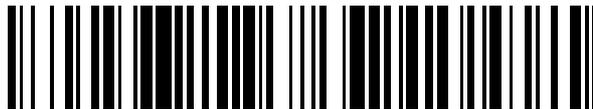


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 653**

51 Int. Cl.:
C07D 265/18 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06708325 .3**
96 Fecha de presentación: **16.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1856070**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS.**

30 Prioridad:
24.02.2005 DE 102005008921

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2011

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
**KONETZKI, Ingo;
BOUYSSOU, Thierry;
LUSTENBERGER, Philipp y
SCHNAPP, Andreas**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

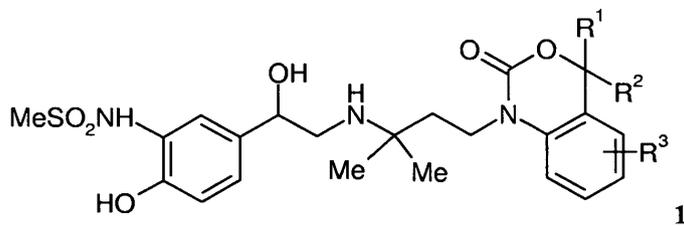
ES 2 370 653 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

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



5 en la cual los radicales R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados indicados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, así como a nuevos compuestos de la fórmula general 1, a procedimientos para su preparación, y a las formulaciones farmacéuticas que contienen a éstos.

10 Antecedentes de la invención

Los betamiméticos (sustancias β -adrenérgicas) son conocidos del estado de la técnica. Por ejemplo, se puede remitir a este respecto a la publicación de la US 4.341.778 o de la EP 43940, que proponen betamiméticos para la terapia de distintas enfermedades.

15 Para la terapia medicamentosa de enfermedades es frecuentemente deseable, proporcionar medicamentos con un período de acción más largo. A este respecto puede asegurarse generalmente, que la concentración de la sustancia activa en el organismo necesaria para el logro del efecto terapéutico a lo largo de un espacio de tiempo mayor se da, sin tener que realizar una administración repetida, demasiado frecuente, del medicamento. La aplicación de una sustancia activa en intervalos de tiempo más extensos contribuye por otra parte en gran medida al bienestar del paciente.

25 Especialmente deseable es la provisión de un medicamento, que pueda ser empleado de manera terapéuticamente útil mediante una sola aplicación por día (administración de una sola vez). Una aplicación que se realiza una sola vez por día tiene la ventaja que el paciente se puede acostumbrar de modo relativamente rápido a la toma regular del medicamento en determinados momentos del día.

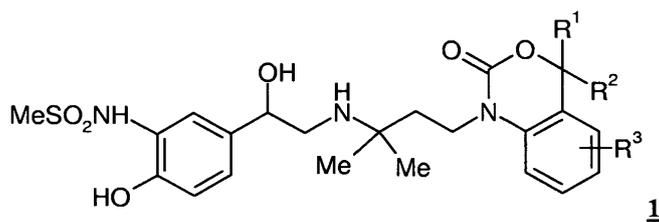
30 Es por lo tanto cometido de la presente invención, proveer betamiméticos que, por un lado, desarrollen una utilidad terapéutica en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, y estén caracterizados además por una duración de acción mayor y por consiguiente puedan encontrar empleo para la preparación de medicamentos con mayor eficacia. Es en especial cometido de la presente invención, proveer betamiméticos, que puedan ser empleados para la preparación de medicamentos aplicables una vez por día para la terapia de asma en razón de su larga eficacia. Además de los cometidos anteriormente mencionados es además objetivo de la presente invención, proporcionar tales betamiméticos, que no solo sean extraordinariamente potentes, sino además estén caracterizados por un alto grado de selectividad respecto del adrenoceptor β_2 .

35 Descripción detallada de la invención

40 Sorprendentemente, se ha encontrado que los cometidos anteriormente mencionados se resuelven mediante los compuestos de la fórmula general 1.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al empleo de uno o más, preferentemente un compuesto de la fórmula general 1

45

**1**

en la cual significan

- 5 R^1 y R^2 , iguales o idénticos, hidrógeno, halógeno, -alquilo C_1-C_4 o en forma conjunta -alquileo C_1-C_6 y
 R^3 hidrógeno, halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 u -O-alquilo C_1-C_4 ;

10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades pulmonares obstructivas de diferentes génesis, enfisemas pulmonares de diferentes génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis císticas, bronquitis de diferentes génesis, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom, síntoma de dificultad respiratoria adulta) y todas las formas del edema pulmonar.

Es preferido el empleo anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula general **1**, en la cual significan

- 15 R^1 y R^2 , iguales o idénticos, hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo o conjuntamente $-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;
 R^3 hidrógeno, flúor, cloro, OH, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

Preferido es además el empleo anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula general **1**, en la cual significan

- 20 R^1 y R^2 , iguales o idénticos, hidrógeno, metilo, etilo, propilo o conjuntamente $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;
 R^3 hidrógeno, flúor, OH, metilo o metoxi.

25 Es preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que se seleccionan del grupo que consiste en asma bronquial, asma pediátrica, asma severa, ataque de asma agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), siendo especialmente preferido el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de acuerdo con la invención de asma bronquial o EPOC.

- 30 Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares, que tienen su origen en EPOC o en carencia de inhibidor de $\alpha 1$ -proteinasas.

35 Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, que se seleccionan del grupo que consiste en alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales como asbestosis o silicosis y restricción a causa de tumores pulmonares, como por ejemplo linfangiosis carcinomatosa, carcinoma bronquioalveolar y linfomas.

- 40 Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que se seleccionan del grupo que consiste en neumonías de causa infecciosa, como por ejemplo por una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes causantes, neumonitis a causa de diferentes génesis, como por ejemplo aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis inducida por rayos, colagenosis, como por ejemplo lupus eritematoso, esclerodermia o sarcoidosis sistémicas, granulomatosis, como por ejemplo morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis cística o bien mucoviscidosis.

- 50 Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis, como por ejemplo bronquitis a causa de infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

- 55 Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (adult respiratory distress syndrom, síntoma de dificultad respiratoria adulta).

Es además preferido el empleo de compuestos de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edema pulmonar tóxico después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

De modo particularmente preferido la presente invención se refiere al empleo de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma. Es además de especial importancia el empleo de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una sola vez al día de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, de modo particularmente preferido para el tratamiento diario de una sola vez al día de asma o EPOC.

Particularmente preferido es el empleo anteriormente mencionado de compuestos de la fórmula **1**, que se seleccionan del grupo que consiste en

- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(4-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4-etil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[3-(6-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[3-(6-metoxi-4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-metanosulfonamida.

Los compuestos de la fórmula **1** son, así como también los compuestos mencionados de forma explícita anteriormente, en parte conocidos del estado de la técnica. A este respecto se remite en particular a la publicación de los documentos EP 43940 y US 3341778.

La presente invención se refiere además a compuestos novedosos de la fórmula **1** como tales. Éstos son en especial aquellos compuestos de la fórmula **1**, en los cuales

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, preferentemente iguales, significan etilo o propilo, o conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y en los cuales R^3 puede ser hidrógeno, flúor, cloro, OH, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula **1**, en los cuales

R^1 y R^2 , idénticos o diferentes, preferentemente iguales, significan etilo o propilo, o conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y en los cuales R^3 puede ser hidrógeno, flúor, OH, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula **1**, en los cuales

R^1 y R^2 significan etilo o propilo, y en los cuales R^3 puede ser hidrógeno, flúor, OH, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula **1**, en los cuales

R^1 y R^2 significan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, y en los cuales R^3 puede ser hidrógeno, flúor, OH, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula **1**, en los cuales R^3 significa hidrógeno y R^1 y R^2 pueden tener los significados anteriormente citados.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula **1**, en los cuales R^3 significa flúor y R^1 y R^2 pueden tener los significados anteriormente citados.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula **1**, en los cuales

R^1 y R^2 significan ambos etilo o propilo y en los cuales R^3 puede tener los significados anteriormente citados.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula **1**, que se seleccionan del grupo que consiste en

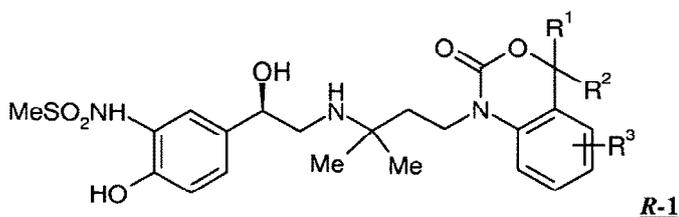
- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida;
- N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;

- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 – N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos novedosos anteriormente mencionados de la fórmula general **1** como medicamentos. Asimismo la presente invención se refiere al empleo de compuestos novedosos anteriormente mencionados de la fórmula general **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades pulmonares obstructivas de diferentes génesis, enfisemas pulmonares de diferentes génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis císticas, bronquitis de diferentes génesis, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom, síntoma de dificultad respiratoria adulta) y todas las formas del edema pulmonar.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo anteriormente mencionado de los compuestos de la fórmula **1** en la forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros, diasterómeros individuales o racematos. Especialmente preferido es al efecto el empleo anteriormente mencionado de los compuestos de la fórmula **1** en la forma de los compuestos enantiomérica o bien diasteroméricamente puros, siendo de especial significación a los fines de la invención el empleo de R-enantiómeros de los compuestos de la fórmula **R-1**

25



30 en los cuales los radicales R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados anteriormente mencionados

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos novedosos anteriormente mencionados de la fórmula **1** en la forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros, diasterómeros individuales o racematos. Especialmente preferidos son al efecto los compuestos novedosos de la fórmula **1** anteriormente mencionados en la forma de los compuestos enantiomérica o bien diasteroméricamente puros, siendo de especial significación a los fines de la invención los R-enantiómeros de los compuestos de la fórmula **R-1**.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo anteriormente mencionado de los compuestos de la fórmula **1** en la forma de las bases libres o en la forma de las sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en la forma de los solvatos y / o hidratos.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos novedosos de la fórmula **1** anteriormente mencionados en la forma de las bases libres o en la forma de las sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos, así como eventualmente en la forma de los solvatos y / o hidratos.

50 Por sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos se entienden para el caso por ejemplo sales seleccionadas del grupo que consiste en hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

De las sales de adición de ácido anteriormente mencionadas son especialmente preferidas a los fines de la invención las sales del ácido clorhídrico, del ácido metanosulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

55 Como grupos alquilo se designan, siempre que no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Se mencionan como ejemplo: metilo, etilo, propilo o butilo. Para la designación de los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se emplean llegado el caso igualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Siempre que no se indique lo contrario, las definiciones propilo y butilo abarcan todos las formas isoméricas

posibles de los radicales respectivos. De este modo propilo comprende, por ejemplo, n-propilo e iso-propilo, butilo comprende iso-butilo, sec-butilo y ter-butilo, etc.

5 Como grupos alquileo se designan, siempre que no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono con dos uniones. Se mencionan como ejemplo: metileno, etileno, n-propileno o n-butileno.

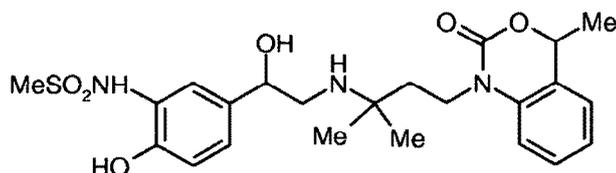
10 Como grupos alquiloxi (o también grupos -O-alquilo) se designan, siempre que no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Se mencionan como ejemplo: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi se emplean llegado el caso igualmente las abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- o BuO-. Siempre que no se indique lo contrario, las definiciones propiloxi y butiloxi abarcan todas las formas isoméricas posibles de los radicales respectivos. De este modo propiloxi comprende, por ejemplo, n-propiloxi e iso-propiloxi, butilo comprende iso-butiloxi, sec-butiloxi y ter-butiloxi, etc. Eventualmente se emplea en el marco de la presente invención en lugar de la denominación alquiloxi también la denominación alcoxi. Para denominar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi se aplican llegado el caso análogamente también las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

20 Halógeno representa en el marco de la presente invención flúor, cloro, bromo o yodo. Siempre que no se indique lo contrario, flúor, cloro y bromo son considerados como halógenos preferidos.

25 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo de acuerdo con o en analogía a los procedimientos ya conocidos en el estado de la técnica. Procedimientos de preparación adecuados son conocidos por ejemplo de la EP 43490 o de la US 4341778, a las que se hace referencia en este lugar en cuanto al contenido completo de las mismas.

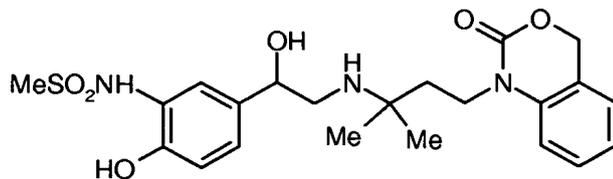
Los ejemplos descritos seguidamente sirven para ilustrar más ampliamente los compuestos conocidos del estado de la técnica, que pueden encontrar aplicación sorprendentemente en concordancia con la presente invención para la terapia de las enfermedades respiratorias mencionadas anteriormente.

30 **Ejemplo 1:** N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(4-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



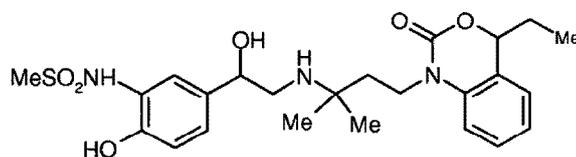
35 El compuesto es conocido de la EP 43940. Los diastereómeros individuales de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 2: N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



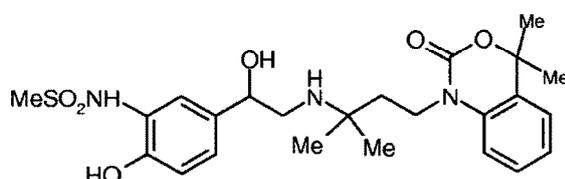
40 El compuesto es conocido de la EP 43940. Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes conocidos en el estado de la técnica.

45 **Ejemplo 3:** N-(5-{2-[3-(4-etil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



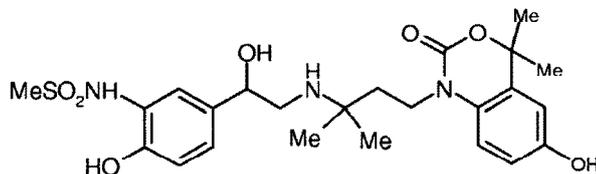
- 5 El compuesto es conocido de la EP 43940. Los diastéromeros individuales de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 4: N-(5-{2-[3-(4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzod[1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



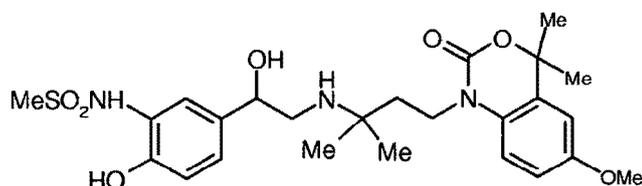
- 10 El compuesto es conocido de la EP 43940. Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 5: N-(2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[3-(6-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzod[1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-metanosulfonamida



- 15 El compuesto es conocido de la EP 43940. Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes conocidos en el estado de la técnica.

Ejemplo 6: N-(2-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[3-(6-metoxi-4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzod[1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-metanosulfonamida



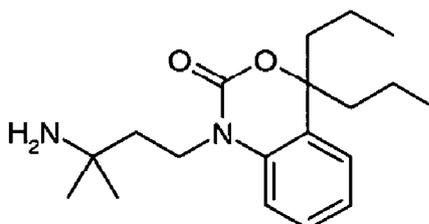
- 20 El compuesto es conocido de la EP 43940. Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes conocidos en el estado de la técnica.

- 25 Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar más ampliamente los compuestos novedosos de acuerdo con la invención. Naturalmente los mismos deben entenderse meramente como procedimientos ilustrativos para la explicación más amplia de la invención, sin limitar a la misma al objeto descrito a continuación a título ilustrativo.

Método de HPLC (Método A): Symmetry C18 (Waters): 3,5 μm ; 4,6 x 150 mm; temperatura de columna: 20° C; gradiente: acetonitrilo / tampón de fosfato (pH 7) 20 : 80 \rightarrow 80 : 20 en 30 minutos; caudal: 1,0 mL / min; detección a 220 y 254 nm.

Síntesis de los productos intermedios 1-8

5 Producto intermedio 1: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazin-2-ona



a) 4-(2-amino-fenil)-heptan-4-ol

10 A una solución de 7,00 mL (54,0 mmol) de éster metílico del ácido antranílico en THF absoluto (70 mL) se le agregan gota a gota a 0° C en el transcurso de 30 minutos 90 mL (180,0 mmol) de cloruro de propilmagnesio (2 M en éter). La mezcla se agita una hora a temperatura ambiente y luego se mezcla con 100 mL de una solución acuosa de cloruro de amonio 3 molar y acetato de etilo. Las fases son separadas y la fase acuosa se extrae a fondo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de carbonato ácido de sodio y solución de cloruro de sodio saturada y se seca con sulfato de sodio. El producto en bruto se emplea sin purificación ulterior en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 6,70 g (60 %).

b) Éster ter-butilico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-1-propil-butil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

20 A una solución de 3,10 g (14,05 mmol) de 4-(2-amino-fenil)-heptan-4-ol y 3,60 g (17,88 mmol) de éster ter-butilico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico en metanol (40 mL) y ácido acético (6 mL) se le agregan 1,40 g (22,27 mmol) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se agita 16 horas a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de sulfato ácido de potasio 0,5 molar y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto en bruto es utilizado sin más purificación en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 6,00 g (rendimiento cuantitativo).

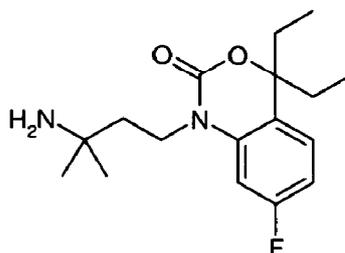
25 c) Éster ter-butilico del ácido [1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propil]-carbámico

30 A una solución de 6,00 g (15,28 mmol) de éster ter-butilico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-1-propil-butil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico y 5,32 mL (38,21 mmol) de trietilamina en THF absoluto (80 mL) se le agregan lentamente gota a gota a 0° C 8,85 mL (16,81 mmol) de solución de fosgeno (20 % en peso en tolueno). La mezcla se agita 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se mezcla con hielo y se alcaliniza con solución acuosa saturada de amoníaco. La fase acuosa se extrae a fondo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se concentran al vacío. Después de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 6:1) se obtiene el producto como aceite amarillo. Rendimiento: 4,57 g (71 %).

35 d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro- benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

40 Una solución de 4,20 g (10,03 mmol) de éster ter-butilico del ácido [1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propil]-carbámico en 35 mL de ácido fórmico se agita 24 horas a temperatura ambiente y seguidamente se vierte sobre hielo. La fase acuosa se alcaliniza con solución acuosa saturada de amoníaco y se extrae a fondo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se concentran al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo (50 mL) y se mezcla con 4 mL de ácido clorhídrico en acetato de etilo (saturado). La solución se evapora y se mezcla dos veces con poco etanol y se concentra al vacío. La trituración del residuo con éter diisopropílico proporciona el producto como sal de hidrocioruro higroscópica. Rendimiento: 2,60 g (73 %).

45 Producto intermedio 2: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-7-fluor-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazin-2-ona

a) 3-(2-amino-4-fluor-phenyl)-pentan-3-ol

5 El producto es obtenido en forma análoga al producto intermedio 1a mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-4-fluor-benzoico y bromuro de etilmagnesio en diclorometano a -78°C con calentamiento a temperatura ambiente. Rendimiento: 4,1 g (99 %).

10 b) Éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-5-fluor-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

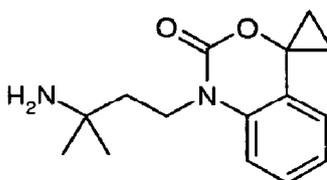
El producto es obtenido de forma análoga al producto intermedio 1b partiendo de 3-(2-amino-4-fluor-phenyl)-pentan-3-ol y éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. El producto en bruto se purifica por medio de cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano / metanol = 100 : 0 \rightarrow 98 : 2). Rendimiento: 7,70 g (99 %).

15 c) Éster ter-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

El producto es obtenido de forma análoga al producto intermedio 1c partiendo de éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-5-fluor-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Rendimiento: 4,20 g (51 %).

20 d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-7-fluor-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

El producto es obtenido de forma análoga al producto intermedio 1d partiendo de éster ter-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-di-metil-propil]-carbámico como base libre. Rendimiento: 2,90 g (96 %); ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^{+} = 309$.

25 Producto intermedio 3: 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona30 a) 1-(2-dibencilamino-fenil)-ciclopropanol

A una solución de 18,5 g (55,8 mmol) de éster metílico del ácido 2-dibencil-amino-benzoico en 150 mL de THF se le agregan a temperatura ambiente 2,45 mL (8,4 mmol) de tetraisopropilato de titanio lentamente gota a gota. Después de una hora de agitación se agregan 40,9 mL (122,7 mmol) de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). Se deja que se agite una hora, se añaden otros 4 mL de solución de bromuro de etilmagnesio 3 molar y se agita 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla con solución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se mezcla con ácido clorhídrico 1 molar hasta obtener una solución transparente y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de carbonato ácido de sodio y solución de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica cromatográficamente (hexano / acetato de etilo = 20:1). Aceite amarillo. Rendimiento: 10,0 g (54 %).

35 La mezcla de reacción se mezcla con solución de cloruro de amonio saturada y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se mezcla con ácido clorhídrico 1 molar hasta obtener una solución transparente y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de carbonato ácido de sodio y solución de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El residuo se purifica cromatográficamente (hexano / acetato de etilo = 20:1). Aceite amarillo. Rendimiento: 10,0 g (54 %).

40 b) 1-(2-amino-fenil)-ciclopropanol

Se disuelven 9,90 g (30,1 mmol) de 1-(2-dibencilamino-fenil)-ciclopropanol en 70 mL de metanol y se hidrogena en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (al 10 %) a 3 bares de presión de hidrógeno. El catalizador se separa por succión, se concentra el filtrado y se purifica el residuo cromatográficamente (gel de sílice; ciclohexano / acetato de etilo = 5:1). Sólido blanco. Rendimiento: 1,80 g (40 %).

45 c) Éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

La preparación se lleva a cabo en analogía al procedimiento descrito para el producto intermedio 1b partiendo de 1,77 g (11,86 mmol) de 1-(2-amino-fenil)-ciclopropanol y 3,15 g (15,66 mmol) de éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. El producto en bruto obtenido se purifica por medio de cromatografía de columna (gel de sílice; ciclohexano / acetato de etilo = 4:1). Aceite amarillo. Rendimiento: 2,60 g.

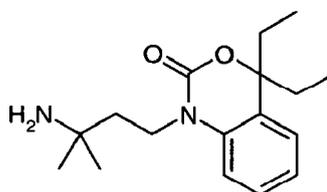
d) Éster ter-butílico del ácido {1,1-dimetil-3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil}-carbámico

El producto es obtenido de modo análogo al producto intermedio 1c partiendo de 2,60 g (7,74 mmol) de éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Apartándose del mismo se prescinde de una purificación por cromatografía de columna. Aceite amarillo. Rendimiento: 2,60 g.

e) 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona

Se obtiene en analogía al procedimiento descrito para la etapa intermedia 1d a partir de la reacción de 3,10 g (8,60 mmoles) de éster ter-butílico del ácido {1,1-dimetil-3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil}-carbámico y 30 mL de ácido fórmico. Aceite amarillo. Rendimiento: 2,10 g (94 %).

Producto intermedio 4: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) 3-(2-amino-fenil)-pentan-3-ol

A una solución de 7,77 mL (60 mmol) de ácido 2-amino-metilbenzoico en 130 mL de THF se le agregan gota a gota a -40°C 100 mL de una solución de bromuro de etilmagnesio 3 molar en éter dietílico. Se agita durante toda la noche con calentamiento a temperatura ambiente, se mezcla con solución de cloruro de amonio saturada, se acidifica con ácido clorhídrico 1 molar y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se extraen con agua, se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene un aceite rojo oscuro, que cristaliza y se hace reaccionar directamente. Rendimiento: 10,9 g; espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 180$.

b) Éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

A 5,70 g (31,8 mmol) de 3-(2-amino-fenil)-pentan-3-ol y 2,63 mL (47,7 mmol) de ácido acético en 18 mL de metanol se le agregan a temperatura ambiente 3,16 g (47,7 mmol) de cianoborohidruro de sodio. A continuación se adiciona lentamente gota a gota una solución de 7,04 g (35 mmol) de éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico en 18 mL de metanol. Después de terminada la adición, se agita cuatro segundos, se mezcla con ácido clorhídrico 1 molar (desprendimiento de gas) y luego se alcaliniza con solución de amoníaco acuosa. Se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se elimina el solvente de las mismas. El residuo se purifica por medio de cromatografía de columna (gel de sílice; diclorometano / metanol – gradiente con 0,1 % de amoníaco). Aceite amarillo. Rendimiento: 4,25 g (37 %); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 365$.

c) Éster ter-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

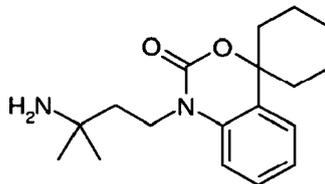
A una solución de 3,50 g (9,6 mmol) de éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico y 3,37 mL (24 mmol) de trietilamina en 35 mL de THF se le agregan a 0 hasta 5°C 2,91 g (9,6 mmol) de trifosgeno. Se deja que se agite durante toda la noche a temperatura ambiente y se separa por succión el precipitado formado. El filtrado se concentra y el aceite remanente se hace reaccionar a continuación directamente. Rendimiento: 3,33 g; espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 391$.

d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

A una solución de 3,20 g de éster ter-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico (aproximadamente al 75 %) en 25 mL de diclorometano se le agregan gota a gota refrigerando en el baño de hielo 25 mL de ácido trifluoroacético. Se deja que se agite a temperatura ambiente 2 horas, se separa por destilación el solvente y se eliminan los restos de ácido por co-destilación repetida con tolueno. Para la liberación de la base libre se mezcla el residuo con solución de hidróxido de sodio 1 molar y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio y se concentran. La base libre se disuelve en 8 mL de metanol y se

mezcla con ácido clorhídrico etérico. Se agita durante toda la noche y se separa por succión el precipitado formado y se lava con éter dietílico. Rendimiento: 2,15 g (hidrocloruro); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 291$.

Producto intermedio 5: 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona



5

a) 1-(2-nitro-fenil)-ciclohexanol

10 A una solución de 20,0 g (80,32 mmol) de 2-nitro-yodobenceno en 150 mL de THF se agregan gota a gota a -50°C bajo nitrógeno 40,16 mL (80,32 mmol) de cloruro de fenilmagnesio (2 M en THF). Después de agitar 15 minutos se añaden rápidamente 9,98 mL (96,30 mmol) de ciclohexanona. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se agita dos horas y se mezcla con solución de cloruro de amonio. La fase acuosa se separa y se extrae a fondo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se concentran. La cromatografía de columna (gel de sílice; hexano / acetato de etilo = 20:1) proporciona el producto como aceite parduzco. Rendimiento: 5,20 g (29%); $R_f = 0,26$ (gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 10:1); ESI-MS: $[M+H-H_2O]^+ = 204$.

15

b) 1-(2-amino-fenil)-ciclohexanol

20 Se hidrogenan 5,20 g (16,45 mmol) de 1-(2-nitro-fenil)-ciclohexanol en 70 mL de etanol en presencia de níquel de Raney a temperatura ambiente y 3 bares de presión de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se separa por filtración a través de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se concentra a partir de hexano. Rendimiento: 1,53 g (49%); $R_f = 0,38$ (gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 4:1); ESI-MS: $[M+H-H_2O]^+ = 174$.

25

c) Éster ter-butílico del ácido {3-[2-1-hidroxi-ciclohexil]-fenilamino}-1,1-dimetil-propil}-carbámico

El compuesto se prepara en analogía al producto intermedio 1b partiendo de 1-(2-amino-fenil)-ciclohexanol y éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxo-propil)-carbámico. La cromatografía de columna (gel de sílice; hexano / acetato de etilo = 7:1) proporciona el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,65 g (66%); $R_f = 0,50$ (gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 4:1).

30

d) Éster ter-butílico del ácido {1,1-dimetil-3-[espiro(ciclohexan-1,4--2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil}-carbámico
La preparación se lleva a cabo de modo análogo al producto intermedio 1c partiendo de éster ter-butílico del ácido {3-[2-1-hidroxi-ciclohexil]-fenilamino}-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Rendimiento: 2,60 g (92%); $R_f = 0,38$ (gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 4:1).

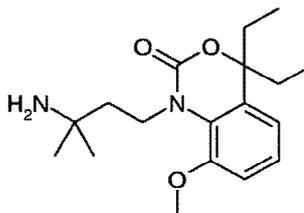
35

e) 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro(ciclohexan-1,4--2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona

La preparación se lleva a cabo de modo análogo al producto intermedio 1d partiendo de éster ter-butílico del ácido {1,1-dimetil-3-[espiro(ciclohexan-1,4-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil}-carbámico. Rendimiento: 1,80 g (92 %); $R_f = 0,10$ (gel de sílice, diclorometano / metanol / amoníaco = 95 :5:0,5); ESI-MS: $[M+H]^+ = 303$.

40

Producto intermedio 6: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin)-2'-ona



a) 3-(2-amino-3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol

El producto es obtenido de modo análogo al producto intermedio 1a por reacción de éster metílico del ácido 2-amino-3-metoxi-benzoico y bromuro de etilmagnesio en diclorometano a -78°C \rightarrow TA. Rendimiento: 5,20 g (92 %); HPLC-MS: $R_t = 12,85$ minutos (método A); ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210$.

5 b) Éster ter-butilico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-6-metoxi-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

El producto es obtenido de modo análogo al producto intermedio 1b partiendo de 3-(2-amino-3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol y éster ter-butilico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. El producto en bruto se purifica por medio de cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 4:1). Rendimiento: 4,60 g (47 %).

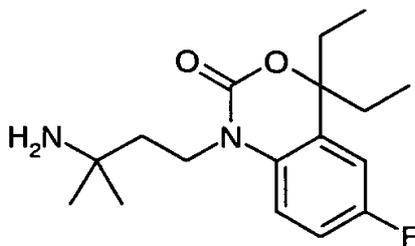
10 c) Éster ter-butilico del ácido [3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

El producto es obtenido de modo análogo al producto intermedio 1c partiendo de éster ter-butilico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-6-metoxi-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Rendimiento: 4,60 g (94 %).

15 d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazin)-2-ona

20 El producto es preparado de modo análogo al producto intermedio 1d partiendo de éster ter-butilico del ácido [3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-di-metil-propil]-carbámico como base libre. Rendimiento: 3,00 g (93 %); ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$.

Producto intermedio 7: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-6-fluor-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazin)-2-ona



a) 3-(2-amino-5-fluor-fenil)-pentan-3-ol

25 La preparación se lleva a cabo de manera análoga al producto intermedio 1a a partir de éster metílico del ácido 2-amino-5-fluor-benzoico y bromuro de etilmagnesio. El producto obtenido se purifica por medio de cromatografía (gel de sílice; ciclohexano / acetato de etilo = 8 : 1). Rendimiento: 6,00 g (74 %).

30 b) Éster ter-butilico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-4-fluor-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

El producto es obtenido de modo análogo al producto intermedio 1b partiendo de 3-(2-amino-5-fluor-fenil)-pentan-3-ol y éster ter-butilico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. El producto en bruto se purifica por medio de cromatografía de columna (gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 6:1 \rightarrow 2:1). Rendimiento: 4,50 g (41 %).

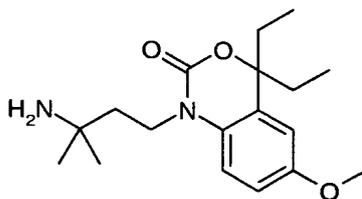
35 c) Éster ter-butilico del ácido [3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

La preparación se lleva a cabo de manera análoga al producto intermedio 1c partiendo de éster ter-butilico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-4-fluor-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Apartándose del mismo se prescinde de una purificación por cromatografía de columna. Aceite incoloro. Rendimiento: 4, 8 g.

40 d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-6-fluor-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazin)-2-ona

45 El compuesto objetivo es preparado como base libre de manera análoga al producto intermedio 1d a partir de éster ter-butilico del ácido [3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico. Rendimiento: 3,00 g (99 %).

Producto intermedio 8: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-6-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3] oxazin)-2-ona



a) 3-(2-amino-5-metoxi-fenil)-pentan-3-ol

5 El producto es obtenido de modo análogo a partir de la reacción de 4,00 g (22 mmol) de éster metílico del ácido 2-amino-5-metoxi-benzoico con 5 equivalentes de bromuro de etilmagnesio en diclorometano a -78°C \rightarrow TA. Aceite marrón. Rendimiento: 4,47 g (97 %).

10 b) Éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-4-metoxi-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

La preparación se lleva a cabo de modo análogo al producto intermedio 1b a partir de 4,45 g (21 mmol) de 3-(2-amino-3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol y 5,66 g (28 mmol) de éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. Aceite marrón. Rendimiento: 6,00 g (72 %).

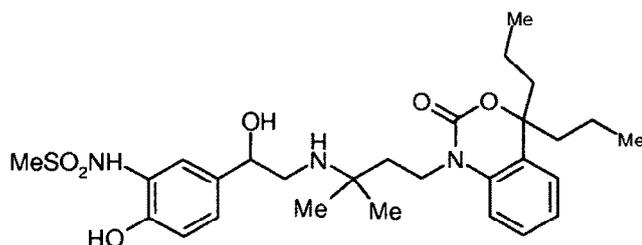
15 c) Éster ter-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

El producto es preparado de modo análogo al producto intermedio 1c a partir de 6,00 g (15,2 mmol) de éster ter-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-4-metoxi-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Aceite amarillo. Rendimiento: 3,10 g (48 %).

20 d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-6-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin)-2-ona

La preparación se lleva a cabo de modo análogo al producto intermedio 1d a partir de 3,10 g (8,5 mmol) de éster ter-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico. El producto es aislado como base libre y no se transforma en una sal de hidrocloreuro. Aceite amarillo. Rendimiento: 2,20 g (98 %).

Ejemplo 7: N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



30 a) N-(2-benciloxi-5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propil-amino]-1-hidroxi-etil}fenil)-metanosulfonamida

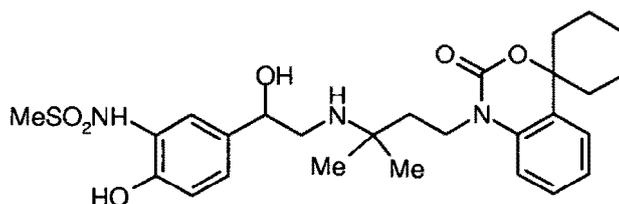
A una solución de 200 mg (0,564 mmol) de hidrocloreuro de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en 5 mL de THF se agregan a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno 86 μL (0,619 mmol) de trietilamina. Se deja que se agite durante 30 minutos, se añaden 218 mg (0,575 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 10°C , se mezcla con 51 mg (2,34 mmol) de borohidruro de litio, se calienta a temperatura ambiente y se agita una hora. Se enfría nuevamente a 10°C y se diluye con 15 mL de agua y 20 mL de diclorometano. La fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 8 mL de acetato de etilo y se acidifica a pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico saturado en acetato de etilo. El precipitado que se forma se separa por filtración, se lava con acetato de etilo y se concentra. Rendimiento: 260 mg (67 %; hidrocloreuro); HPLC: $R_t = 19,8$ minutos (método A).

45 b) N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

260 mg (0,386 mmol) de hidrocloreto de N-(2-benciloxi-5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propil-amino]-1-hidroxi-etil}fenil)-metanosulfonamida en 8 mL de metanol se hidrogenan en presencia de 26 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) a temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtración a través de Celite y se lava con metanol. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se deslía en éter dietílico. Rendimiento: 120 mg (53 %; hidrocloreto); espectroscopía de masa: $[M+H]^+$ = 548; HPLC: R_t = 14,7 minutos (método A).

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

10 **Ejemplo 8:** N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida



15 a) N-[2-benciloxi-5-(2-{3-[espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-1,1-dimetil-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanosulfonamida

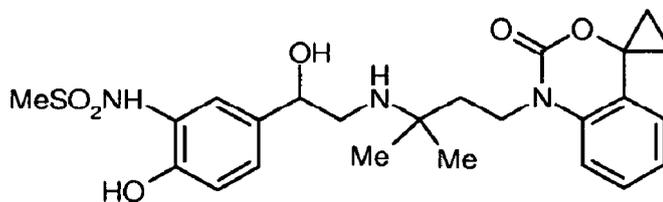
La preparación se lleva a cabo en analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 7a a partir de 250 mg (0,66 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 200 mg (0,66 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro-(ciclo-hexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2-ona. Apartándose de aquél se purifica adicionalmente el producto obtenido como hidrocloreto por cromatografía (gel de sílice, diclorometano / metanol = 50:1). Rendimiento: 190 mg (46 %), HPLC: R_t = 17,8 minutos (método A).

25 b) N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida

190 mg (0,31 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-{3-[espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-1,1-dimetil-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanosulfonamida en 8 mL de metanol se hidrogenan en forma análoga al Ejemplo 7b. Después de la separación del catalizador se elimina el solvente del filtrado, se mezcla con 8 mL de acetato de etilo y se acidifica por adición de ácido clorhídrico en acetato de etilo a pH 2. El solvente se elimina por destilación y el residuo se deslía en éter dietílico y se filtra. Rendimiento: 40 mg (23 %; hidrocloreto); espectroscopía de masa: $[M+H]^+$ = 532; HPLC: R_t = 11,8 minutos (método A).

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

Ejemplo 9: N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida



a) N-[2-benciloxi-5-(2-{3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-1,1-dimetil-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanosulfonamida

Se hacen reaccionar y se procesan 292 mg (0,77 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 200 mg (0,77 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro-(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona de forma análoga al Ejemplo 7a. El producto en bruto se mezcla con 8 mL de acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico en acetato de etilo a pH 2. El solvente se elimina por destilación y el residuo se mezcla agitando en éter dietílico. Sólido blanco. Rendimiento: 400 mg (84 %; hidrocloreto); HPLC: R_t = 15,2 minutos (método A).

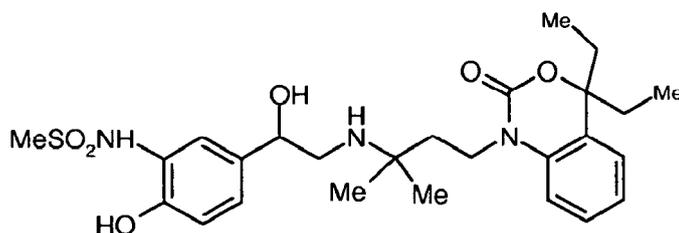
b) N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida

5 El producto se prepara de manera análoga al Ejemplo 1b a partir de 400 mg (0,65 mmol) de hidrocloreto de N-[2-benciloxi-5-(2-{3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanosulfonamida. Rendimiento: 230 mg (67 %; hidrocloreto); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 490$; HPLC: $R_t = 8,9$ minutos (método A).

10 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

Ejemplo 10: N-(5-[2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

15

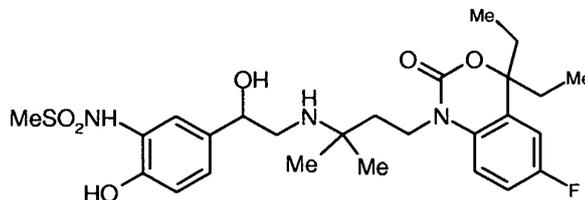


20 Se suspenden en 5 mL de etanol 379 mg (1 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 290 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona y se calienta a 70° C. La solución resultante se agita una hora a 70° C y luego se enfría a temperatura ambiente. Tras la adición de 113 mg (3 mmol) de borohidruro de sodio se agita 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 0,7 mL de solución de carbonato de potasio saturada y se agita durante otros 30 minutos. Se filtra sobre óxido de aluminio (básico), después se lava repetidamente con diclorometano / metanol (15:1) y se concentra. El producto en bruto, así obtenido, se purifica cromatográficamente (diclorometano con 0-10 % de metanol / amoníaco = 9:1). El éter de bencilo así obtenido se disuelve en 10 mL de metanol y se hidrogena con paladio sobre carbón como catalizador a 1 bar de presión de hidrógeno. Seguidamente se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado. Sólido blanco. Rendimiento: 338 mg (65 % a través de 2 etapas); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 520$.

25 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia. El valor de rotación del hidrocloreto de (R)-N-(5-[2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-di-metil-propilamino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida (co-cristalizado con una molécula de acetona) es de -28,8° ($c = 1$ %, en metanol a 20° C).

Ejemplo 11: N-(5-[2-[3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

35



a) N-(2-benciloxi-5-[2-[3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil]-fenil)-metanosulfonamida

40

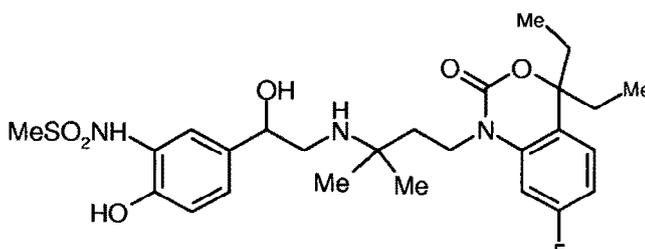
45 La reacción de 246 mg (0,65 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 200 mg (0,65 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-6-fluor-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona se realiza en forma análoga al Ejemplo 7a. Apartándose del mismo se prescinde de la preparación del hidrocloreto. En lugar de ello se purifica cromatográficamente la base libre (fase inversa, acetonitrilo / agua - gradiente con 0,1 % de ácido trifluoroacético). Rendimiento: 180 mg (trifluoroacetato); HPLC: $R_t = 17,4$ minutos (método A).

b) N-(5-[2-[3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

175 mg de trifluoracetato de N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metano-sulfonamida en 9 mL de metanol se hidrogenan en presencia de 40 mg de níquel de Raney a temperatura ambiente y a 3 bares de presión de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y se elimina el solvente del filtrado. Sólido blanco. Rendimiento: 131 mg (trifluoracetato); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 538$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

Ejemplo 12: N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



a) N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metanosulfonamida

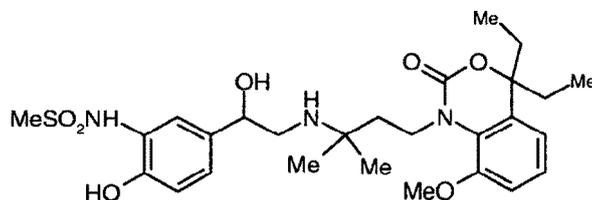
Se hacen reaccionar y se elaboran 246 mg (0,65 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 200 mg (0,65 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-7-fluor-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en forma análoga al Ejemplo 7a. Apartándose del mismo se prescinde de la preparación del hidrocloreuro y se purifica cromatográficamente la base libre (fase inversa, acetonitrilo / agua - gradiente con 0,1 % de ácido trifluoracético). Rendimiento: 220 mg (trifluoracetato); HPLC: $R_t = 17,7$ minutos (método A).

b) N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

La preparación se lleva a cabo de manera análoga al Ejemplo 11b a partir de 210 mg de trifluoracetato de N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metanosulfonamida. Sólido gris. Rendimiento: 154 mg (trifluoracetato); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 538$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

Ejemplo 13: N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



a) N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metanosulfonamida

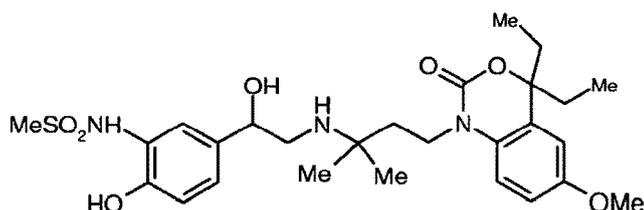
La reacción de 237 mg (0,625 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 200 mg (0,6245 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona se realiza en forma análoga al Ejemplo 7a. El producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico en acetato de etilo a pH 2. El solvente se elimina por destilación y el residuo se deslíe en éter dietílico. A continuación se prosigue la purificación del hidrocloreuro así obtenido (330 mg) por medio de cromatografía. Rendimiento: 90 mg (trifluoracetato); HPLC: $R_t = 17,6$ minutos (método A).

b) N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

5 Se hidrogenan de manera análoga al Ejemplo 11b 80 mg (0,118 mmol) de trifluoracetato de N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metanosulfonamida. Sólido beige. Rendimiento: 70 mg (trifluoracetato); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 550$.

10 Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

Ejemplo 14: N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



15 a) N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metanosulfonamida

20 Se hacen reaccionar 235 mg (0,619 mmol) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 200 mg (0,624 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-6-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en forma análoga al Ejemplo 7a. Apartándose del mismo no se precipita el producto en bruto como hidrocloreto, sino se purifica cromatográficamente (fase inversa, acetonitrilo / agua - gradiente con 0,1 % de ácido trifluoracético). Rendimiento: 150 mg (trifluoracetato); HPLC: $R_t = 16,9$ minutos (método A).

25 b) N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida

30 El compuesto diana se prepara de manera análoga al Ejemplo 11b a partir de trifluoracetato de N-(2-benciloxi-5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metanosulfonamida. Sólido gris (trifluoracetato); espectroscopía de masa: $[M+H]^+ = 550$.

Los enantiómeros (R) y (S) de este ejemplo de realización pueden obtenerse de acuerdo con métodos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A los fines de la invención el enantiómero (R) de este ejemplo de realización tiene particular importancia.

35 Formas de utilización adecuadas para la aplicación de los compuestos de la fórmula **1** son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, polvos, etc. La proporción del (los) compuesto(s) farmacéuticamente efectivo(s) debería encontrarse en cada caso en el orden de desde 0,05 a 90 % en peso, preferentemente desde 0,1 a 50 % en peso de la composición total. Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezclado de la o de las sustancias activas con adyuvantes conocidos, por ejemplo, agentes de dilución inertes, como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa; agentes de disgregación, como almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, como almidón o gelatina; agentes lubricantes, como estearato de magnesio o talco; y / o agentes para lograr el efecto de depósito, como carboximetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, o poliacetato de vinilo. Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

45 Análogamente los comprimidos recubiertos pueden prepararse mediante el recubrimiento de núcleos elaborados de manera semejante a los comprimidos con agentes empleados habitualmente en el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades el núcleo puede consistir también en varias capas. Asimismo la cubierta para lograr un efecto de depósito del comprimido recubierto puede consistir igualmente en varias capas, pudiendo emplearse los adyuvantes mencionados anteriormente en el caso de los comprimidos. Las preparaciones líquidas de las sustancias activas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente también un edulcorante, como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo, aromatizantes, como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además adyuvantes de suspensión o agentes espesantes, como car-

boximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, como p-hidroxibenzoato.

5 Las soluciones se preparan de la manera usual, por ejemplo, mediante adición de agentes que confieren isotonía, agentes conservantes, como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, utilizando eventualmente agentes emulsionantes y / o dispersantes, pudiendo emplearse por ejemplo en el caso del uso de agua como diluyente eventualmente solventes orgánicos como solubilizantes o bien solventes auxiliares y se envasan en frascos de inyección o ampollas o frascos de infusión.

10 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina. Supositorios adecuados se pueden preparar por ejemplo mediante mezclado con los vehículos previstos para el caso, como grasas neutras o polietilenglicol o bien sus derivados.

15 Como adyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, solventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de maní o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerina), vehículos como harinas minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), harinas minerales sintéticas (por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y fructuosa), agentes emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejías de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

25 En el caso de la aplicación oral pueden contener los comprimidos naturalmente además de los vehículos mencionados también aditivos, como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico conjuntamente con diversas sustancias suplementarias, como almidón, preferentemente almidón de papa, gelatina y similares. Además, para la fabricación de comprimidos, pueden emplearse simultáneamente también agentes lubricantes, como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas pueden mezclarse las sustancias activas además de con los adyuvantes antes mencionados con distintos mejoradotes del sabor o colorantes.

30 En el caso de la aplicación de acuerdo con la invención de los compuestos de la fórmula **1** para la terapia de las enfermedades respiratorias anteriormente mencionadas se utilizan de modo particularmente preferido formas de administración o bien formulaciones farmacéuticas que se puedan aplicar por inhalación. Como formas de administración que se pueden inhalar vienen a consideración polvos de inhalación, aerosoles dosificadores que contienen gas propelente o soluciones de inhalación sin propelente gaseoso. En el marco de la presente invención están comprendidas dentro del concepto soluciones de inhalación sin propelente gaseoso también concentrados o soluciones de inhalación estériles, listas para usar. Las formas de administración que se pueden utilizar dentro del marco de la presente invención se describen en forma detallada en la parte siguiente.

40 Los polvos de inhalación utilizables de acuerdo con la invención pueden contener a **1** solo o en mezcla con adyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados. Si las sustancias activas **1** están contenidas en mezcla con adyuvantes fisiológicamente inocuos, pueden emplearse para la preparación de estos polvos de inhalación de acuerdo con la invención los siguientes adyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos adyuvantes entre sí. Se utilizan preferentemente mono- o disacáridos, siendo preferido el empleo de lactosa o glucosa, en especial, pero no de forma excluyente, en la forma de sus hidratos. De modo particularmente preferido en el sentido de la invención se utiliza como adyuvante lactosa, de modo muy especialmente preferido monohidrato de lactosa. Los adyuvantes poseen en el marco de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 µm, preferentemente entre 10 y 150 µm, de modo especialmente preferido entre 15 y 80 µm. Eventualmente parece ser de utilidad, mezclar con los adyuvantes anteriormente mencionados fracciones de adyuvantes más finas con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 µm. Los adyuvantes más finos recientemente mencionados son seleccionados asimismo de los grupos anteriormente citados de adyuvantes aplicables. Finalmente se mezcla para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención la sustancia activa **1** micronizada, preferentemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 µm, de modo especialmente preferido de 1 y 5 µm, con la mezcla de adyuvantes. Procedimientos para la preparación de los polvos de acuerdo con la invención mediante molienda y micronización así como mezclado final de los componentes son conocidos del estado de la técnica.

60 Los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden aplicarse por medio de inhaladores conocidos del estado de la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente de acuerdo con la invención pueden contener a **1** disuelto o en forma dispersada en el gas propelente. Al efecto puede estar contenido **1** en formas de administración separadas o en una forma de administración común, pudiendo estar contenido **1** ya sea disuelto en ambos, dispersado en ambos, o en cada caso solo disuelto en un componente y en el otro dispersado.

65

Los gases propelentes utilizables para la preparación de aerosoles de inhalación son conocidos del estado de la técnica. Gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en hidrocarburos como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados como derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes anteriormente mencionados pueden usarse para el caso solos o en mezclas de los mismos. Gases propelentes especialmente preferidos son derivados de alcano halogenados seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes pueden contener además otros componentes como cosolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes así como agentes para el ajuste del valor de pH. Todos estos componentes son conocidos en el estado de la técnica.

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

Por otra parte la aplicación de las sustancias activas **1** de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en forma de soluciones de inhalación y suspensiones de inhalación sin gas propelente. Como solventes vienen a consideración en este caso soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El solvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol respecto del agua no está limitada, preferentemente se encuentra sin embargo el límite máximo en hasta 70 por ciento en volumen, en particular en hasta 60 por ciento en volumen, y de modo especialmente preferido en hasta 30 por ciento en volumen. El porcentaje en volumen restante se completa con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen **1** se ajustan con ácidos adecuados a un valor de pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5. Para el ajuste de este valor de pH pueden emplearse ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y / o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y / o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Pueden también emplearse los ácidos, que ya forman con una de las sustancias activas una sal de adición de ácido. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Opcionalmente pueden emplearse también mezclas de los ácidos mencionados, en especial en los casos de ácidos, que poseen además de sus propiedades de acidez también otras propiedades, por ejemplo, como sustancias saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De modo especialmente preferido a los fines de la presente invención se emplea ácido clorhídrico para el ajuste del valor de pH.

En estas formulaciones puede prescindirse llegado el caso de la adición de ácido edético (EDTA) o de una de las sales conocidas del mismo, edetato de sodio, como estabilizador o formador de complejos. Otras formas de realización contienen este (estos) compuesto(s). En una de tales formas de realización preferidas el contenido, referido a edetato de sodio, se encuentra por debajo de 100 mg / 100 mL, preferentemente por debajo de 50 mg / 100 mL, de modo particularmente preferido por debajo de 20 mg / 100 mL. Generalmente son preferidas aquellas soluciones de inhalación, en las cuales el contenido de edetato de sodio se encuentra en de 0 a 10 mg / 100 mL.

A las soluciones de inhalación sin propelente gaseoso se les pueden adicionar co-solventes y / u otros adyuvantes. Co-solventes preferidos son aquéllos, que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes – en particular alcohol isopropílico, glicoles, especialmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerina, alcoholes polioxietilenados y ésteres de ácido graso polioxietilenados. Por adyuvantes y aditivos en este contexto se entiende toda sustancia farmacológicamente compatible, que no es una sustancia activa, pero puede ser formulada conjuntamente con la(s) sustancia(s) activa(s) en los solventes farmacológicamente adecuados, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferentemente estas sustancias no desarrollan ningún efecto farmacológico o ninguno digno de mención o al menos ninguno no deseado en el contexto de la terapia pretendida. Entre los adyuvantes o sustancias auxiliares se cuentan, por ejemplo, sustancias tensioactivas, como por ejemplo lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, como polisorbato, polivinilpirrolidona, otros estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y / o agentes conservantes, que aseguran o prolongan el período de uso de la formulación medicinal terminada, sustancias saborizantes, vitaminas y / u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas como por ejemplo cloruro de sodio como sustancias que confieren isotonía.

Entre los adyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico, siempre que no hayan sido empleados ya para el ajuste del valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferol y vitaminas o provitaminas similares que se presentan en el organismo humano.

Pueden emplearse sustancias conservantes, a fin de proteger la formulación contra la contaminación de gérmenes. Como sustancias conservantes son adecuadas las conocidas en el estado de la técnica, en particular cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica. Las sustancias conservantes anteriormente mencionadas están contenidas preferentemente en concentraciones de hasta 50 mg / 100 mL, de forma particularmente preferida entre 5 y 20 mg / 100 mL.

Las formulaciones preferidas contienen aparte del solvente agua y de la sustancia activa **1** solo además cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

En otra forma de realización preferida se prescinde del edetato de sodio.

5 La dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención depende por supuesto fuertemente del tipo de aplicación y de la enfermedad que se va a someter a terapia. En el caso de aplicación por inhalación los compuestos de la fórmula 1 se distinguen por una elevada efectividad ya con dosis en el orden de los µg. Los compuestos de la fórmula 1 se pueden emplear también convenientemente por encima de la gama de los µg. La dosificación puede encontrarse por lo tanto por ejemplo en el orden de los miligramos.

10 Otro aspecto de la presente invención concierne a las formulaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas, caracterizadas por un contenido de un compuesto de la fórmula 1, como tales, de modo particularmente preferido las formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación anteriormente mencionadas.

Los ejemplos de formulación siguientes ilustran la presente invención, sin limitarla empero en sus alcances:

Ejemplos de formulación farmacéutica

15 A) Comprimidos Por comprimido

	Sustancia activa <u>1</u>	100 mg
	Lactosa	140 mg
	Almidón de maíz	240 mg
20	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		<hr/>
		500 mg

25 La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, después de lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para fabricar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B) Comprimidos Por comprimidos

	Sustancia activa <u>1</u>	80 mg
	Lactosa	55 mg
30	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetilalmidón sódico	23 mg
35	Estearato de magnesio	2 mg
		<hr/>
		400 mg

40 La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se procesa con el resto del almidón de maíz y el agua para formar un granulado, que se seca y se tamiza. Al mismo se le agrega el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se mezcla y se prensa la mezcla para obtener comprimidos de tamaño adecuado.

C) Solución en ampollas

	Sustancia activa <u>1</u>	50 mg
	Cloruro de sodio	50 mg
45	Agua por iny.	5 ml

La sustancia activa se disuelve a pH propio u opcionalmente a pH entre 5,5 y 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como agente para hacer isotónica la preparación. La solución obtenida se filtra para eliminar pirógenos y el filtrado se envasa bajo condiciones asépticas en ampollas, las que se esterilizan seguidamente y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de substancia activa.

50 D) Aerosol dosificador

	Sustancia activa <u>1</u>	0,005
--	---------------------------	-------

ES 2 370 653 T3

Trioleato de sorbitano 0,1
Monofluortriclorometano y
TG134a : TG227 2:1 cant. suf. para 100

5 La suspensión se envasa en un recipiente de aerosol usual con válvula de dosificación. Por cada accionamiento se emiten preferentemente 50 µL de suspensión. La sustancia activa puede ser dosificada también, en caso deseado, en dosis más altas (por ejemplo, 0,02 % en peso).

E) Soluciones (en mg / 100mL)

10 Sustancia activa **1** 333,3 mg
Cloruro de benzalconio 10,0 mg
EDTA 50,0 mg
HCl (1N) cantidad suficiente para pH 3,4

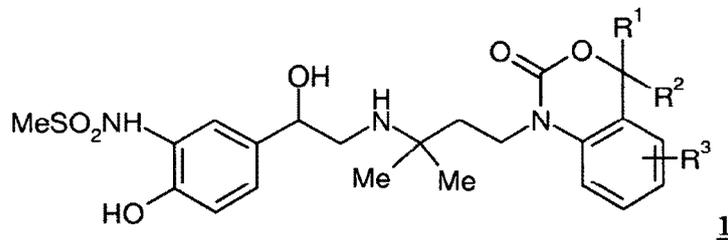
Esta solución puede prepararse de manera conocida.

15 F) Polvo de inhalación
Sustancia activa **1** 12 µg
Lactosa monohidratada cant. suf. para 25 mg

La preparación del polvo de inhalación se lleva a cabo de manera usual mediante mezclado de los componentes individuales.

REIVINDICACIONES

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



en la cual significan

R^1 y R^2 iguales o idénticos, hidrógeno, halógeno, -alquilo C_1-C_4 o en forma conjunta -alquileo C_1-C_6 y

R^3 hidrógeno, halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 u -O-alquilo C_1-C_4 ;

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades pulmonares obstructivas de diferentes génesis, enfisemas pulmonares de diferentes génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis cística, bronquitis de diferente génesis, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom, síntoma de dificultad respiratoria adulta) y todas las formas del edema pulmonar.

2. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con la reivindicación 1 en donde significan

R^1 y R^2 iguales o idénticos, hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo o conjuntamente $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R^3 hidrógeno, flúor, cloro, OH, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

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

R^1 y R^2 iguales o idénticos, hidrógeno, metilo, etilo, propilo o conjuntamente $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R^3 hidrógeno, flúor, OH, metilo o metoxi.

4. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que se seleccionan del grupo que consiste en asma bronquial, asma pediátrica, asma severa, ataque de asma agudo, bronquitis crónica y EPOC, siendo especialmente preferido de acuerdo con la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial o para el tratamiento de EPOC.

5. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares, que tienen su origen en EPOC o en carencia de inhibidor de $\alpha 1$ -proteinasa.

6. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, que se seleccionan del grupo que consiste en alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales como asbestosis o silicosis y restricción a causa de tumores pulmonares, como por ejemplo linfangiosis carcinomatosa, carcinoma bronquioalveolar y linfomas.

7. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que se seleccionan del grupo que consiste en neumonías de causa infecciosa, como por ejemplo a causa de una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes causantes, neumonitis a causa de diferentes génesis, como por ejemplo aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis causada por rayos, colagenosis, como por ejemplo lupus eritematoso, esclerodermia o sarcoidosis sistémica, granulomatosis, como por ejemplo morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

8. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis cística o bien mucoviscidosis, bronquiectasias o ARDS (síntoma de dificultad respiratoria adulta).

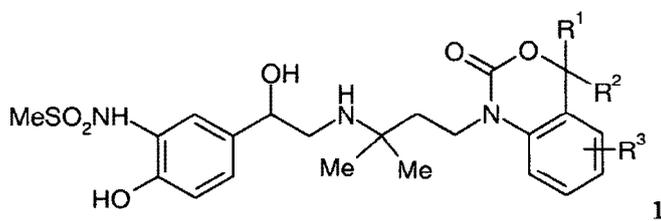
9. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis, como por ejemplo bronquitis a causa de infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

5 10. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

10 11. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual los compuestos de la fórmula **1** se presentan en la forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales, eventualmente diastereómeros o racematos, preferentemente en la forma de los compuestos enantioméricamente puros eventualmente diastereoméricamente puros.

12. Uso de compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde los compuestos de la fórmula **1** se presentan en forma de las bases libres o en forma de las sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos así como eventualmente en forma de los solvatos y / o hidratos.

13. Compuestos de la fórmula **1**,



15 en la cual significan
 R¹ y R² idénticos o diferentes, preferentemente iguales, etilo o propilo,
 o conjuntamente -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y
 R³ hidrógeno, flúor, cloro, OH, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

20 14. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con la reivindicación 13, en los cuales significan
 R¹ y R² idénticos o diferentes, preferentemente iguales, etilo o propilo,
 o conjuntamente -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y en los cuales
 R³ puede ser hidrógeno, flúor, OH, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno.

25 15. Compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14 que se seleccionan del grupo que consiste en

- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[5-(2-{1,1-dimetil-3-[espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida;
- 30 - N-[5-(2-[1,1-dimetil-3-[espiro(ciclopropil-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il]-propil-amino]-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- 35 - N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-7-fluor-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida;
- 40 - N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida.

45 16. Compuestos de la fórmula general **1** de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15, en donde los compuestos de la fórmula **1** se presentan en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales eventualmente diastereómeros o racematos, preferentemente en la forma de los compuestos enantioméricamente puros, eventualmente diastereoméricamente puros.

17. Compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15, en donde los compuestos de la fórmula 1 se presentan en forma de las bases libres o en forma de las sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente inocuos así como eventualmente en forma de los solvatos y / o hidratos.

18. Compuestos de la general 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 17 como medicamentos.

5 19. Formulación farmacéutica, caracterizada por un contenido de un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 17.