos.

Entre los adyuvantes preferidos se encuentran los antioxidantes, por ejemplo el ácido ascórbico, a menos que no se haya empleado ya para ajustar el pH, la vitamina A, la vitamina E, los tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares, que ya existen en el organismo humano.

Los conservantes pueden utilizarse para proteger la formulación de la contaminación de gérmenes. Como conservantes son idóneos los ya conocidos por el estado de la técnica, en especial el cloruro de cetilpiridinio, el cloruro de benzalconio, el ácido benzoico o los benzoatos, por ejemplo el benzoato sódico, en una concentración que ya es conocida en el estado de la técnica. Los conservantes recién nombrados se emplean con preferencia en una concentración de hasta 50 mg/100 ml, con preferencia especial entre 5 y 20 mg/100 ml.

Además del disolvente agua y de la sustancia activa 1, las formulaciones preferidas contienen cloruro de benzalconio y edetato sódico.

En otra forma preferida de ejecución se prescinde del edetato sódico.

La dosificación de los compuestos de la invención dependerá en gran manera del tipo de aplicación y de la enfermedad que se pretende tratar. En caso de aplicación inhalativa, los compuestos de la fórmula 1 se caracterizan por una alta eficacia, incluso cuando se aplican en dosis del intervalo de µg. La dosificación puede situarse por ejemplo dentro del intervalo de los miligramos.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas recién nombradas, caracterizadas por contener un compuesto de la fórmula 1 tal cual, con preferencia especial a las formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación que se han mencionado previamente.

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención, pero no limitan su alcance.

10 A) Solución inyectable

sustancia activa de la fórmula 1	25 mg
cloruro sódico	50 mg
agua para inyectables	5 ml

15 Se disuelve la sustancia activa en agua en su propio pH u opcionalmente a un pH de 5,5 a 6,5 y como agente isotónico, se le añade cloruro sódico. Se filtra la solución resultante en condiciones libres de pirógenos, se envasa el líquido filtrado en viales en condiciones asépticas, que después se esterilizan y se cierran por fusión. Los viales contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

15 B) Aerosol de dosificación (suspensión)

sustancia activa de la fórmula 1	0,3 % en peso
trioleato de sorbitano	0,6 % en peso
HFA134A:HFA227 = 2:1	99,1 % en peso

Se envasa la suspensión en un bote de aerosol habitual, provisto de válvula dosificadora. Cada vez que se acciona la válvula se expulsan con preferencia 50 µl de suspensión. Si se desea se pueden dosificar cantidades mayores de sustancia activa.

25 C) Aerosol de dosificación (solución)

sustancia activa de la fórmula 1	0,3 % en peso
etanol abs.	20 % en peso
HCl acuoso 0,01 moles/l	2,0 % en peso
HFA134A	77,7 % en peso

30 La fabricación de la solución se realiza del modo habitual, mezclando los distintos componentes.

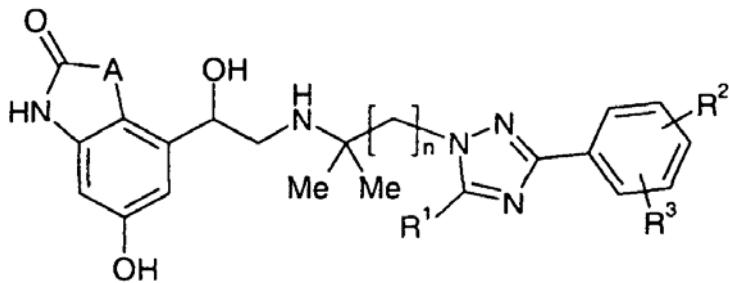
D) Polvo inhalable

sustancia activa de la fórmula 1	80 µg
lactosa monohidratada, hasta	10 mg

35 La fabricación del polvo inhalable se realiza de la manera habitual, por mezclado de los distintos componentes.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula 1



en la que

5 n es el número 1, 2 ó 3, con preferencia el 2;

A significa un resto bivalente elegido entre el grupo formado por $-CR^4R^5-O-$, $-CH=CH-$ y $-CH_2-CH_2-$, con preferencia el $-CR^4R^5-O-$;

R^1 significa -alquilo C₁₋₄;

10 R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, CN, NO₂, alquilo C₂₋₄-OH, -O-alquilo C₁₋₄, COOH o COO-alquilo C₁₋₄, o

R^2 y R^3 juntos forman un resto bivalente elegido entre $-O-CR^4R^5-O-$, $-O-CR^4R^5-NR^6$ y $-CH=CH-CH=CH-$;

R^4 significa H o alquilo C₁₋₄;

R^5 significa H o alquilo C₁₋₄;

15 R^6 significa H o alquilo C₁₋₄,

opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

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

20 A significa un resto bivalente elegido entre el grupo formado por $-CR^4R^5-O-$, $-CH=CH-$ y $-CH_2-CH_2-$, con preferencia el $-CR^4R^5-O-$, en el que

R^4 significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

R^5 significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

25 opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

30 3. Compuestos de la fórmula 1 según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^1 significa metilo, etilo o propilo, opcionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como opcionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

4. Compuestos de la fórmula 1, según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

35 R^2 significa H, metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CHCl_2$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2OH$, flúor, cloro, bromo, OH, CN, NO₂, metoxi, etoxi, propoxi, COOH, COO-metilo, COO-etilo, COO-propilo o COO-butilo;

R^3 significa metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CHCl_2$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2OH$, flúor, cloro, bromo, OH, CN, NO₂, metoxi, etoxi, propoxi, COOH, COO-metilo, COO-etilo, COO-propilo o COO-butilo, o

40 R^2 y R^3 juntos forman un resto bivalente elegido entre $-O-CR^4R^5-O-$, $-O-CR^4R^5-NR^6$ y $-CH=CH-CH=CH-$;

R^4 significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

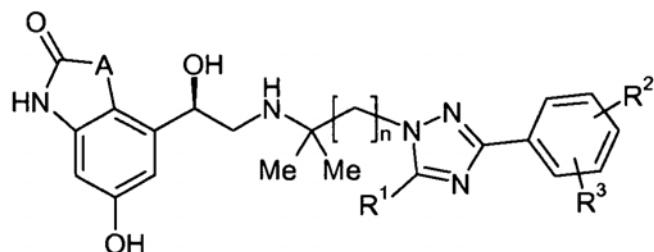
R^5 significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

R^6 significa H, metilo, etilo, con preferencia H o metilo, con preferencia especial H;

5 optionalmente en forma de enantiómeros individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, optionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas, así como optionalmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

10 5. Compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 4, caracterizado porque están presentes en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos, que se eligen entre el grupo formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocítrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

6. Compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 5, caracterizado porque están presentes en forma de enantiómeros R de la fórmula R-1

**R-1**

15 7. Compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 6 para el uso como medicamentos.

8. Uso de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

9. Formulación farmacéutica, caracterizada porque contiene un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 6.

