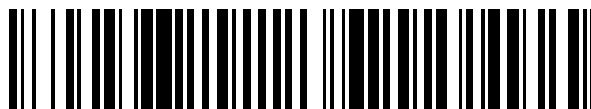


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 786**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2005** **E 05747562 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012** **EP 1809236**

54 Título: **Formulaciones en polvo para la inhalación, las cuales contienen beta-agonistas enantioméricamente puros**

30 Prioridad:

14.05.2004 DE 102004024451

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**TRUNK, MICHAEL y
SCHIEWE, JOERG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

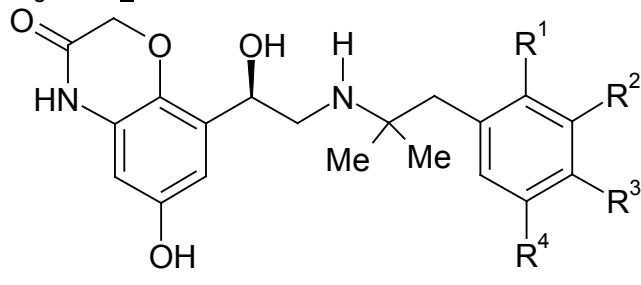
ES 2 401 786 T3

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

Formulaciones en polvo para la inhalación, las cuales contienen beta-agonistas enantioméricamente puros

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones en polvo para la inhalación que contienen compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**



- 10 en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, así como eventualmente en combinación con un coadyuvante farmacéuticamente tolerable, a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos, en especial como medicamentos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

Antecedentes de la invención

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

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

- 25 La presente invención se refiere, en una forma de realización de especial preferencia, a preparaciones medicamentosas que pueden mostrar una ventaja terapéutica en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

- 30 En especial en el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias se ofrece la aplicación por inhalación del principio activo. Además de la aplicación por inhalación de compuestos de acción broncolítica en forma de aerosoles dosificables y disoluciones para inhalación, se le atribuye singular importancia a la aplicación de polvos para inhalación con contenido de principio activo.

- 35 En el caso de principios activos que presentan una eficacia particularmente alta, sólo se requieren pequeñas cantidades del principio activo por dosis individual para lograr el efecto terapéuticamente deseado. En tales casos es necesario diluir el principio activo con coadyuvantes apropiados para preparar el polvo para inhalación. Debido a la gran proporción de coadyuvante, se influye decisivamente sobre las propiedades del polvo de inhalación por medio de la elección del coadyuvante. Al elegir el principio activo, se atribuye especial importancia a su granulometría. Cuanto más fino sea el principio activo, peor son por lo general sus propiedades de fluidez. Sin embargo, buenas propiedades de fluidez son condición de una alta precisión de dosificación en el envasado y la distribución de las distintas dosis de preparado, como por ejemplo en la preparación de cápsulas (inhaletas) para la inhalación del polvo o la dosificación de un único disparo por el paciente antes de utilizar un inhalador multidosis. Además, la granulometría del coadyuvante es muy importante para el comportamiento de vaciado de cápsulas en un inhalador con el uso. También se mostró que la granulometría del coadyuvante tiene una fuerte influencia sobre la parte inhalable aplicada del principio activo del polvo para inhalación. Por parte de principio activo inhalable o capaz de ser inhalada se entienden las partículas del polvo de inhalación que son transportadas al inhalar con el aire inspirado a las ramificaciones del pulmón. El tamaño de las partículas requerido para ello varía entre 0,5 y 10 μm , preferentemente entre 1 y 6 μm .

- 50 Es objeto de la invención proporcionar un polvo para inhalación con contenido de betamimético que permita, con una buena precisión de dosificación (en cuanto a la cantidad de principio activo y mezcla en polvo envasada antes de la aplicación por carga de polvo por el fabricante o por el paciente en función del inhalador, como también la cantidad de principio activo administrada por aplicación por medio del procedimiento de inhalación y usual para los pulmones) y una menor variabilidad por tandas, la aplicación del principio activo con una alta proporción inhalable. También es objeto de la presente invención proporcionar un polvo para inhalar con contenido de betamimético que garantice un buen comportamiento de vaciado de las cápsulas, si por ejemplo se aplica por medio de un inhalador, tal como se

describe a modo de ejemplo en el documento WO 94/28958, en el paciente o in vitro a través de un impactor o Impinger.

El hecho de que los betamiméticos ya presenten eventualmente en muy pequeñas dosis una gran eficacia terapéutica, le impone otros requisitos a un polvo para inhalación que se debe aplicar con una alta precisión de dosificación. Debido a la escasa concentración del principio activo en el polvo para inhalación, necesaria para lograr el efecto terapéutico, se debe garantizar un alto grado de homogeneidad de la mezcla en polvo y una ligera oscilación en el comportamiento de dispersión entre las distintas cargas de polvo. La homogeneidad de la mezcla en polvo, así como también las propiedades de dispersión que oscilan levemente contribuyen decisivamente a que la parte inhalable del principio activo se libere de manera reproducible en cantidades constantes y, así, con la menor variabilidad posible.

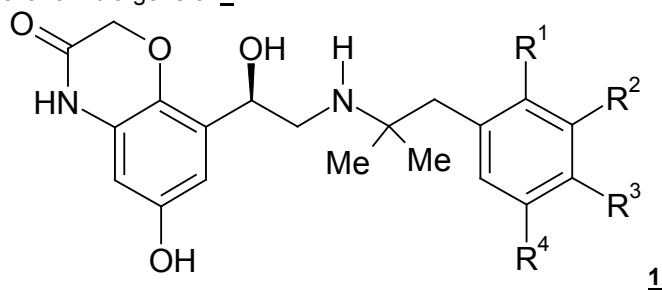
Conforme a ello, también es objeto de la presente invención proporcionar un polvo para inhalación con contenido de betamimético, el que está caracterizado por un alto grado de homogeneidad y uniformidad de la dispersabilidad. Además, la presente invención se refiere a la puesta a disposición de un polvo para inhalación, el cual permite la aplicación de una parte de principio activo inhalable con la menor variabilidad posible.

Si bien no exclusiva, pero sí especialmente en la aplicación de polvos para inhalación por medio de cápsulas con contenido de polvo, el comportamiento de vaciado del reservorio de polvo (el recipiente del que se libera el polvo para inhalación que contiene el principio activo para la aplicación por inhalación) desempeña un papel importante. Si la formulación en polvo se libera del reservorio de polvo solamente en escasa medida debido a un comportamiento de vaciado pobre o malo, quedan considerables cantidades del polvo para inhalación que contiene el principio activo en el reservorio de polvo (por ejemplo de la cápsula o de otro contenedor) y no pueden ser aprovechados por el paciente desde un punto de vista terapéutico. Esto tiene como consecuencia que la dosificación del principio activo en la mezcla en polvo deba ser elevada, para que la cantidad de principio activo aplicada sea suficientemente alta para lograr el efecto terapéutico deseado.

Ante estos hechos, otro objeto de la presente invención consiste en poner a disposición un polvo para inhalación con contenido de betamimético, el cual, además, esté caracterizado por un comportamiento de vaciado muy bueno.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1**



en la que significan

- R¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;
 R² hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;
 R³ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno, OH,
 -O-alquilen C₁-C₄-COOH u -O-alquilen C₁-C₄-COO-alquilo C₁-C₄;

R⁴ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno,
 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos, caracterizados porque los compuestos de la fórmula general **1** presentan los parámetros tamaño de partícula característico X₅₀ de 0,1 μm a 10 μm y Q_(5,8) mayor que 60%.

Se prefieren los polvos para inhalación mencionados precedentemente que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1**, en la que significan

- R¹ hidrógeno o halógeno;
 R² hidrógeno o halógeno;
 R³ hidrógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;
 R⁴ hidrógeno o halógeno;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos, caracterizados porque los compuestos de la fórmula general **1** presentan los parámetros tamaño de partícula característico X₅₀ de 0,1 μm a 10 μm y Q_(5,8) mayor que 60%.

Se prefieren polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1**, en la que significan

- R^1 hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;
 R^2 hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;
 R^3 hidrógeno, metoxi, etoxi, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno, metoxi, etoxi o flúor;
 R^4 hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos, caracterizados porque los compuestos de la fórmula general **1** presentan los parámetros tamaño de partícula característico X_{50} de $0,1 \mu m$ a $10 \mu m$ y $Q_{(5,8)}$ mayor que 60%.

Se prefieren polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1**, en la que significan

- R^1 hidrógeno o flúor;
 R^2 hidrógeno;
 R^3 metoxi, etoxi o flúor;
 R^4 hidrógeno;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos, caracterizados porque los compuestos de la fórmula general **1** presentan los parámetros tamaño de partícula característico X_{50} de $0,1 \mu m$ a $10 \mu m$ y $Q_{(5,8)}$ mayor que 60%.

Además, tienen igual importancia según la invención polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1**, en la que significan

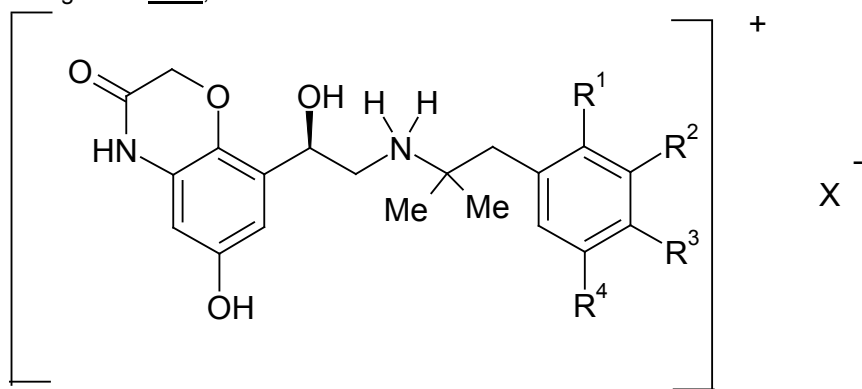
- R^1 hidrógeno;
 R^2 hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;
 R^3 hidrógeno;
 R^4 hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos, caracterizados porque los compuestos de la fórmula general **1** presentan los parámetros tamaño de partícula característico X_{50} de $0,1 \mu m$ a $10 \mu m$ y $Q_{(5,8)}$ mayor que 60%.

También se prefieren según la invención polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1** en forma de sus bases libres.

También gozan de igual importancia según la invención polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1** en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables que se pueden obtener por medio de la fórmula general **1-HX**.

Polvos preferidos para inhalación contienen como sales por adición de ácidos uno o varios, con preferencia un compuesto de la fórmula general **1-HX**,



1-HX

en la que significan

- X^- un anión de carga negativa simple, con preferencia un anión de carga negativa simple seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleinato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoroacetato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato,

y los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden presentar uno de los significados arriba mencionados, eventualmente en forma de sus tautómeros, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos, así como eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

Polvos preferidos para inhalación contienen uno o varios, con preferencia un compuesto de la fórmula **1-HX**, en la que significan

X^- un anión de carga negativa simple seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, sulfato, metansulfonato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoroacetato, fumarato, tartrato y succinato;

y los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden presentar uno de los significados arriba mencionados, eventualmente en forma de sus tautómeros, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos, así como eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

Polvos preferidos para inhalación contienen uno o varios, con preferencia un compuesto de la fórmula **1-HX**, en la que significan

X^- un anión de carga negativa simple seleccionado del grupo compuesto por cloruro, metansulfonato, maleinato, acetato, citrato, salicilato, trifluoroacetato, fumarato y succinato, con preferencia cloruro, maleinato, salicilato, fumarato y succinato, con preferencia especial cloruro;

y los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden presentar uno de los significados arriba mencionados, eventualmente en forma de sus tautómeros, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos, así como eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

Además, se prefieren especialmente polvos para inhalación que contienen uno o varios, con preferencia un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general **1**, los cuales están seleccionados del grupo compuesto por

- hidroccloruro de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- hidroccloruro de 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- hidroccloruro de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- hidroccloruro de 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- hidroccloruro de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- maleinato de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- salicilato de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- succinato de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- fumarato de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- maleinato de 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- salicilato de 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- succinato de 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- fumarato de 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- maleinato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- salicilato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- succinato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- fumarato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- maleinato de 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- salicilato de 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- succinato de 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- fumarato de 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- maleinato de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- salicilato de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- succinato de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y
- fumarato de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

5 eventualmente en forma de sus tautómeros, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos.

En los polvos para inhalación según la invención, los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los significados precedentemente mencionados, están contenidos en forma cristalina, eventualmente en forma de sus tautómeros cristalinos, hidratos cristalinos o solvatos cristalinos. Se prefieren en especial los compuestos cristalinos, enantioméricamente puros de la fórmula general **1**, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados precedentemente mencionados, eventualmente en forma de sus tautómeros cristalinos, hidratos cristalinos o solvatos cristalinos que, además, se caracterizan porque se trata de compuestos cristalinos que únicamente existen en una única modificación cristalina.

15 Por una única modificación cristalina se entienden, en este caso, compuestos cristalinos de la fórmula **1** que no representan una mezcla de modificaciones cristalinas polimórficas eventualmente existentes y/o mezclas de una o varias modificaciones cristalinas con el estado amorfo o vítreo de los compuestos de acuerdo con la fórmula **1**.

20 Como grupos alquilo, siempre que no se indique otra cosa, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o incluso butilo también se usan eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende n-propilo e iso-propilo, butilo comprende iso-butilo, sec.-butilo y ter.-butilo, etc.

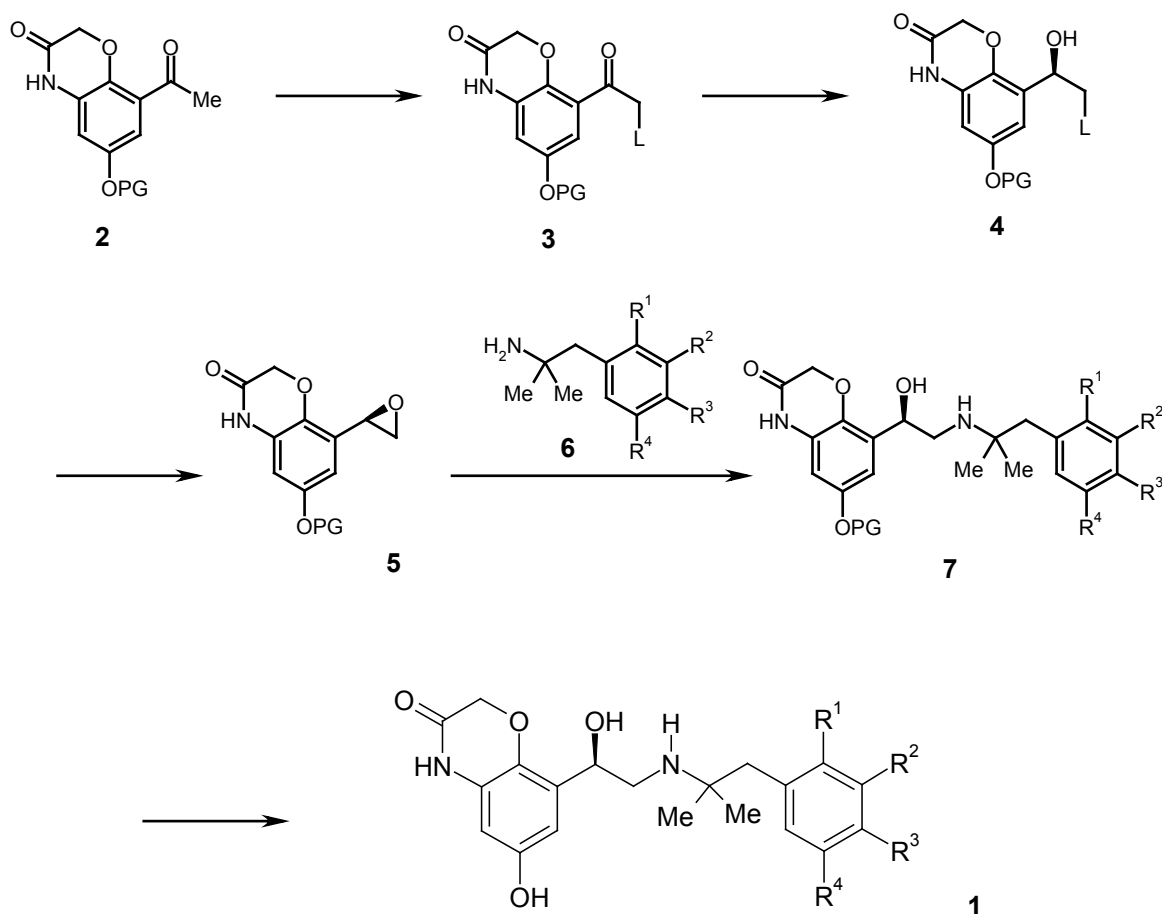
25 Como grupos alquileo, siempre que no se indique otra cosa, se designan puentes de alquilo de doble enlace ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan: metileno, etileno, n-propileno o n-butileno.

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

40 En el marco de la presente invención, halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. Siempre que no se indique otra cosa, flúor, cloro y bromo valen como halógenos preferidos.

45 La designación enantioméricamente puro describe, en el marco de la presente invención, compuestos de la fórmula **1** que existen en una unidad enantiomérica de al menos 85%ee, con preferencia de menos de 90%ee, con preferencia especial de $\geq 95\%$ ee. La designación ee (exceso enantiomérico) es conocido en el estado de la técnica y describe el grado de pureza óptico de compuestos quirales.

Los compuestos altamente cristalinos de la fórmula **1** se pueden obtener tal como se representa a continuación (Esquema 1).



Esquema 1:

En los compuestos de las fórmulas **2** a **5** y **7** mencionados en el Esquema 1, el grupo OPG representa una función hidroxilo protegida con un grupo protector (GP). Para seleccionar grupos protectores apropiados para el grupo hidroxilo se hace referencia en este caso al estado de la técnica, tal como está representado, a modo de ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, tercera Edición, 1999.

Con preferencia, OPG es un grupo que está seleccionado del grupo compuesto por

-O-alquilo C₁-C₄, -O-bencilo u -O-CO-alquilo C₁-C₄, con preferencia

-O-metilo, -O-bencilo u -O-acetilo, con preferencia especial -O-metilo u -O-bencilo, con preferencia especial -O-bencilo.

En los compuestos de las fórmulas **3** y **4** mencionados en el Esquema 1, el grupo L representa un grupo lábil. Con preferencia, L es un grupo lábil que está seleccionado del grupo compuesto por

cloro, bromo, yodo, metansulfonato, trifluorometansulfonato y

p-toluensulfonato, con preferencia cloro o bromo, con preferencia especial cloro.

En los compuestos de las fórmulas **6** y **7** mencionados en el Esquema 1, los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden presentar los significados mencionados precedentemente.

Partiendo de 8-acetil-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**2**), se obtienen los compuestos de la fórmula general **3** de una manera conocida en el estado de la técnica. El compuesto de la fórmula **3** se convierte luego en presencia de un catalizador de metal de transición quiral de manera enantioselectiva en el alcohol quiral de la fórmula general **4**, el cual reacciona más tarde en condiciones apropiadas para formar el oxirano quiral de la fórmula **5**. En el estado de la técnica se conocen procedimientos para llevar a cabo la síntesis de oxiranos partiendo de derivados del compuesto de la fórmula **3** (véase, por ejemplo, Hamada et al., Org. Letters 2002, 4, 4373-4376).

Por reacción de los oxiranos **5** con las aminas de la fórmula **6** se obtienen los compuestos de la fórmula **7** que, después de escindir el grupo protector (GP), se pueden convertir en los compuestos de la fórmula **1**. Una vez que se obtienen los compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con el procedimiento de síntesis esquematizado con anterioridad eventualmente no en forma cristalina, se puede añadir a la síntesis una recrystalización en disolventes apropiados. Al respecto se pueden extraer realizaciones detalladas de la parte experimental de la presente invención que figura a continuación.

Para preparar los polvos para inhalación según la invención, primero es necesario poner a disposición los compuestos 1, obtenidos en forma cristalina, en forma de finas partículas (o bien micronizada).

Para llevar a cabo el proceso de micronización o trituración, se pueden emplear molinos usuales. La micronización se realiza en este caso, con preferencia, excluyendo la humedad, con preferencia especial empleando un gas inerte correspondiente tal como, por ejemplo, nitrógeno. Se mostró especialmente preferido el uso de molinos de chorro de aire, en los que la trituración del material a triturar se produce por choque de partículas entre sí, así como por choque de las partículas contra las paredes del recipiente de trituración. La realización de la micronización también es posible, en este caso, por medio de los así llamados molinos de contrachorro, eventualmente con el posterior cribado, así como también de modo preferido por medio de molinos de chorro de aire en espiral. Como gas de trituración se usa preferentemente, según la invención, el nitrógeno. El material a triturar se transporta por medio del gas de trituración bajo presiones específicas (presión de trituración). En el marco de la presente invención, la presión de trituración se ajusta, de modo usual, en un valor entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 bar, con preferencia entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 bar, con preferencia especial entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6,5 bar. La introducción del material a triturar en el molino de chorro de aire se realiza por medio del gas de alimentación a presiones específicas (presión de alimentación). En el marco de la presente invención, ha dado buenos resultados una presión de alimentación entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 bar, con preferencia entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 bar, con preferencia especial entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6 bar. Como gas de alimentación se utiliza, asimismo con preferencia, un gas inerte, asimismo con preferencia especial nitrógeno. El acarreo del material triturado (compuestos cristalinos de acuerdo con la fórmula 1) se puede realizar, en este caso, a una velocidad de transporte de aproximadamente 5 - 45 g/min, con preferencia a aproximadamente 15-35 g/min.

A modo de ejemplo y sin restringir el objeto de la invención, ha dado buenos resultados como posible forma de realización de un molino de chorro de aire el siguiente equipo: Micronizador de 2 pulgadas con anillo de trituración de 0,8 mm de perforación, empresa Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, Estados Unidos. Al utilizar este equipo, el proceso de trituración se lleva a cabo preferentemente con los siguientes parámetros de trituración:

presión de trituración: aproximadamente 4,5 - 6,5 bar; presión de alimentación: aproximadamente 4,5 - 6,5 bar; acarreo del material a triturar: aproximadamente 17 - 21 g/min.

Como otro ejemplo se puede mencionar el uso de un molino de chorro de aire de la empresa Jetpharma, tipo Jetmill MC 50, que se puede operar con los siguientes parámetros de proceso:

Presión de trituración: 8,0 bar (+/- 0,5 bar)

Presión de alimentación: 8,5 bar (+/- 0,5 bar)

Observación: la presión de alimentación debe ser siempre 0,25 a 0,5 bar mayor que la presión de trituración

Acarreo del producto: 20 g/min (+/- 2,0 g/min)

Regulación de la tobera (inyector): 37,2 mm (constante)

El material triturado obtenido de esta manera se sigue procesando bajo las condiciones específicas mencionadas a continuación. Para ello se expone el micronizado a una temperatura de 15 - 50°C, con preferencia 20 - 45°C, con preferencia especial a 25 - 40°C de vapor de agua de una humedad relativa de al menos 40%. Con preferencia, la humedad se regula en un valor de 50 - 95% de h.r., con preferencia en 60 - 90% de h.r., con preferencia especial en 70 - 85% de h.r.

Por humedad relativa (h.r.) se entiende en el marco de la presente invención el cociente de la presión parcial del vapor de agua y de la presión del vapor de agua a la temperatura en cuestión. Con preferencia, el micronizado que se obtiene del proceso de trituración precedentemente descrito se expone a las condiciones ambientales antes citadas, al menos durante un período de 6 horas. Sin embargo, el micronizado se expone, con preferencia, a las condiciones ambientales mencionadas durante aproximadamente 12 a aproximadamente 120 horas, con preferencia aproximadamente 15 a aproximadamente 96 horas, con preferencia especial aproximadamente 18 a aproximadamente 72 horas. En una variante, a esta etapa de procedimiento le sigue un secado posterior. En este caso, el material a triturar se expone a una temperatura elevada. Para ello, se expone el micronizado durante un período de al menos 0,5 horas, con preferencia de 0,5 horas a 6 horas, con preferencia especial de 0,5 horas a 3 horas a una temperatura elevada de al menos 40°C, con preferencia de al menos 50°C y a lo sumo de 70°C de humedad relativa reducida, es decir, una humedad relativa inferior a 60%, con preferencia inferior a 40% y con preferencia especial inferior a 30%.

Los micronizados de los compuestos de la fórmula 1 según la invención que se obtienen de acuerdo con la forma de proceder anterior presentan un tamaño de partícula característico X_{50} de 0,1 μm a 10 μm , con preferencia de 0,5 μm a 6 μm , con preferencia especial de 1,0 μm a 3,5 μm . Más allá de ello, están caracterizados por el parámetro $Q_{(5,8)}$ de más de 60%, con preferencia de más de 70 %, con preferencia especial de más de 80%.

En este caso, el valor característico X_{50} designa el valor mediano del tamaño de partículas, por debajo del cual está el 50% de la cantidad de partículas respecto de la distribución volumétrica de las distintas partículas. El valor característico $Q_{(5,8)}$ equivale a la cantidad de partículas que está por debajo de 5,8 μm referido a la distribución volumétrica de las partículas. Los tamaños de partículas se determinaron en el marco de la presente invención por medio de difracción de láser (difracción de Fraunhofer). Para determinar los tamaños de partículas por medio de difracción de láser (difracción de Fraunhofer) se operó utilizando la forma de proceder descrita en el documento WO 03/078429

(página 16 ff).

Los micronizados descritos precedentemente de los compuestos de la fórmula general 1 se pueden aplicar por inhalación eventualmente sin otro coadyuvante. Con preferencia, los medicamentos según la invención contienen, no obstante, además de uno o varios, con preferencia un compuesto de la fórmula 1, al menos un coadyuvante fisiológicamente inocuo o una mezcla de coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

Como coadyuvantes fisiológicamente inocuos que se pueden utilizar para obtener los polvos para inhalación según la invención, se mencionan, a modo de ejemplo: monosacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa o trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, malto-dextrina, almidón, celulosa y sus derivados), poliláctido/glicólido (resómero), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilita), aminoácidos (hidrocloruro de arginina), quitosano (con preferencia especial lactosa, manitol, sacarosa, sorbita, trehalosa), sales alcalinas y alcalinotérreas del ácido esteárico (por ejemplo, estearato de Mg), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Con preferencia, se utilizan monosacáridos, disacáridos o polialcoholes, prefiriéndose el uso de lactosa, glucosa, trehalosa o manitol, con preferencia lactosa, manitol o glucosa, en especial pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como especialmente preferidos en el sentido de la invención se usan lactosa o manitol, con máxima preferencia monohidrato de lactosa o manitol como coadyuvante.

En aquellas formulaciones medicamentosas según la invención que, además de un compuesto de la fórmula 1, contienen también un coadyuvante fisiológicamente tolerable, la relación de compuesto de la fórmula 1 a coadyuvante varía usualmente en el intervalo de 5:100 a 1:100000, con preferencia de 3:1000 a 1:10000 y con preferencia especial de 1:1000 a 3:10000, en donde las relaciones precedentemente mencionadas son relaciones en masa (p/p).

Los polvos para inhalar según la invención se administran por cada aplicación por inhalación usualmente en cantidades de 3-100 mg, con preferencia 5-50 mg.

Si los polvos para inhalación según la invención no contienen ningún coadyuvante, sino que sólo contienen uno o varios, con preferencia un compuesto de la fórmula 1 en forma micronizada, se administran usualmente por cada aplicación por inhalación 1 - 30 µg, con preferencia 3 - 25 µg y con preferencia especial 5 - 20 µg de polvos para inhalación.

Los polvos para inhalación según la invención se ponen a disposición de un modo preferido como una forma medicamentosa predosificada. Como ejemplo se puede mencionar al respecto un sistema de cápsulas para inhalación. Asimismo son imaginables sistemas en los que se proporciona una preparación en polvo, por ejemplo en forma de relleno de pocillos de blísters en dosis individuales. En otra forma, también son apropiadas preparaciones según la invención para el uso de las mismas en inhaladores que presentan un reservorio para el polvo y recién directamente antes de la utilización se dosifica / distribuye la cantidad de polvo a aplicar o bien el micronizado cristalino del principio activo. Las preparaciones en polvo descritas aquí pueden ser inhaladas por medio de un inhalador apropiado. Inhaladores apropiados son conocidos del estado de la técnica. Se mencionan inhaladores particularmente apropiados, por ejemplo, en el documento WO 03/084502, de los cuales se hace referencia íntegramente en este lugar en cuanto a los inhaladores allí divulgados.

La obtención de los polvos para inhalación según la invención se puede realizar tal como se describe más adelante.

El procedimiento para la preparación de los polvos para inhalación según la invención se caracteriza porque se introducen N+m porciones prácticamente iguales del principio activo fisiológicamente tolerable y N porciones del mismo tamaño del compuesto micronizado de la fórmula 1 intercambiando por capas en un recipiente para mezcla apropiado y se mezclan después de completar la adición de 2N+m capas de ambos componentes por medio de un mezclador adecuado, produciéndose primero la adición de una porción del coadyuvante fisiológicamente tolerable, en donde N es un número entero >0, con preferencia >1 y en donde m significa 0 ó 1.

Se prefiere realizar la adición en capas de las distintas fracciones a través de un dispositivo de tamiz apropiado. Eventualmente, una vez terminado el proceso de mezcladura, la mezcla en polvo total puede ser sometida a uno o varios otros procesos de tamizado. En el procedimiento según la invención, N depende naturalmente, entre otras cosas, de la cantidad total de la mezcla en polvo a ser preparada. En la preparación de menores tandas, ya se puede lograr el efecto deseado de una alta homogeneidad en el sentido de la uniformidad de contenido con un N menor. Pero, en principio, se prefiere según la invención en especial con mayores lotes que N sea de al menos 10 o más, con preferencia especial de 20 o más, con mayor preferencia de 30 o más. Cuanto mayor sea N, y relacionado con ello, cuanto mayor sea la cantidad total de las capas formadas de las fracciones de polvo, más homogénea será la mezcla de polvo en el sentido de la uniformidad de contenido.

El número m puede significar 0 ó 1 en el marco del procedimiento según la invención. Si m es 0, la última fracción que se adiciona en capas en el aparato de mezcla apropiado, preferentemente que se tamiza, es la última porción del compuesto micronizado de la fórmula 1. Si m es el número 1, como última fracción que se añade o preferentemente se tamiza en capas en el aparato de mezcla apropiado, se añade la última porción del coadyuvante fisiológi-

camente tolerable. Esto puede resultar ventajoso cuando, en el caso de $m = 1$, por medio de la última porción de coadyuvante se pueden transportar restos de la última fracción del principio activo que eventualmente se hallan aún en la unidad de tamizado.

Con preferencia, se dispone la primera porción de las $N+m$ porciones del principio activo y luego se coloca la primera porción de las N porciones del principio activo en el recipiente de mezcla. Mientras en el marco del procedimiento según la invención se realiza la adición de los distintos componentes usualmente en porciones prácticamente iguales, puede resultar eventualmente ventajoso cuando la primera de las $N+m$ porciones de principio activo, que se coloca en el aparato de mezcla, presenta un volumen mayor que las siguientes porciones de principio activo.

Los polvos para inhalación según la invención también se pueden preparar obteniendo primero una mezcla de principio activo-coadyuvante de acuerdo con la forma de proceder precedentemente explicada y luego combinando la mezcla obtenida de esta manera nuevamente con más coadyuvante. En este caso, se puede usar nuevamente la forma de proceder anteriormente mencionada, mezclándose entonces N porciones de la mezcla de principio activo-coadyuvante con $N+m$ porciones de otro principio activo en capas.

El coadyuvante utilizado en el polvo para inhalación según la invención presenta un tamaño de partícula medio de aproximadamente $17 - 120 \mu\text{m}$, con preferencia de aproximadamente $17 - 90 \mu\text{m}$, con preferencia especial de aproximadamente $20 - 60 \mu\text{m}$. Eventualmente, el coadyuvante también puede estar compuesto por una mezcla de coadyuvante más grueso con un tamaño de partícula medio de 17 a $75 \mu\text{m}$ y un coadyuvante más fino con un tamaño de partícula medio de 1 a $9 \mu\text{m}$, en donde la parte de coadyuvante más fino en la cantidad de coadyuvante total puede ser de 1 a 20% . Si los polvos para inhalación que se pueden preparar por medio del procedimiento según la invención contienen una mezcla de fracciones de coadyuvante más gruesas y más finas, entonces se prefiere según la invención la preparación de aquellos polvos para inhalación, en los que el coadyuvante más grueso presenta un tamaño de partícula medio de 17 a $50 \mu\text{m}$, con preferencia especial de 20 a $30 \mu\text{m}$ y el coadyuvante más fino presenta un tamaño de partícula medio de 2 a $8 \mu\text{m}$, con preferencia especial de 3 a $7 \mu\text{m}$. En este caso, por tamaño de partícula medio en el sentido utilizado aquí se entiende el valor de 50% de la distribución del volumen medido con un difractómetro láser según el método de dispersión en seco. Para determinar el tamaño de partícula medio según esta metodología, se hace referencia a la divulgación del documento WO 03/078429 (página 21 ff).

En el caso de una mezcla de coadyuvante de partes más gruesas y partes más finas, se prefieren según la invención aquellos procedimientos con los cuales se obtienen polvos para inhalación en los que la parte de coadyuvante más fino es en la cantidad total de coadyuvante de 3 a 15% , con preferencia especial de 5 a 10% .

En el caso de las indicaciones porcentuales mencionadas en el marco de la presente invención se trata siempre de porcentaje en peso.

Si como coadyuvante se usa una de las mezclas antes mencionadas de coadyuvante más grueso con coadyuvante más fino, se ofrece según la invención la preparación de la mezcla de coadyuvante asimismo por medio del procedimiento según la invención a partir de N porciones prácticamente iguales de la fracción de coadyuvante más fina con $N+m$ porciones prácticamente iguales de la fracción de coadyuvante más grueso. En este caso es aconsejable generar primero la mezcla de coadyuvante precedentemente mencionada de las fracciones de coadyuvante citadas y de ésta generar luego por medio del procedimiento según la invención la mezcla total con el principio activo.

A modo de ejemplo, la mezcla de coadyuvantes se puede obtener usando el procedimiento según la invención de la siguiente manera. La adición de ambos componentes se realiza preferentemente a través de un granulador de tamiz con un ancho de malla de $0,1$ a 2 mm , con preferencia especial de $0,3$ a 1 mm , con máxima preferencia de $0,3$ a $0,6 \text{ mm}$. Con preferencia, se dispone la primera fracción de las $N+m$ porciones del coadyuvante más grueso y luego se coloca en el recipiente de mezcla la primera porción de las N porciones de la parte de coadyuvante más fina. La adición de ambos componentes se realiza de manera alternante por tamización en capas de ambos componentes.

Después de preparar la mezcla de coadyuvantes, resulta de ésta y el principio activo deseado la preparación del polvo para inhalación, utilizando el procedimiento según la invención. La adición de ambos componentes se realiza preferentemente a través de un granulador de tamiz con un ancho de malla de $0,1$ a 2 mm , con preferencia especial de $0,3$ a 1 mm , con máxima preferencia de $0,3$ a $0,6 \text{ mm}$.

Con preferencia, se dispone la primera porción de las $N+m$ porciones de la mezcla de principios activos y luego se coloca la primera porción de las N porciones del principio activo en el recipiente de mezcla. Con preferencia, la adición de ambos componentes se realiza a través de una unidad de tamización de forma alternante y en más de 20 , con preferencia más de 25 , con preferencia especial más de 30 capas. A modo de ejemplo, con una cantidad de polvo total deseada de $30-35 \text{ kg}$, que contiene por ejemplo $0,3-0,5\%$ de principio activo, así como al usar coadyuvantes convencionales, se produce una tamización de ambos componentes en aproximadamente 30 a 60 capas ($N = 30-60$). Una realización del procedimiento con $N > 60$ también es posible, tal como resulta claro para el especialista, para lograr el efecto deseado de una homogeneidad lo más alta posible de la mezcla en polvo.

Los polvos para inhalación según la invención se caracterizan por múltiples posibilidades de aplicación a nivel terapéutico. Deben destacarse según la invención aquellas posibilidades de aplicación para las cuales se pueden aplicar

preferentemente los compuestos de la fórmula **1** según la invención en virtud de su eficacia farmacéutica como betamimético.

Otro aspecto de la presente invención se refiere, conforme a ello, a los polvos para inhalación precedentemente mencionados como medicamentos. La presente invención se refiere también al uso de los polvos para inhalación precedentemente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

La presente invención se refiere preferentemente al uso de los polvos para inhalación precedentemente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que están seleccionadas del grupo compuesto por enfermedades pulmonares obstructivas de diversa génesis, enfisemas pulmonares de diversa génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diversa génesis, bronquiectasias, ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto) y todas las formas del edema pulmonar.

Se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas que están seleccionadas del grupo compuesto por EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma bronquial, asma pediátrica, asma severa, ataque de asma agudo y bronquitis crónica, teniendo especial preferencia según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial.

Además, se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en una EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o un déficit del inhibidor de la $\alpha 1$ -proteinasa.

También se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas que están seleccionadas del grupo compuesto por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas originadas por noxas profesionales tales como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares, tales como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

Además, se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales que están seleccionadas del grupo compuesto por neumonías originadas por infección tales como, por ejemplo, debidas a una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis debida a diversa génesis, tales como aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por radiación o fibrosis, colagenosis tales como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis como, por ejemplo, morbus Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Además, se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o mucoviscidosis.

También se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis tales como, por ejemplo, bronquitis debida a una infección bacteriana o viral, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

Además, se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquiectasias.

Además, se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ARDS (adult respiratory distress syndrom - síndrome de distrés respiratorio del adulto).

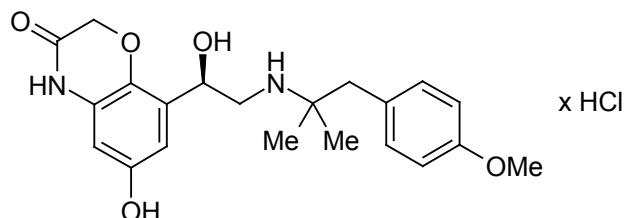
Además, se prefiere el uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edema pulmonar tóxico después de aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

Con preferencia especial, la presente invención se refiere al uso de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC. Además, es de singular importancia el uso antes mencionado de los polvos para inhalación según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento una vez por día de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia especial para el tratamiento una vez por día de asma o EPOC. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades precedentemente mencionadas, caracterizado porque se aplican uno o varios de los polvos para inhalación según la invención antes mencionados en cantidades terapéuticamente eficaces. La presente invención se refiere preferentemente a procedimientos para el tratamiento de asma o EPOC, caracterizados porque se aplican uno o varios de los polvos para inhalación según la invención antes mencionados en cantidades terapéuticamente eficaces.

Los siguientes ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para una mayor ilustración de la presente invención. Sin embargo, sólo se deben entender como formas de proceder ejemplares para una mayor explicación de la invención, sin limitar los mismos al objeto descrito a continuación a modo de ejemplo.

5 **Obtención de los compuestos de la fórmula general 1:**

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



a) 1-(5-Benciloxi-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-etanona

A una disolución de 81,5 g (0,34 mol) de 1-(5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-etanona en 700 mL de ácido acético se añaden gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo 18 mL de ácido nítrico fumante de modo que la temperatura no supere 20°C. Luego se agita la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente, se vierte en agua helada y se filtra. El producto se recristaliza en isopropanol, se filtra por succión y se lava con isopropanol y éter diisopropílico. Rendimiento: 69,6 g (72%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 288$.

b) 1-(3-Amino-5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-etanona

Se disuelven 69,5 g (242 mmol) de 1-(5-benciloxi-2-hidroxi-3-nitro-fenil)-etanona en 1,4 l de metanol y se hidrogenan en presencia de 14 g de rodio sobre carbón (al 10%) como catalizador a 3 bar y a temperatura ambiente. Luego se filtra el catalizador y se concentra el filtrado. El residuo se sigue haciendo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 60,0 g (96%), valor $R_f = 0,45$ (diclorometano en gel de sílice).

c) 8-Acetil-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A 60,0 g (233 mmol) de 1-(3-amino-5-benciloxi-2-hidroxi-fenil)-etanona y 70,0 g (506 mmol) de carbonato de potasio se añaden gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo 21,0 mL (258 mmol) de cloruro de cloroacetilo. Luego se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego durante 6 horas a reflujo. La mezcla de reacción caliente se filtra, luego se concentra hasta aproximadamente 400 mL y se mezcla con agua helada. El precipitado producido se filtra por succión, se seca y se purifica por cromatografía en una columna corta de gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1). Las fracciones con contenido de producto se concentran, se suspenden en isopropanol/éter diisopropílico, se filtran por succión y se lavan con éter diisopropílico. Rendimiento: 34,6 g (50%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 298$.

d) 6-Benciloxi-8-(2-cloro-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se agitan 13,8 g (46,0 mmol) de 8-acetil-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 35,3 g (101,5 mmol) de dicloroato de benciltrimetilamonio en 250 mL de dicloroetano, 84 mL de ácido acético glacial y 14 mL de agua durante 5 horas a 65°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se mezcla con disolución de hidrógeno-sulfito de sodio al 5% y se agita durante 30 minutos. El sólido producido se filtra por succión, se lava con agua y éter dietílico y se seca. Rendimiento: 13,2 g (86%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 330/32$.

e) 6-Benciloxi-8-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

La ejecución se lleva a cabo de modo análogo a un procedimiento descrito en la bibliografía (Org. Lett. 2002, 4, 4373-4376).

A 13,15 g (39,6 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-cloro-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 25,5 mg (0,04 mmol) de $Cp^*RhCl[(S,S)-TsDPEN]$ (Cp^* = pentametilciclopentadienilo y TsDPEN = (1S,2S)-N-p-toluensulfonil-1,2-difenil-etilendiamina) en 40 mL de dimetilformamida se añaden gota a gota a -15°C 8 mL de una mezcla de ácido fórmico y trietilamina (relación molar = 5:2). Se deja agitar durante 5 horas a esta temperatura, luego se añaden 25 mg de catalizador y se agita durante la noche a -15°C. La mezcla de reacción se combina con agua helada y se filtra. El residuo del filtro se disuelve en diclorometano, se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol) y el producto se recristaliza en éter dietílico/éter diisopropílico. Rendimiento: 10,08 g (76%); valor $R_f = 0,28$ (diclorometano:metanol = 50:1 en gel de sílice).

f) 6-Benciloxi-8-(R)-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se disuelven 10,06 g (30,1 mmol) de 6-benciloxi-8-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona en 200 mL de dimetilformamida. La disolución se mezcla a 0°C con 40 mL de una lejía de sosa 2 molar y se agita a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se agita durante 15 minutos y luego se filtra. El sólido se lava con agua y se seca. Rendimiento: 8,60 g (96%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 298$.

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

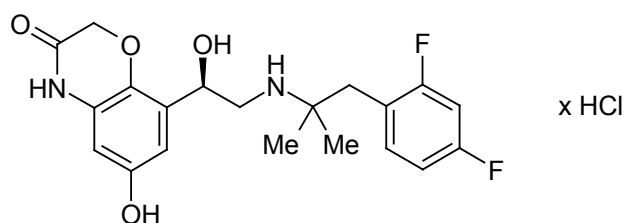
Se mezclan 5,25 g (17,7 mmol) de 6-benciloxi-8-(R)-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 6,30 g (35,1 mmol) de 2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina con 21 mL de isopropanol y se agita durante 30 minutos a 135°C bajo radiación de microondas en un recipiente de reacción cerrado. El disolvente se destila y se cromatografía el residuo (óxido de aluminio; gradiente de acetato de etilo/metanol). El producto obtenido de esta manera se sigue purificando por recristalización en una mezcla de éter dietílico/éter diisopropílico. Rendimiento: 5,33 g (63%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 477$.

h) Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Una suspensión de 5,33 g (11,2 mmol) de 6-benciloxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en 120 mL de metanol se mezcla con 0,8 g de paladio sobre carbón (al 10%), se calienta hasta 50°C y se hidrogena a 3 bar de presión de hidrógeno. Luego se filtra el catalizador por succión y se concentra el filtrado. Se disuelve el residuo en 20 mL de isopropanol y se añaden 2,5 mL de ácido clorhídrico 5 molar en isopropanol. El producto se precipita con 200 mL de éter dietílico, se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 4,50 g (95%, hidrocloruro); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$.

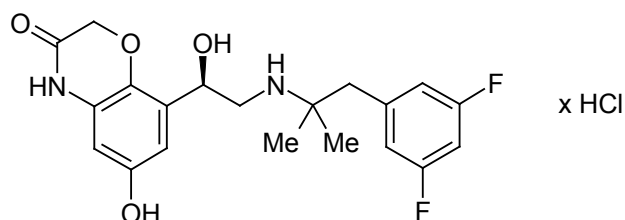
De forma análoga se obtienen por reacción del compuesto 6-benciloxi-8-(R)-oxiranil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Ejemplo 1, etapa f) con la correspondiente amina los siguientes compuestos de la fórmula 1.

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



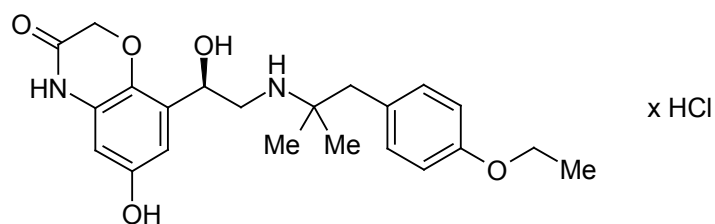
Espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 393$.

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



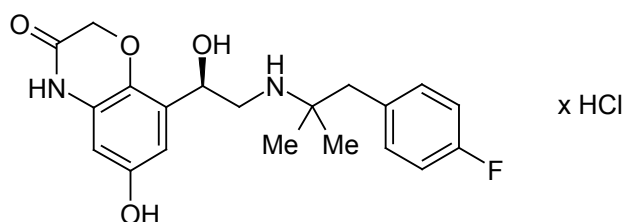
Espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 393$.

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



Espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 401$.

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



10 Espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 375$.

Siempre que los compuestos de la fórmula **1** de acuerdo con la forma de proceder de síntesis indicada precedentemente a modo de ejemplo no conduzcan eventualmente a modificaciones cristalinas unitarias, puede resultar conveniente recrystalizar las sales obtenidas de la fórmula **1** en disolventes apropiados. Más allá de ello, a partir de los ejemplos precedentemente mencionados se puede acceder a otras sales por aplicación de métodos en sí conocidos del estado de la técnica.

En la parte siguiente se ejecutan modos de proceder ilustrativos para la obtención de formas de administración unitarias y aplicables por inhalación de sales particularmente apropiadas de los compuestos de la fórmula **1**.

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

Se mezclan 250 mg (0,65 mmol) de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con tanto etanol que el sólido se disuelve por completo. Luego se añaden 75 mg (0,65 mmol) de ácido maleico y un elemento auxiliar de cristalización. La mezcla se enfría con hielo y el sólido producido se filtra y se lava con etanol y éter dietílico. En la sal están el ácido y la etanolamina en la relación 1:1. Rendimiento: 254 mg (78%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$; punto de fusión = 215°C.

El producto altamente cristalino se examinó más ampliamente con ayuda de difracción de polvo de rayos X. Para registrar el diagrama de polvo de rayos X se procedió de la siguiente manera.

El diagrama de polvo de rayos X se registró en el marco de la presente invención por medio de un Bruker D8 Advanced con un DEA (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_{α} , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otras cosas, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican los intervalos fijados de planos de rejilla en Å:
 $d = 21,68 \text{ \AA}$; $8,62 \text{ \AA}$; $5,92 \text{ \AA}$; $5,01 \text{ \AA}$; $4,59 \text{ \AA}$; $4,36 \text{ \AA}$; $3,64 \text{ \AA}$ y $3,52 \text{ \AA}$.

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

Se disuelven 250 mg (0,65 mmol) de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en un poco de etanol y se mezclan con 90 mg (0,65 mmol) de ácido salicílico. Después de añadir un elemento auxiliar de cristalización, se deja reposar la mezcla durante la noche, produciéndose un sólido. Se añade éter dietílico y se filtra al cabo de 30 minutos. El sólido blanco obtenido de esta manera se lava con éter dietílico y se seca. Rendimiento: 295 mg (87%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$; punto de fusión = 215°C.

El producto altamente cristalino se examinó más ampliamente con ayuda de difracción de polvo de rayos X. Para registrar el diagrama de polvo de rayos X se procedió de la siguiente manera.

El diagrama de polvo de rayos X se registró en el marco de la presente invención por medio de un Bruker D8 Advanced con un DEA (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_{α} , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otras cosas, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican los intervalos fijados de planos de rejilla en Å:

$d = 9,06 \text{ Å}; 8,36 \text{ Å}; 8,02 \text{ Å}; 6,84 \text{ Å}; 6,73 \text{ Å}; 4,48 \text{ Å}; 4,35 \text{ Å}$ y $4,27 \text{ Å}$.

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

Se mezclan 500 mg (1,2 mmol) de hidrocloreto de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con acetato de etilo y se agitan con disolución acuosa de carbonato de potasio, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se disuelve en un poco de etanol y se mezcla con 140 mg (1,2 mmol) de ácido succínico. Al cabo de 2 horas, el sólido producido se filtra por succión y se lava con etanol frío y éter dietílico. En la sal están la etanolamina y el ácido en la relación 1 a 0,5. Rendimiento: 468 mg (85%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$; punto de fusión = 115°C .

El producto altamente cristalino se examinó más ampliamente con ayuda de difracción de polvo de rayos X. Para registrar el diagrama de polvo de rayos X se procedió de la siguiente manera.

El diagrama de polvo de rayos X se registró en el marco de la presente invención por medio de un Bruker D8 Advanced con un DEA (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_{α} , $\lambda = 1,5418 \text{ Å}$, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otras cosas, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican los intervalos fijados de planos de rejilla en Å:

$d = 14,35 \text{ Å}; 8,49 \text{ Å}; 7,37 \text{ Å}; 7,25 \text{ Å}; 5,47 \text{ Å}; 4,78 \text{ Å}; 4,14 \text{ Å}$ y $3,59 \text{ Å}$.

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

Se mezclan 300 mg (0,71 mmol) de hidrocloreto de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con acetato de etilo y se agitan con disolución acuosa de carbonato de potasio. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se disuelve en etanol, añadiendo algunas gotas de agua. Se añaden 82 mg (0,71 mmol) de ácido fumárico y cristales de germen y se deja reposar la mezcla durante la noche. El sólido blanco se filtra por succión, se lava con éter dietílico y etanol y se seca. En la sal están la etanolamina y el ácido en la relación 1 a 0,5. Rendimiento: 208 mg (63%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$; punto de fusión = 130°C .

El producto altamente cristalino se examinó más ampliamente con ayuda de difracción de polvo de rayos X. Para registrar el diagrama de polvo de rayos X se procedió de la siguiente manera.

El diagrama de polvo de rayos X se registró en el marco de la presente invención por medio de un Bruker D8 Advanced con un DEA (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_{α} , $\lambda = 1,5418 \text{ Å}$, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otras cosas, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican los intervalos fijados de planos de rejilla en Å:

$d = 14,23 \text{ Å}; 5,44 \text{ Å}; 4,76 \text{ Å}; 4,57 \text{ Å}; 4,26 \text{ Å}; 4,12 \text{ Å}; 3,57 \text{ Å}$ y $3,48 \text{ Å}$.

Ejemplo 10: 6-Hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (base libre)

Análogamente a los ensayos precedentes, se mezclan 500 mg (1,2 mmol) de hidrocloreto de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona primero con acetato de etilo. La fase orgánica se agita con disolución acuosa de carbonato de potasio, se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente. La base libre obtenida de esta manera se disuelve en acetonitrilo, añadiendo algunas gotas de agua. El sólido producido se filtra por succión, se lava y se seca. Rendimiento: 168 mg (37%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$; punto de fusión = 128°C .

El producto altamente cristalino se examinó más ampliamente con ayuda de difracción de polvo de rayos X. Para registrar el diagrama de polvo de rayos X se procedió de la siguiente manera.

El diagrama de polvo de rayos X se registró en el marco de la presente invención por medio de un Bruker D8 Advanced con un DEA (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_{α} , $\lambda = 1,5418 \text{ Å}$, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otras cosas, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican los intervalos fijados de planos de rejilla en Å:

$d = 14,96 \text{ Å}; 9,63 \text{ Å}; 7,05 \text{ Å}; 5,57 \text{ Å}; 5,28 \text{ Å}; 5,05 \text{ Å}; 4,63 \text{ Å}$ y $3,73 \text{ Å}$.

Ejemplo 11: Hidrocloreto de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se disuelven 300 mg (0,71 mmol) de hidrocloreto de 6-hidroxi-8-((R)-1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona por calentamiento en 4 mL de isopropanol. La disolución se enfría hasta temperatura ambiente y luego se coloca durante 15 minutos en un baño de hielo. El sólido producido se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 180 mg (60%); espectroscopia de masa $[M+H]^+ = 387$; punto de fusión = 211°C.

El producto altamente cristalino se examinó más ampliamente con ayuda de difracción de polvo de rayos X. Para registrar el diagrama de polvo de rayos X se procedió de la siguiente manera.

El diagrama de polvo de rayos X se registró en el marco de la presente invención por medio de un Bruker D8 Advanced con un DEA (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_{α} , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otras cosas, los siguientes valores característicos d_{hkl} [$\text{\AA}$], que indican los intervalos fijados de planos de rejilla en $\text{\AA}$:

$d = 5,92 \text{ \AA}$; $5,81 \text{ \AA}$; $5,51 \text{ \AA}$; $5,10 \text{ \AA}$; $4,65 \text{ \AA}$; $4,50 \text{ \AA}$; $4,15 \text{ \AA}$ y $4,00 \text{ \AA}$.

Utilizando la forma de proceder representada en los Ejemplos 6 a 11 se pueden obtener, de forma análoga, los siguientes compuestos:

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

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

Ejemplo 14: Succinato de 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

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

Ejemplo 16: Maleinato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 17: Salicilato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 18: Succinato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 19: Fumarato de 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

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

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

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

Ejemplo 23: Fumarato de 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

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

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

Ejemplo 26: Succinato de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 27: Fumarato de 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

Ejemplo 28: 8-((R)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

(base libre);

Ejemplo 29: 8-((R)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (base libre);

Ejemplo 30: 8-((R)-2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (base libre) o también

Ejemplo 31: 8-((R)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (base libre).

Obtención de las formulaciones en polvo según la invención:

I) Aparatos

Para preparar los polvos para inhalación se pueden utilizar, por ejemplo, las siguientes máquinas y equipos:

Recipiente para mezcla o mezclador de polvos: Turbulamischer 2 L, tipo 2C; fabricante Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basilea

Tamiz manual: ancho de malla 0,315 mm

El llenado de las cápsulas vacías para inhalación por medio del polvo para inhalación con contenido de principio activo se puede realizar de forma manual o mecánica. Se pueden emplear los equipos que figuran a continuación.

Máquina encapsuladora:

MG2, tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italia

Ejemplo 1:

Mezcla en polvo:

Para preparar la mezcla en polvo se emplean 97,0 g de coadyuvante (lactosa monohidrato malla 200 con un tamaño de partícula media variante según la carga de 25 - 50 µm) y 3,0 g de compuesto micronizado de la fórmula 1. En los 100 g de polvo para inhalación que se obtienen, la proporción de principio activo es de 3,0 %.

A través de un tamiz manual con un ancho de malla de 0,315 mm se dispone coadyuvante en un recipiente para mezcla apropiado. Luego se tamizan por capas, alternando, 3 g de compuesto micronizado de la fórmula 1 y 7 g de coadyuvante. La adición del coadyuvante y del principio activo se realiza en 7 ó 6 capas (premezcla I).

Los componentes tamizados se mezclan a continuación (mezcladura: 30 rpm / 30 min). A través del mismo tamiz manual con un ancho de malla de 0,315 mm se tamizan alternando 10 g de premezcla I y 90 g de coadyuvante por capas en un recipiente para mezcla apropiado. La adición del coadyuvante y de la premezcla I se realiza en 8 -10 capas (mezcla final). Los componentes tamizados se mezclan a continuación (mezcladura: 30 rpm / 30 min).

De acuerdo con o análogamente a las formas de proceder descritas en el Ejemplo 1, se pueden obtener los siguientes polvos para inhalación:

Ejemplo 2:

Principio activo = Ejemplo <u>6</u>	0,6 g
Lactosa monohidrato:	99,4 g
Total:	100,0 g

Ejemplo 3:

Principio activo = Ejemplo <u>6</u>	3,0 g
Lactosa monohidrato:	97,0 g
Total:	100,0 g

Ejemplo 4:

Principio activo = Ejemplo <u>9</u>	0,6 g
Lactosa monohidrato:	99,4 g
Total:	100,0 g

Ejemplo 5:

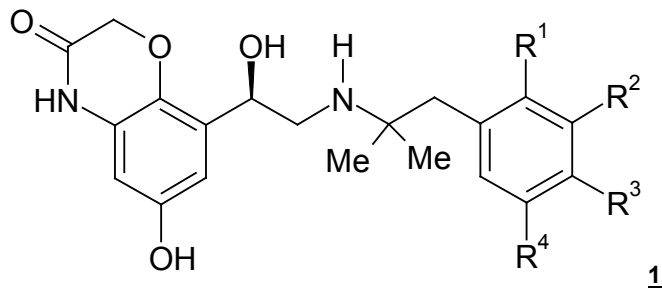
Principio activo = Ejemplo <u>10</u>	0,6 g
Lactosa monohidrato:	99,4 g

	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 6:</u>	
5	Principio activo = Ejemplo <u>11</u>	3,0 g
	Lactosa monohidrato:	97,0 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 7:</u>	
10	Principio activo = Ejemplo <u>13</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 8:</u>	
15	Principio activo = Ejemplo <u>11</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 9:</u>	
20	Principio activo = Ejemplo <u>10</u>	3,0 g
	Lactosa monohidrato:	97,0 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 10:</u>	
25	Principio activo = Ejemplo <u>13</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 11:</u>	
30	Principio activo = Ejemplo <u>14</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 12:</u>	
35	Principio activo = Ejemplo <u>14</u>	3,0 g
	Lactosa monohidrato:	97,0 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 13:</u>	
40	Principio activo = Ejemplo <u>15</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 14:</u>	
45	Principio activo = Ejemplo <u>8</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 15:</u>	
50	Principio activo = Ejemplo <u>8</u>	3,0 g
	Lactosa monohidrato:	97,0 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 16:</u>	
55	Principio activo = Ejemplo <u>7</u>	0,6 g
	Lactosa monohidrato:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 17:</u>	
60	Principio activo = Ejemplo <u>6</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
	<u>Ejemplo 18:</u>	
65	Principio activo = Ejemplo <u>6</u>	3,0 g
	Manitol:	97,0 g
	Total:	100,0 g

<u>Ejemplo 19:</u>		
5	Principio activo = Ejemplo <u>9</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 20:</u>		
10	Principio activo = Ejemplo <u>10</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 21:</u>		
15	Principio activo = Ejemplo <u>11</u>	3,0 g
	Manitol:	97,0 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 22:</u>		
20	Principio activo = Ejemplo <u>13</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 23:</u>		
25	Principio activo = Ejemplo <u>11</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 24:</u>		
30	Principio activo = Ejemplo <u>10</u>	3,0 g
	Manitol:	97,0 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 25:</u>		
35	Principio activo = Ejemplo <u>13</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 26:</u>		
40	Principio activo = Ejemplo <u>14</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 27:</u>		
45	Principio activo = Ejemplo <u>14</u>	3,0 g
	Manitol:	97,0 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 28:</u>		
50	Principio activo = Ejemplo <u>15</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 29:</u>		
55	Principio activo = Ejemplo <u>8</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 30:</u>		
60	Principio activo = Ejemplo <u>8</u>	3,0 g
	Manitol:	97,0 g
	Total:	100,0 g
<u>Ejemplo 31:</u>		
65	Principio activo = Ejemplo <u>7</u>	0,6 g
	Manitol:	99,4 g
	Total:	100,0 g

REIVINDICACIONES

1.- Polvos para inhalación, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**



en la que significan

R¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

R² hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

R³ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno, OH, -O-alquilen C₁-C₄-COOH u -O-alquilen C₁-C₄-COO-alquilo C₁-C₄;

R⁴ hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno,

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos, caracterizados porque los compuestos de la fórmula general **1** presentan los parámetros tamaño de partícula característico X₅₀ de 0,1 μm a 10 μm y Q_(5,8) mayor que 60%.

2.- Polvos para inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**, en la que significan

R¹ hidrógeno o halógeno;

R² hidrógeno o halógeno;

R³ hidrógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

R⁴ hidrógeno o halógeno;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

3.- Polvos para inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**, en la que significan

R¹ hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

R² hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

R³ hidrógeno, metoxi, etoxi, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno, metoxi, etoxi o flúor;

R⁴ hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

4.- Polvos para inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**, en la que significan

R¹ hidrógeno o flúor;

R² hidrógeno;

R³ metoxi, etoxi o flúor;

R⁴ hidrógeno;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

5.- Polvos para inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1**, en la que significan

R¹ hidrógeno;

R² hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

R³ hidrógeno;

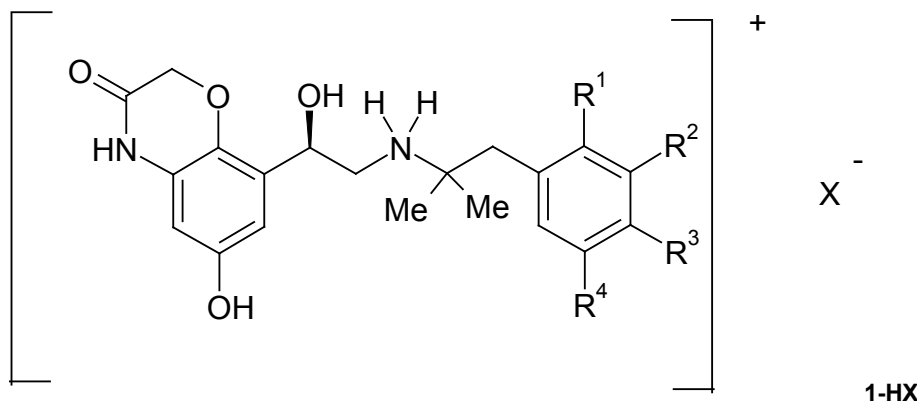
R⁴ hidrógeno, flúor o cloro, con preferencia hidrógeno o flúor;

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, hidratos o solvatos, eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

6.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** en forma de sus bases libres.

7.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** en forma de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables.

8.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 ó 7, que contienen uno o varios compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** en forma de sus sales por adición de ácidos de la fórmula general **1-HX**,



en la que significan

X⁻ un anión de carga negativa simple, con preferencia un anión de carga negativa simple seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleinato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoroacetato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato,

y los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, eventualmente en forma de sus tautómeros, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos, así como eventualmente en mezcla con uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

9.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque contienen únicamente uno o varios compuestos de la fórmula general **1**.

10.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque, además de uno o varios compuestos de la fórmula general **1**, al menos contienen un coadyuvante fisiológicamente tolerable.

11.- Polvos para inhalación de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizados porque el coadyuvante fisiológicamente tolerable está seleccionado del grupo compuesto por monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, poliláctido/poliglicólido, polialcoholes, aminoácidos, quitosano, sales alcalinas y alcalinotérreas del ácido esteárico, sales y mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

12.- Polvos para inhalación de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizados porque el coadyuvante fisiológicamente tolerable está seleccionado del grupo compuesto por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, maltodextrina, almidón, celulosa, resómero, sorbita, manita, xilita, hidrocloreto de arginina, estearato de Mg, cloruro de sodio, carbonato de calcio y mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

13.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque la relación de compuesto de la fórmula **1** a coadyuvante fisiológicamente tolerable se sitúa en el intervalo de 5:100 a 1:100000, con preferencia de 3:1000 a 1:10000.

14.- Polvos para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque el coadyuvante fisiológicamente tolerable presenta un tamaño de partícula medio de aproximadamente 17 -120 µm, con preferencia de aproximadamente 17 - 90 µm.

15.- Uso de un polvo para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

16.- Formulación farmacéutica, caracterizada por un contenido en un polvo para inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14.