

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 118**

51 Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2005 E 05737938 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1789405**

54 Título: **Nuevos beta-agonistas enantioméricamente puros, procedimiento para su preparación y su utilización como medicamento**

30 Prioridad:

14.05.2004 DE 102004024454

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

25.11.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Str. 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**KONETZKI, INGO;
LUSTENBERGER, PHILIPP y
SIEGER, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 118 T3

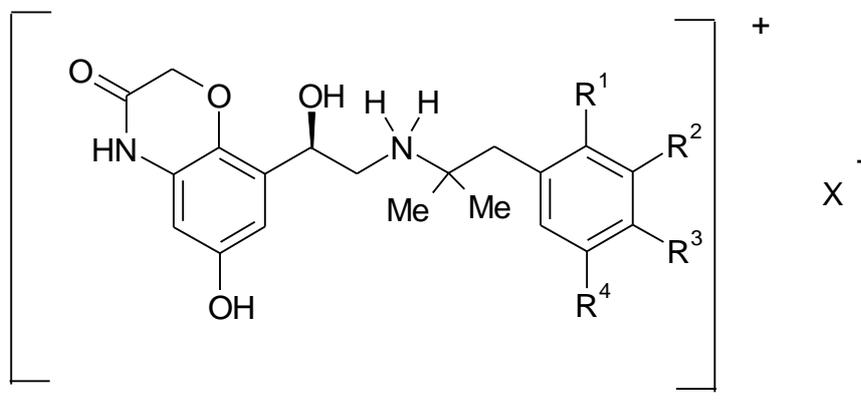
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 beta-agonistas enantioméricamente puros, procedimiento para su preparación y su utilización como medicamento

5

La presente invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general 1



1

10 en donde los compuestos se presentan en una pureza en cuanto a los enantiómeros de al menos 85%ee y X⁻ significa cloruro, a un procedimiento para su preparación y a su uso como medicamentos, especialmente 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 poner a disposición medicamentos con un poder de acción más prolongado. De esta manera, por lo general se puede garantizar que, para lograr el efecto terapéutico, esté dada la concentración necesaria del principio activo en el organismo durante un período de tiempo prolongado, sin tener que realizar una administración repetida del medicamento, demasiado frecuente. Por lo demás, la administración de un principio activo a intervalos más prolongados contribuye en alto grado al bienestar del paciente.

25 Se desea en especial la puesta a disposición de un medicamento que se pueda emplear convenientemente desde un punto de vista terapéutico en una única aplicación al día (dosis única). Una administración que se realiza una vez al día tiene la ventaja de que el paciente se puede acostumbrar de forma relativamente rápida a la ingesta regular del medicamento en momentos determinados del día.

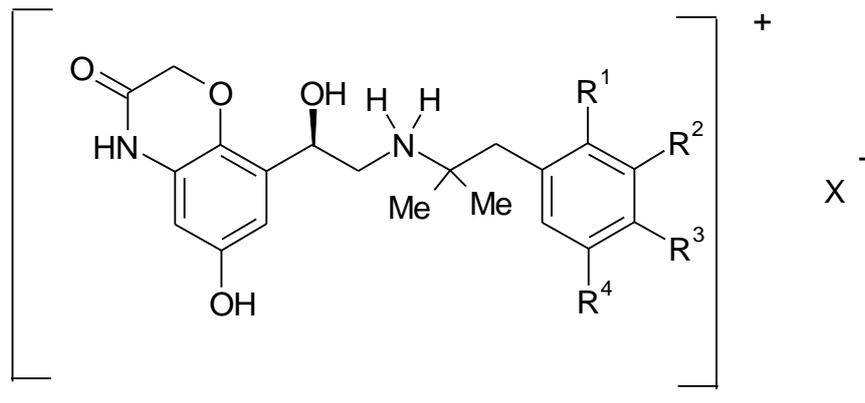
30 Es misión de la presente invención poner a disposición betamiméticos que, por un lado, desarrollen una utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y, además, se caractericen por una duración más larga del efecto y, por tanto, puedan encontrar utilización para la preparación de medicamentos con una eficacia más larga. Es especialmente objetivo de la presente invención poner a disposición betamiméticos que, en virtud de su larga eficacia, se puedan emplear para la preparación de un medicamento que se pueda administrar una vez al día para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Además de las misiones anteriormente mencionadas, un objetivo adicional de la presente invención es poner a disposición los betamiméticos que no sólo se caractericen por ser extraordinariamente potentes, sino también por un alto grado de selectividad frente al β₂-adrenoceptor. Además de esto, es objetivo de la presente invención poner a disposición betamiméticos que, en virtud de sus propiedades fisico-químicas, sean aprovechables de manera especial para la preparación de formulaciones medicamentosas particularmente adecuadas para su administración inhalativa. Especialmente, es objetivo de la presente invención poner a disposición betamiméticos que junto a las propiedades anteriormente citadas presenten una disposición particular para la preparación de polvos para inhalación y aerosoles de suspensiones.

Descripción detallada de la invención

Se encontró de manera sorprendente que las misiones anteriormente mencionadas se alcanzan mediante los compuestos de la fórmula general 1.

50

La presente invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general 1



en donde los compuestos se presentan en una pureza en cuanto a los enantiómeros de al menos 85%ee y X⁻ significa cloruro, eventualmente en forma de un tautómero, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos.

5 Particularmente preferidos son, además, los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** en forma cristalina, eventualmente en forma de sus tautómeros cristalinos, hidratos cristalinos o solvatos cristalinos. En este caso, se prefieren en especial los compuestos cristalinos, enantioméricamente puros de la fórmula **1**, 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.

10 Bajo la expresión una única modificación cristalina se entienden en esta caso compuestos cristalinos de la fórmula **1**, que no representan una mezcla de modificaciones polimórfas cristalinas eventualmente existentes.

15 Los compuestos de la fórmula **1** conformes a la invención se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Deben destacarse según la invención aquellas posibilidades de administración para las cuales se pueden aplicar preferentemente los compuestos de la fórmula **1** según la invención en virtud de su eficacia farmacéutica como betamimético.

20 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula **1** anteriormente mencionados como medicamentos. La presente invención se refiere, además, al uso de los compuestos de la fórmula **1** anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

25 La presente invención se refiere preferentemente al uso de los compuestos de fórmula **1** anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, que se seleccionan del grupo formado por enfermedades pulmonares obstructivas de diferentes génesis, enfisemas pulmonares de diferentes génesis, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diferentes génesis, broncoectasias, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) y todas las formas de edema pulmonar.

30 Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas, que se seleccionan del grupo formado por EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma bronquial, asma pediátrico, asma agudo, ataque de asma agudo y bronquitis crónica, prefiriéndose especialmente según la invención el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma bronquial.

35 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfisemas pulmonares que tienen su origen en la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en una carencia de inhibidor de la α 1-proteinasa.

40 Además, se prefiere el uso de compuestos de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares restrictivas, que se seleccionan del grupo formado por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas producidas por noxas laborales, como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares, como por ejemplo linfangitis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

45 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, que se seleccionan del grupo formado por neumonías infecciosas condicionadas, como por ejemplo debidas a una infección con virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis debida a diferentes génesis, tal como por ejemplo aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, fibrosis o neumonitis inducida por radiación, colagenosis, tal como por ejemplo lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis, tal como por ejemplo enfermedad de Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

50

Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística o, respectivamente mucoviscidosis.

5 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bronquitis, tales como por ejemplo bronquitis debida a una infección bacteriana o vírica, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

10 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de broncoectasis.

Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto).

15 Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo edemas pulmonares tóxicos después de la aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y sustancias extrañas.

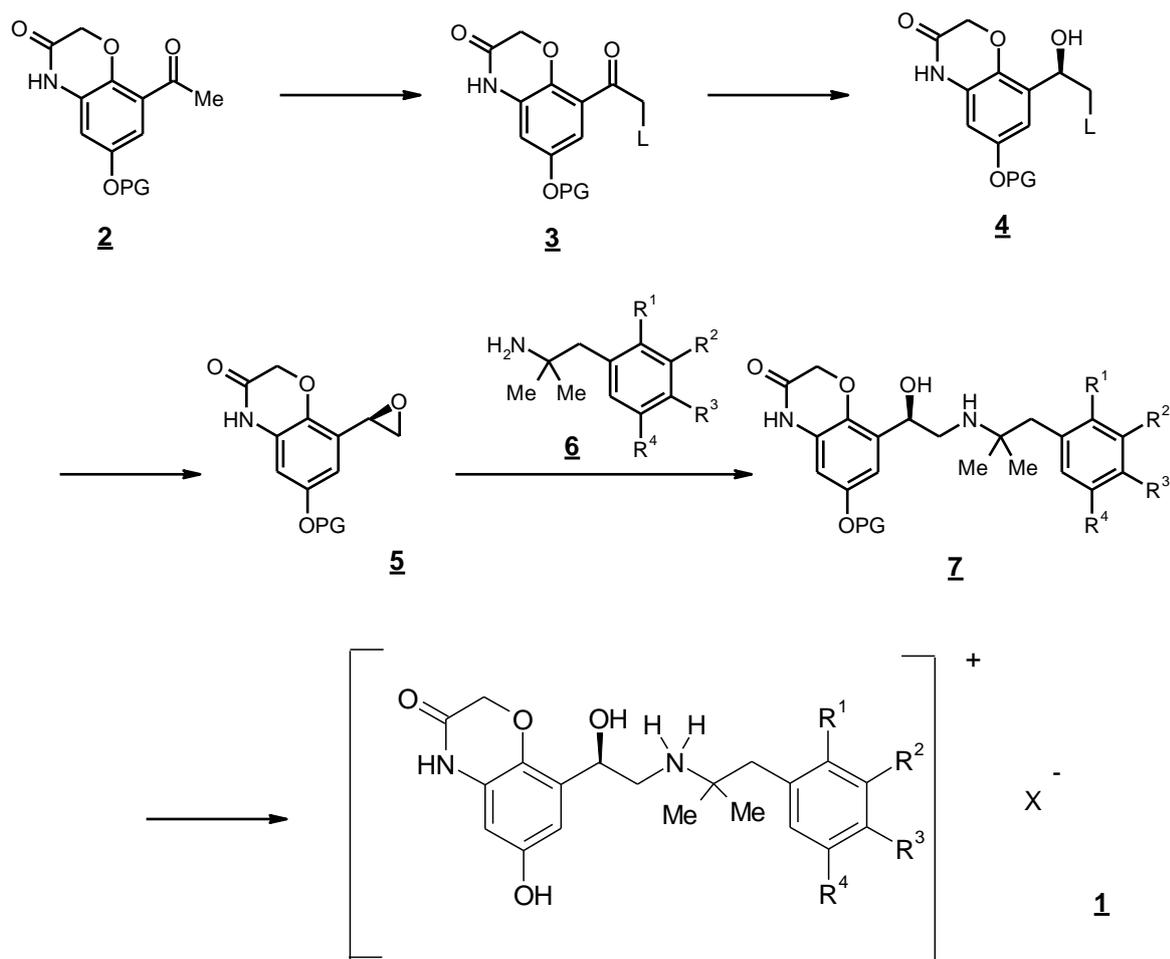
20 De manera especialmente preferida, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC. Además, es de especial importancia el uso, anteriormente mencionado, de compuestos de fórmula **1** para la preparación de un medicamento para el tratamiento una vez al día de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y obstructivas, de manera especialmente preferida para el tratamiento una vez al día de asma o EPOC.

25 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, caracterizado porque se administran uno o varios de los compuestos de la fórmula **1** anteriormente mencionados en cantidades terapéuticamente eficaces. La presente invención se refiere preferentemente a un procedimiento para el tratamiento de asma o EPOC, caracterizado porque una vez al día se administran uno o varios de los compuestos de la fórmula **1** anteriormente mencionados en cantidades terapéuticamente eficaces.

30 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. Como ejemplos se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo también se utilizan eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. En la medida en que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. De esta manera, por ejemplo, propilo comprende n-propilo e iso-propilo,
35 butilo comprende iso-butilo, sec-butilo y terc.-butilo, etc.

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

40 La preparación de los compuestos conformes a la invención puede tener lugar conforme al método operativo representado en el esquema 1.



Esquema 1:

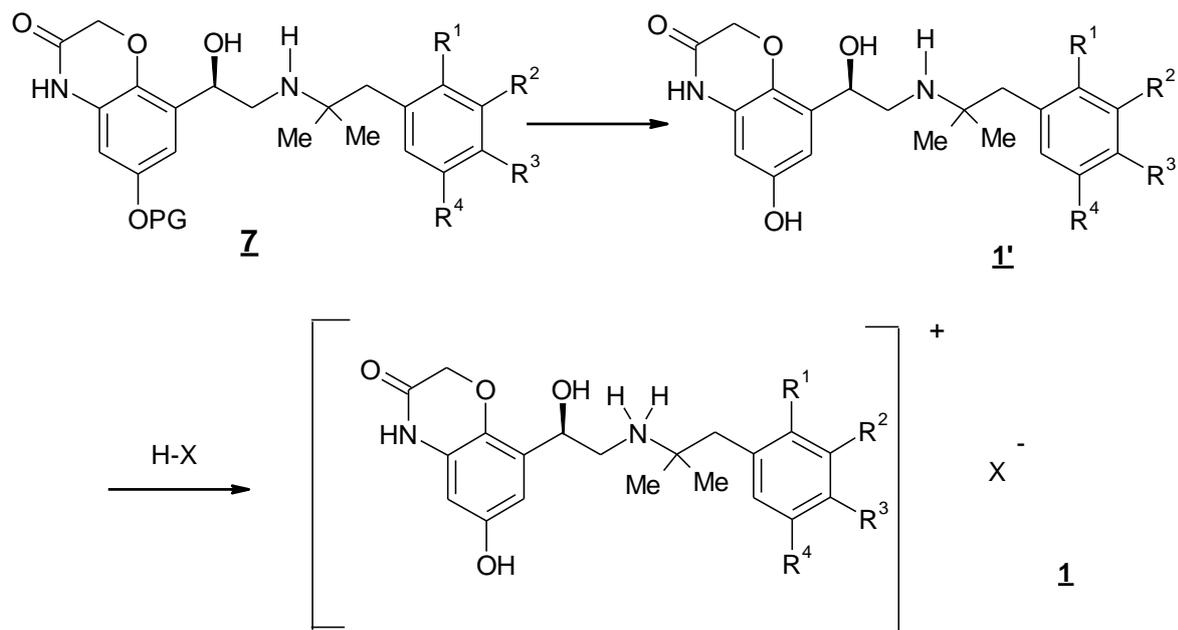
En los compuestos de las fórmulas **2** a **5** y **7** mencionados en el Esquema 1, el grupo OPG representa una función hidroxilo protegida con un grupo protector (PG). Para seleccionar grupos protectores apropiados para el grupo hidroxilo se hace referencia en este caso al estado de la técnica, tal 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, 3ª Edición, 1999. Con preferencia, OPG representa un grupo que se ha 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 representa un grupo lábil que se ha seleccionado del grupo compuesto por cloro, bromo, yodo, metansulfonato, trifluorometansulfonato y p-toluensulfonato, con preferencia cloro o bromo, con preferencia especial cloro.

Partiendo de 8-acetil-6-benciloxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**2**), se obtienen los compuestos de la fórmula **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 **4**, el cual reacciona después en condiciones apropiadas para formar el oxirano quiral de la fórmula **5**. Procedimientos para llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de oxiranos son conocidos en el estado actual de la técnica (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 las sales de la fórmula **1**.

Los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula **1** se pueden obtener eventualmente también conforme al modo de proceder representado en el esquema 2.



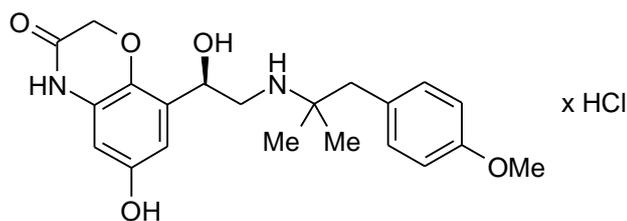
Esquema 2:

5 El compuesto de la fórmula **7** que se puede obtener conforme al esquema 1 se puede transformar después, eventualmente primero en las bases libres de la fórmula **1'**. La base libre de la fórmula **1'** por reacción con un ácido adecuado H-X se transforma en los compuestos de la fórmula **1**, los cuales se pueden obtener en forma cristalina por precipitación en un disolvente adecuado, por ejemplo en un alcohol, preferentemente en un alcohol seleccionado de isopropanol, etanol o metanol, eventualmente mezclas de ellos tales como, por ejemplo, mezclas de

10 Las reacciones llevadas a cabo se ilustran como ejemplos en la siguiente parte experimental de esta solicitud de patente. En este caso, los ejemplos de síntesis descritos seguidamente sirven para una mayor ilustración de nuevos compuestos conformes a la invención. Sin embargo, sólo se deben entender como formas de proceder ejemplares para una mayor explicación de la invención, sin limitar los mismos el objeto descrito a continuación a modo de

15 ejemplo.

Ejemplo 1: 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



20

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

A una solución 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. A continuación se agita la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente, se vierte en agua helada y se filtra. El producto se recrystaliza en isopropanol, se filtra por succión y se lava con isopropanol y éter diisopropílico. Rendimiento: 69,6 g (72%); espectroscopía de masas $[M+H]^+ = 288$.

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. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. 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. A continuación 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 que se produce 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%); espectroscopía 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 dicloroyodato 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 la temperatura ambiente se mezcla con solución 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%); espectroscopía de masas $[M+H]^+ = 330/32$.

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-difeniletildiamina) 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 recrystaliza 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 solución 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%); espectroscopía de masas $[M+H]^+ = 298$.

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 recrystalización en una mezcla de éter dietílico/éter diisopropílico. Rendimiento: 5,33 g (63%); espectroscopía de masas $[M+H]^+ = 477$.

h) 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

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. A continuación 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%, hidroclicloruro); espectroscopía de masas [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**.

Siempre que los compuestos de la fórmula **1** conforme al modo de proceder sintético indicado anteriormente a modo de ejemplo no conduzcan eventualmente a modificaciones cristalinas unitarias, puede ser útil cristalizar las sales de la fórmula **1** obtenidas, en disolventes adecuados. 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.

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

Se mezclan primero 500 mg (1,2 mmol) de hidroclicloruro 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. La fase orgánica se agita con solución 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%); espectroscopía de masas [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 OED (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_α, λ = 1,5418 Å, 30 kV, 40 mA).

Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otros, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican las determinadas distancias de los planos de la red en Å:
d = 14,96 Å; 9,63 Å; 7,05 Å; 5,57 Å; 5,28 Å; 5,05 Å; 4,63 Å y 3,73 Å.

Ejemplo 3: Hidroclicloruro 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 se disuelven 300 mg (0,71 mmol) de hidroclicloruro 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 4 mL de isopropanol. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se coloca durante 15 minutos en un baño de hielo. El sólido precipitado se filtra por succión y se seca. Rendimiento: 180 mg (60%); espectroscopía de masas [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 OED (= detector sensible al lugar) (radiación de CuK_α, λ = 1,5418 Å, 30 kV, 40 mA).

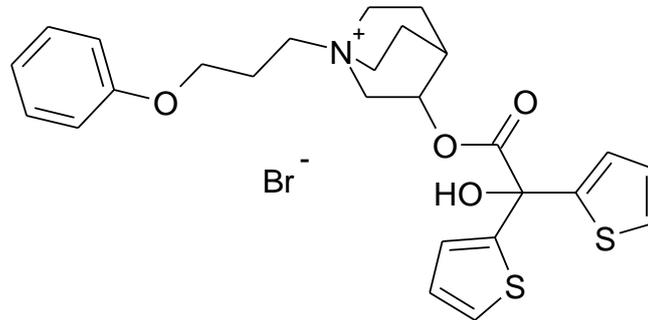
Para el compuesto altamente cristalino se determinaron, entre otros, los siguientes valores característicos d_{hkl} [Å], que indican las determinadas distancias de los planos de la red en Å:
d = 5,92 Å; 5,81 Å; 5,51 Å; 5,10 Å; 4,65 Å; 4,50 Å; 4,15 Å y 4,00 Å.

Los compuestos de la fórmula **1** se pueden aplicar solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula **1** conformes a la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula **1** también se pueden emplear en combinación con otros principios farmacológicamente activos.

Preferentemente, la presente invención se refiere, además, a combinaciones de medicamentos, las cuales junto con uno o varios compuestos, preferentemente un compuesto de la fórmula **1**, contienen como un principio activo más uno o varios compuestos que se eligen del tipo de los anticolinérgicos, inhibidores de PDEIV, esteroides, antagonistas de LTD4 e inhibidores de EGFR.

En este caso, entran preferentemente en consideración los anticolinérgicos, siendo de particular interés los compuestos elegidos a partir de bromuros y cloruros de los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glicopirronio y tropio. Particularmente significativo es el bromuro de tiotropio, preferentemente en forma del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, el cual se conoce a partir del documento WO 02/30928. Si se utiliza el bromuro de tiotropio en las combinaciones medicamentosas conforme a la invención en forma anhidra, entonces se emplea preferentemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro que se conoce del documento WO 03/000265.

En una forma de ejecución igualmente preferida de la presente invención, como anticolinérgico se emplea el compuesto



5 eventualmente en forma de sus enantiómeros.

Además, como anticolinérgicos se emplean eventualmente los siguientes compuestos en combinación con los compuestos de la fórmula 1:

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- 10 - metobromuro del éster escopinico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- metobromuro del éster escopinico del ácido 2-flúor-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-flúor-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
- metobromuro del éster escopinico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico,
- 15 - metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster escopinico del ácido 4,4'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster escopinico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico;
- 20 - metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-flúor-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-flúor-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico;
- 25 - metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico;
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico;
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico;
- 30 - metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 4,4'-difluorobencílico.
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico;
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico;
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico;
- 35 - metobromuro del éster escopinico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico;
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico;
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico o
- metobromuro del éster escopinico del ácido 9-hidroxi-metil-xanten-9-carboxílico.

40 Si se emplean inhibidores PDE IV en combinación con uno o varios compuestos de la fórmula 1, éstos se seleccionan preferentemente del grupo constituido por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin--6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxifenil)ciclohexan-1-ol], acetato de (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-pirrolidin-2-ilideno], acetato de (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, Cl-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc.*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles. Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos

se entienden en este caso, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, con preferencia hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Si se emplean esteroides en combinación con uno o varios compuestos de la fórmula **1**, éstos se eligen preferentemente del grupo constituido por prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, éster (S)-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 β -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbottiónico y éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbottiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o sus hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales de metales alcalinos tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Si se emplean antagonistas de LTD4 en combinación con uno o varios compuestos de la fórmula **1**, éstos se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por montelukast, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoacético, ácido 1-(((1R)-3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metilciclopropanoacético, pranlukast, zafirlukast, ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507, (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Por sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se eligen, por ejemplo, sales del grupo constituido por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérricas, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Si se emplean inhibidores de EGFR en combinación con uno o varios compuestos de la fórmula **1**, éstos se eligen preferentemente del grupo compuesto por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[[tetrahydrofuran-2-il]metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahydropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonyl]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonyl]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)-carbonyl]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[[morfolin-4-il)carbonyl]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Por sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para cuya formación están eventualmente en condiciones los inhibidores de EGFR anteriormente citados, se eligen, por ejemplo, sales del grupo constituido por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e

hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

5 Formas de aplicación adecuadas para la administración de los compuestos de fórmula 1 son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, disoluciones, polvos, etc. La proporción del (los) compuesto(s) farmacéuticamente eficaz(es) debería estar, respectivamente, en el intervalo de 0,05 hasta 90% en peso, preferiblemente de 0,1 hasta 50% en peso de la composición total. Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcla de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo
10 agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

15 De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados habitualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De la misma manera, también la cubierta de la gragea puede estar compuesta por varias capas para lograr un efecto retardado, pudiendo utilizarse
20 los coadyuvantes anteriormente mencionados para los comprimidos.

Zumos de los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo, sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener
25 coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se preparan de manera habitual, por ejemplo con la adición de agentes isotónicos, conservantes
30 tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, eventualmente utilizando emulgentes y/o dispersantes, pudiéndose utilizar, por ejemplo, en el caso de la utilización de agua como diluyente, eventualmente, disolventes orgánicos como solubilizantes y/o disolventes auxiliares, y se rellenan en viales de inyección o ampollas o viales de infusión.

35 Las cápsulas que contienen los compuestos de la fórmula 1 conformes a la invención se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

40 Supositorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcla de los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, a modo de ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente ino-
45 cuos tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), excipientes tales como, por ejemplo, harinas minerales naturales (por ejemplo, caolines, alúminas, talco, greda), harinas minerales sintéticas (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y dextrosa), 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).

50 En el caso de la administración oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar conjuntamente agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para la formación de los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activo se pueden mezclar,
55 aparte de con los coadyuvantes antes mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

En el caso de la utilización particularmente preferida conforme a la invención de los compuestos de la fórmula 1 para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, se emplean con preferencia especial formas de administración o formulaciones farmacéuticas que se pueden aplicar por inhalación. Como formas de administración por inhalación
60 entran en consideración polvos para inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propulsores o soluciones para inhalación exentas de gases propulsores. En el marco de la presente invención, en la expresión soluciones para inhalación sin gas propulsor están comprendidos también concentrados o soluciones para inhalación estériles, listas para usar.

65 Los compuestos de la fórmula 1 que de forma particularmente preferida conforme al invento se obtienen para su aplicación en forma cristalina, se emplean preferentemente para la preparación de polvos para inhalación. Los

polvos para inhalación que se pueden emplear conforme a la invención pueden contener los compuestos cristalinos de la fórmula 1 ya sea solos o mezclados con adecuados coadyuvantes fisiológicamente inocuos.

5 Si los principios activos están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la síntesis de estos polvos para inhalación según la invención se pueden emplear los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. En especial se utilizan mono- o di-sacáridos, prefiriéndose la utilización de lactosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida, utilizándose de manera sumamente preferida la lactosa monohidrato como coadyuvante.

15 Los coadyuvantes presentan, en el marco de los polvos para inhalación conforme a la invención, un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , con preferencia entre 10 y 150 μm , con preferencia especial entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer conveniente mezclar con los coadyuvantes arriba mencionados fracciones más finas de coadyuvantes con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm . Los últimos coadyuvantes más finos mencionados también se seleccionan del grupo de coadyuvantes aplicables, arriba citado. Finalmente, para la preparación del polvo para inhalación conforme a la invención se añade a la mezcla de coadyuvantes principio activo micronizado, preferentemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 hasta 10 μm , de manera especialmente preferida de 1 hasta 5 μm . Del estado de la técnica se conocen procedimientos para la preparación de los polvos para inhalación conforme a la invención por trituración y micronización, así como por posterior mezcla de los componentes.

25 Los polvos para inhalación conforme a la invención se pueden aplicar por medio de inhaladores conocidos del estado de la técnica.

30 Los aerosoles para inhalación que contienen gases propulsores según la invención pueden contenerlos disueltos en el gas o en forma dispersa. A partir del estado de la técnica se conocen los gases propulsores que se pueden utilizar para la fabricación de aerosoles de inhalación. Los gases propulsores adecuados se seleccionan del grupo formado por hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden ser utilizados en ese caso solos o mezclados entre sí. Los gases propulsores especialmente preferidos son los derivados de alcano halogenados seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

35 Los aerosoles para inhalación que contienen gases propulsores también contienen otros componentes como codisolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes, así como agentes para ajustar el valor de pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

40 Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propulsor previamente mencionados se pueden aplicar por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDI = inhaladores de dosis medidas ("metered dose inhalers")).

45 La dosificación de los compuestos según la invención es, por naturaleza, fuertemente dependiente del tipo de administración y de la enfermedad a tratar. En el caso de la administración por inhalación, los compuestos de la fórmula destacan ya por una alta eficacia a dosis en el intervalo de μg . Los compuestos de la fórmula también se pueden utilizar de manera razonable por encima del intervalo de μg . Entonces, la dosificación también puede estar, por ejemplo, en el intervalo de miligramos.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas, caracterizadas por un contenido de un compuesto de la fórmula 1 como tal, de manera especialmente preferida las formulaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas que pueden administrarse por inhalación.

Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

55 Ejemplos de formulación farmacéutica

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	principio activo	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

El principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras 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 formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

5	B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		principio activo	80 mg
		lactosa	55 mg
10		almidón de maíz	190 mg
		celulosa microcristalina	35 mg
		polivinilpirrolidona	15 mg
		carboximetil-almidón de sodio	23 mg
15		estearato de magnesio	2 mg
			400 mg

El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado, el cual se seca y se tamiza. Para ello se agrega el carboximetil-almidón sódico y el estearato de magnesio, se mezcla y se comprime la mezcla para formar comprimidos de un tamaño apropiado.

25	C)	<u>Solución para ampollas</u>	
		principio activo	50 mg
		cloruro de sodio	50 mg
		Aqua pro inj.	5 ml

El principio activo se disuelve al propio pH o eventualmente a pH 5,5 a 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como agente de isotonicidad. La solución obtenida se filtra en condiciones apirógenas y el filtrado se envasa en condiciones asépticas en ampollas, las cuales se esterilizan a continuación y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

35	D)	<u>Aerosol de dosificación</u>	
		principio activo	0,005
		trioleato de sorbitano	0,1
		TG134a : TG227 2:1	hasta 100

La suspensión se envasa en un recipiente de aerosol usual con válvula dosificadora. Por cada disparo se liberan preferentemente 50 µl de suspensión. El principio activo se puede dosificar, si se desea, de forma más elevada (por ejemplo, 0,02% en peso).

45	E)	<u>Soluciones (en mg/100 ml)</u>	
		principio activo	333.3 mg
		cloruro de benzalconio	10,0 mg
		EDTA	50,0 mg
50		HCl (1n)	hasta pH 3,4

Esta solución puede prepararse de una forma habitual.

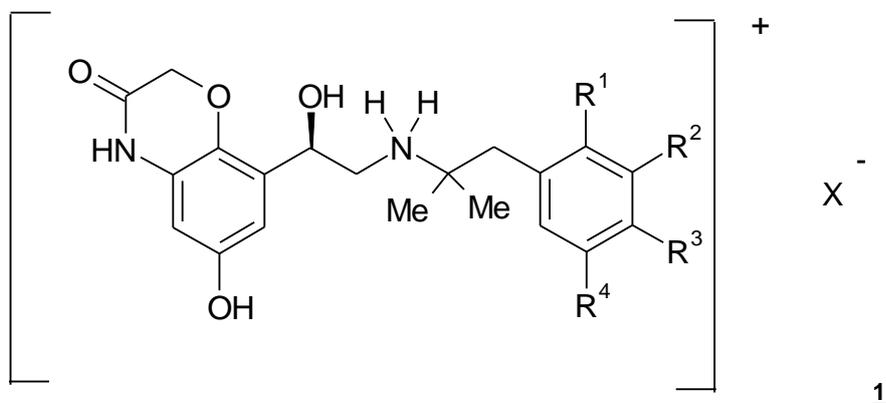
55	F)	<u>Polvo para inhalación</u>	
		principio activo	12 µg
		Lactosa monohidrato	hasta 25 mg

La preparación del polvo para inhalación se realiza de una forma habitual, por mezcladura de cada uno de los componentes.

60

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos enantioméricamente puros de la fórmula



5

en donde los compuestos se presentan en una pureza en cuanto a los enantiómeros de al menos 85%ee y X⁻ significa cloruro, eventualmente en forma de un tautómero, mezclas de los tautómeros, hidratos o solvatos.

10 2.- Compuestos enantioméricamente puros de la fórmula **1** según la reivindicación 1, caracterizados porque se presentan en forma cristalina, eventualmente en forma de sus tautómeros cristalinos, hidratos cristalinos o solvatos cristalinos.

15 3.- Compuestos enantioméricamente puros de la fórmula **1** según una de las reivindicaciones 1 ó 2, cuyos diagramas de polvo de rayos X registrados por medio de un Bruker D8 Advanced con un OED (= detector sensible al lugar) radiación de CuK_α, λ = 1,5418 Å, 30 kV, 40 mA presentan las siguientes distancias de los planos de la red en Å:
d = 5,92 Å; 5,81 Å; 5,51 Å; 5,10 Å; 4,65 Å; 4,50 Å; 4,15 Å y 4,00 Å.

20 4.- Compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 3, como medicamentos.

25 5.- Compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 3 como medicamentos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

6.- Uso de los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

30 7.- Formulación farmacéutica, caracterizada por un contenido de un compuesto de la fórmula **1** conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3.

35 8.- Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada por un contenido de un compuesto de fórmula **1** según una de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más compuestos que se eligen de las clases de los anticolinérgicos, inhibidores de PDEIV, esteroides, antagonistas de LTD4 e inhibidores de EGFR.

9.- Formulación farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por un contenido de uno o varios anticolinérgicos elegidos a partir de bromuros y cloruros de los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glicopirronio y tropio.

40 10.- Formulación farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por un contenido de bromuro de tiotropio.

11.- Formulación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada por un contenido de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio.