

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2008 (14.02.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/017638 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; c/o Boehringer Ingelheim, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/058051

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. August 2007 (03.08.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06118524.5 7. August 2006 (07.08.2006) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173, Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

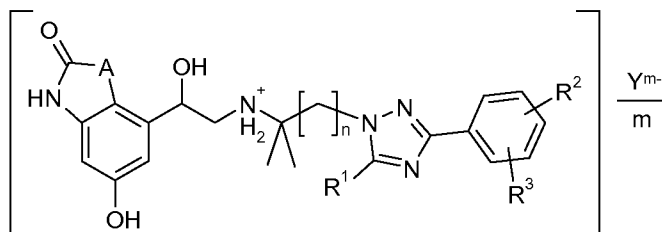
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KONETZKI, Ingo [DE/DE]; Muellerweg 9, 88447 Warthausen (DE). SIEGER, Peter [DE/DE]; Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach (DE). SANTAGOSTINO, Marco [IT/DE]; Obere Schuegelestr. 22, 88441 Mittelbiberach (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: SINGLE ENANTIOMER BETA-AGONISTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF AS MEDICATION

(54) Bezeichnung: ENANTIOMERENREINE BETAAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to single enantiomer compounds of formula (1), where the moieties n, A, R¹, R², R³, m, and Y can have the meanings stated in the claims and in the description, methods for the production thereof, and the use thereof as medication, in particular as medication to treat diseases of the respiratory tract.

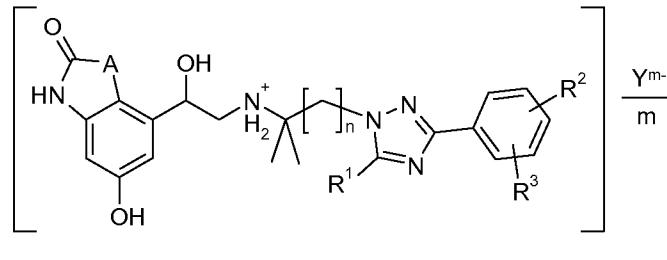
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft enantiomerenreine

Verbindungen der Formel (1), worin die Reste n, A, R¹, R², R³, m und Y die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung, sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

WO 2008/017638 A1

ENANTIOMERENREINE BETAAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1



worin die Reste n, A, R¹, R², R³, m und Y die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung, sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Betamimetika (β -adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt. Beispielsweise sei diesbezüglich auf die Offenbarung der US 4,460,581 verwiesen, die Betamimetika zur Therapie unterschiedlichster Erkrankungen vorschlägt.

Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, dass die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.

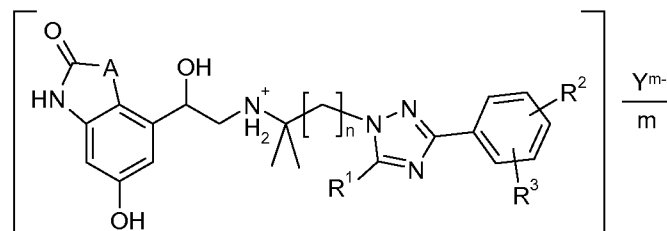
Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, dass der

Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die einerseits bei der Therapie von Atemwegserkrankungen einen therapeutischen Nutzen entfalten und darüber hinaus durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können. Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines zur Therapie von Atemwegserkrankungen einmal täglich applizierbaren Arzneimittels eingesetzt werden können. Neben den vorstehend genannten Aufgaben ist es ferner Ziel der vorliegenden Erfindung, solche Betamimetika bereitzustellen, die nicht nur außerordentlich potent, sondern ferner durch ein hohes Maß an Selektivität gegenüber dem β_2 -Adrenozeptor gekennzeichnet sind. Darüber hinaus ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer physicochemischen Eigenschaften in besonderer Art und Weise zur Herstellung von für die inhalative Applikation besonders geeigneten Arzneimittelformulierungen verwendbar sind. Insbesondere ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die neben den vorstehend genannten Eigenschaften eine besondere Eignung zur Herstellung von Inhalationspulvern und Suspensionsaerosolen aufweisen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden. Die vorliegende Erfindung betrifft enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1



1

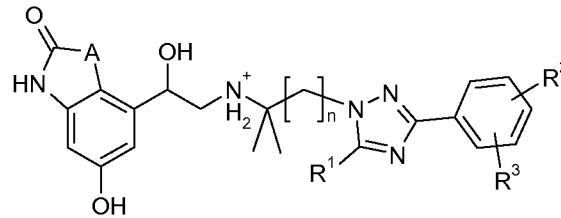
worin

- n 1, 2, 3 oder 4;
- A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, CR⁴R⁵, CR⁴R⁵-O, CR⁴R⁵-NR⁶, CH=CH oder CH₂-CH₂;
- R¹ C₁₋₆-Alkyl;
- 5 R² und R³ gleich oder verschieden H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, O-C₁₋₆-Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO₂, O-C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkyl-OH, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NHCO-C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂-C₁₋₆-Alkyl, S-C₁₋₆-Alkyl, SO-C₁₋₆-Alkyl, SO₂-C₁₋₆-Alkyl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁₋₆-Alkyl, SO₂N(C₁₋₆-Alkyl)₂, CONH₂,
 10 CONH-C₁₋₆-Alkyl, CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, CO-C₁₋₆-Alkyl, COOH oder COO-C₁₋₄-Alkyl, oder
- R² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O-CR⁴R⁵-O, O-CR⁴R⁵-NR⁶ oder CH=CH-CH=CH;
- R⁴ H oder C₁₋₆-Alkyl;
- 15 R⁵ H oder C₁₋₆-Alkyl;
- R⁶ H oder C₁₋₆-Alkyl;
- Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat,
 20 Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Propandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
- m 1 oder 2;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

25

Die Verbindungen der Formel 1 bestehen aus einem einfach positiv geladenen Molekül und einem einfach geladenen Anion Y^{m-} oder einem entsprechenden Anteil 1/m eines m-fach geladenen Anions Y^{m-}. So können z.B. zwei Moleküle der Formel

30

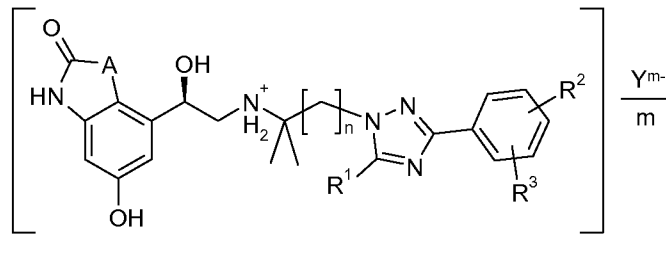


worin die Reste n , A , R^1 , R^2 und R^3 die oben genannten Bedeutungen haben können, im Kristallverband mit einem zweifach geladenen Anion Y^{m-} worin $m = 2$, wie z.B.

- 5 Ethandisulfonat oder Propandisulfonat vorliegen.

Bevorzugt sind wie oben beschrieben Verbindungen der Formel **1** in Form der enantiomerenreinen Verbindungen, wobei die *R*-Enantiomere der Verbindungen der

- 10 Formel **1** erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind. Die *R*-Enantiomere der Verbindungen der Formel **1** sind darstellbar durch die allgemeine Formel **R-1**



R-1

- 15 worin die Reste n , A , R^1 , R^2 , R^3 , m und Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben können. Die (*R*)- und (*S*)-Enantiomere können nach gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

- 20 Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin

n 1, 2 oder 3, bevorzugt 2;

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CR^4R^5-O , $CH=CH$ oder CH_2-CH_2 , bevorzugt CR^4R^5-O ;

R^1 C_{1-4} -Alkyl;

- R² und R³ gleich oder verschieden H, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₄-Haloalkyl, O-C₁₋₄-Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO₂, C₂₋₄-Alkyl-OH, O-C₁₋₄-Alkyl, COOH oder COO-C₁₋₄-Alkyl, oder
- R² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O-CR⁴R⁵-O, O-CR⁴R⁵-NR⁶ oder CH=CH-CH=CH;
- R⁴ H oder C₁₋₄-Alkyl;
- R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl;
- R⁶ H oder C₁₋₄-Alkyl;
- Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
- m 1 oder 2;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

- Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin
- A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CR⁴R⁵-O, CH=CH oder CH₂-CH₂, bevorzugt CR⁴R⁵-O mit
- R⁴ H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- R⁵ H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
- m 1 oder 2;
- bedeuten, und worin n, R¹, R², R³ und R⁶ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl bedeutet und worin n, A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m und Y jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der

5 Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin

- R² H, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂-CH₂Cl, CH₂-CHCl₂, CH₂-CCl₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂, CH₂-CF₃, CH₂-CH₂OH, Fluor, Chlor, Brom, OH, CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl;
- 10 R³ Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂-CH₂Cl, CH₂-CHCl₂, CH₂-CCl₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂, CH₂-CF₃, CH₂-CH₂OH, Fluor, Chlor, Brom, OH, CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl, oder
- 15 R² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O-CR⁴R⁵-O, O-CR⁴R⁵-NR⁶ oder CH=CH-CH=CH;
- 20 R⁴ H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- R⁵ H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- R⁶ H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
- 25 m 1 oder 2;
- 30 bedeuten, und worin n, A und R¹ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin

- R^2 H, Methyl, Ethyl, CF_3 , CH_2-CF_3 , Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH oder COO-Methyl;
- R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
 5 CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2-CH_2F , CH_2-CHF_2 , CH_2-CF_3 , CH_2-CH_2OH , Fluor, Chlor, OH, CN, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl oder COO-Butyl, oder
- R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $O-CH_2-O$, $O-CMe_2-O$ oder $CH=CH-CH=CH$;
- 10 Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
- 15 m 1 oder 2;
- bedeuten, bedeuten, und worin n, A und R^1 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

20

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin

- R^2 H, Methyl, Ethyl, CF_3 , Fluor, Chlor, OH oder Methoxy;
- R^3 Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, CF_3 , Fluor, Chlor, OH, CN, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl oder COO-Butyl, oder
- 25 R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $O-CH_2-O$ oder $CH=CH-CH=CH$;
- Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat,
 30 Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat und Ethandisulfonat;
- m 1 oder 2;

bedeuten, und worin n, A und R¹ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

5

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin

R² H, Methyl, Fluor, Chlor, OH oder Methoxy;

R³ Methyl, Ethyl, CF₃, Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl oder COO-Butyl, oder

10 R² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O-CH₂-O oder CH=CH-CH=CH, bevorzugt O-CH₂-O;

Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat und Oxalat;

15

m 1 oder 2;

bedeuten, und worin n, A und R¹ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

20

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin R² Wasserstoff bedeutet und worin n, A, R¹ und R³ jeweils eine der vor oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

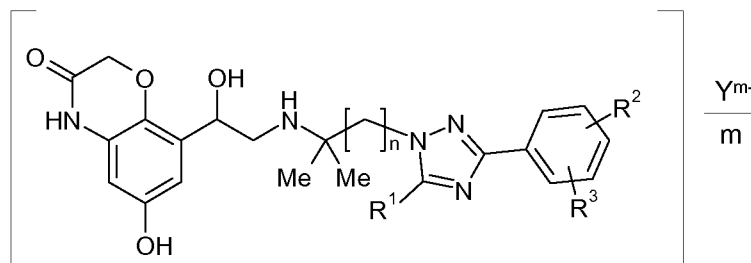
25

Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin n zwei bedeutet und worin A, R¹, R² und R³ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

30

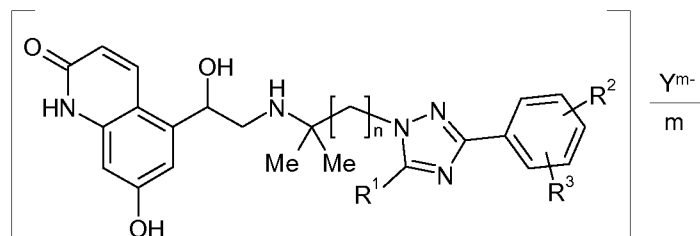
Bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin

- R^3 Methyl, Ethyl, CF_3 , Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl oder COO-Butyl, bevorzugt Methyl, CF_3 , Fluor, Chlor, OH, Methoxy, COOH oder COO-Methyl, besonders bevorzugt Methyl, CF_3 , Fluor, Chlor, Methoxy oder COOH;
- 5 Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Fumarat, Tartrat und Oxalat;
- m 1 oder 2;
- 10 bedeuten, und worin n, A, R^1 und R^2 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.
- 15 Von den Verbindungen der Formel 1, in denen A CH_2-O bedeutet, sind diejenigen Regioisomere bevorzugt, die durch die allgemeine Formel 1.1 gekennzeichnet sind.



1.1

- 20 Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1.1 worin n, R^1 , R^2 , R^3 , m und Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben können. Besonders bevorzugt sind dabei die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1.1.
- 25 Verbindungen der Formel 1, worin A $CH=CH$ bedeutet sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel 1.2.

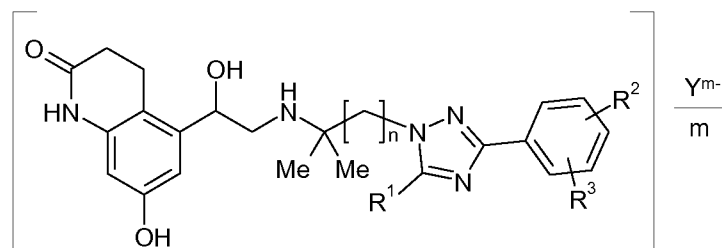


1.2

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel **1.2** worin n , R^1 , R^2 , R^3 , m und Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben
 5 können. Besonders bevorzugt sind dabei die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel **1.2**.

Verbindungen der Formel **1**, worin A $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ bedeutet, sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel **1.3**.

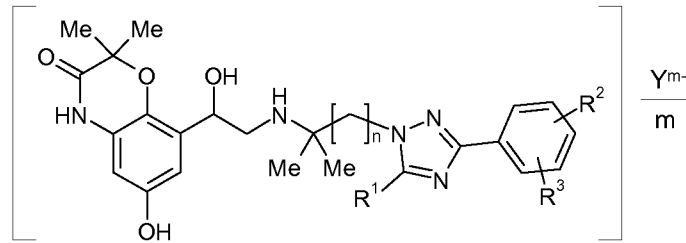
10



1.3

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel **1.3** worin n , R^1 , R^2 , R^3 , m und Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben
 15 können. Besonders bevorzugt sind dabei die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel **1.3**.

Von den Verbindungen der Formel **1**, in denen A $\text{CR}^4\text{R}^5\text{-O}$ und R^4 bzw. R^5 Methyl bedeuten, sind diejenigen Regioisomere bevorzugt, die durch die allgemeine Formel **1.4**
 20 gekennzeichnet sind.



1.4

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1.4 worin n, R¹, R², R³, m und Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben
 5 können. Besonders bevorzugt sind dabei die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1.4.

Bevorzugt sind folgende enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1,

- 10 **1.1:** 8-(2-{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.2:** 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.3:** 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 15 **1.4:** 8-(2-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.5:** 3-(1-{3-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäure * H(Y^{m-}/m);
- 20 **1.6:** 8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.7:** 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.8:** 6-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 25 **1.9:** 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.10:** 7-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-5-hydroxy-3H-benzooxazol-2-on * H(Y^{m-}/m) und

1.11: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m),

worin

- 5 Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,

- 10 m 1 oder 2

gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

- 15 Besonders bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**,

1.2: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

1.3: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

- 20 **1.6:** 8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

1.7: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

- 25 **1.9:** 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

worin

- Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,

- 30 m 1 oder 2

gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Besonders bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel **1**, worin die Reste R^1 , R^2 und R^3 die oben genannten Bedeutungen haben können und worin Y^{m-} Chlorid oder Bromid bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Besonders bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formeln **1.1 bis 1.11**, worin Y^{m-} Chlorid, Bromid, Malat (Salze der Apfelsäure), Maleat oder Lactat bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Besonders bevorzugt sind enantiomerenreine Verbindungen der Formel

1.2: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

1.3: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

1.6: 8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

1.7: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

1.9: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);

worin Y^{m-} Chlorid, Bromid, Malat, Maleat oder Lactat bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

Besonders bevorzugt sind ferner die obigen enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel **1** in kristalliner Form, gegebenenfalls in Form ihrer kristallinen Tautomere, kristallinen Hydrate oder kristallinen Solvate. Besonders bevorzugt sind hierbei die obigen enantiomerenreinen, kristallinen Verbindungen der allgemeinen Formel **1** gegebenenfalls in Form ihrer kristallinen Tautomere, kristallinen Hydrate oder kristallinen Solvate, die ferner dadurch gekennzeichnet sind, dass es sich um kristalline Verbindungen handelt, die lediglich in einer einzigen Kristallmodifikationen vorliegen.

Unter der Bezeichnung eine einzige Kristallmodifikation werden dabei kristalline Verbindungen der Formel 1 verstanden, die nicht ein Gemisch gegebenenfalls existierender Kristallmodifikationen darstellen.

5

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden und unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Bevorzugt sind Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *iso*-Pentyl, *neo*-Pentyl oder Hexyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

Unter dem Begriff "C₂₋₆-Alkenyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₂₋₄-Alkenyl" verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Bevorzugt sind Alkenylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethenyl oder Vinyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, oder Hexenyl. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propenyl, Butenyl, Pentenyl und Hexenyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propenyl 1-Propenyl und 2-Propenyl, Butenyl umfasst 1-, 2 und 3-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 1-Methyl-2-propenyl etc.

30

Unter dem Begriff "C₂₋₆-Alkynyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₂₋₄-Alkynyl" verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen.

Bevorzugt sind Alkinylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl oder Hexinyl. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propinyl, Butinyl, Pentinyl und Hexinyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propinyl
5 1-Propinyl und 2-Propinyl, Butinyl umfasst 1-, 2 und 3-Butinyl, 1-Methyl-1-propinyl, 1-Methyl-2-propinyl etc.

Unter dem Begriff " C_{5-6} -Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen verstanden.
10 Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

15 Unter dem Begriff " C_{1-6} -Haloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden, die mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind. Unter dem Begriff " C_{1-4} -Haloalkyl" werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, die mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert
20 sind. Bevorzugt sind Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Halogenatome sind Fluor, Chlor, besonders bevorzugt Fluor. Beispielsweise werden hierfür genannt: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 .

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.
25 Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

Die Bezeichnung enantiomerenrein beschreibt im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel **1**, die in einer Enantiomerenreinheit von wenigstens 85%ee, bevorzugt von wenigstens 90%ee, besonders bevorzugt von > 95%ee vorliegen. Die
30 Bezeichnung ee (enantiomeric excess) ist im Stand der Technik bekannt und beschreibt den optischen Reinheitsgrad chiraler Verbindungen.

INDIKATIONEN

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zeichnen sich durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind
5 erfindungsgemäß solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Betamimetikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend die vorstehend
10 genannten enantiomerenreinen Verbindungen der Formel 1 als Arzneimittel. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen. Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt die
15 Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyse unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom)
20 und alle Formen des Lungenödems.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obstruktive Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus COPD (chronisch obstruktive pulmonale
25 Erkrankung), Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall und chronische Bronchitis, wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma Bronchiale erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

30 Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen, die ihren Ursprung haben in COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung) oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restriktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und
5 Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie
10 beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, systemische
15 Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw.
20 Mukoviszidose.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische
25 Bronchitis.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

30 Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

- 5 Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel **1** zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der Formel **1** zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders
10 bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von Asthma oder COPD.

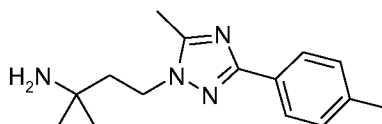
- Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel **1** in therapeutisch
15 wirksamen Mengen appliziert werden. Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt Verfahren zur Behandlung von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel **1** in therapeutisch wirksamen Mengen einmal täglich appliziert werden.

20

BEISPIELE

SYNTHESE DER ZWISCHENPRODUKTE

- 25 **Zwischenprodukt 1: 1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamin**



- a) 4-Methyl-benzoessäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid: 1.65 g (72 mmol) Natrium werden in 80
30 mL Ethanol gelöst. 8.89 g (72 mmol) Ethylacetimidat hydrochlorid in 160 mL Ethanol werden bei Raumtemperatur zugegeben und das ausfallende Natriumchlorid wird

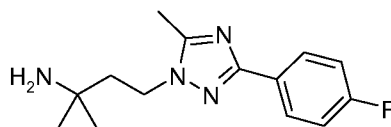
abfiltriert. Das Filtrat wird mit 6.00 g (40 mmol) 4-Methyl-benzoesäure hydrazid versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingengt und gekühlt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Ethanol und Diethylether gewaschen (5.7 g). Aus dem Filtrat werden nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel und
5 Umkristallisation aus Ethanol weitere 1.2 g Feststoff gewonnen. Ausbeute: 6.93 g (91%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 192$.

b) 5-Methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol: 7.58 g (40 mmol) 4-Methyl-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid werden unter Rühren für 30 Minuten auf 180°C erwärmt. Nach Abkühlung
10 wird der Feststoff in Chloroform gelöst. Der bei Kühlung ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute: 4.82 g (70%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 174$.

c) [1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propyl]-carbaminsäure tert-butyl ester: Zu einer Lösung von 4.87 g (28 mmol) 5-Methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol in 40 mL DMPU werden bei 0°C 1.35 g (34 mmol, 60%ig) Natriumhydrid gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine Stunde gerührt. 9.35 g (42 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.87 g (5 mmol) Tetrabutylammoniumiodid werden zugegeben und es wird über Nacht bei
20 Raumtemperatur und anschließend noch 2 Stunden bei 80°C gerührt. Man versetzt mit Wasser und Ethylacetat, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert diese mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Petrolether / Ethylacetat = 1:1). Öl.
25 Ausbeute: 2.97 g (30%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 359$.

d) 1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamin: Zu einer Lösung von 2.97 g (8.3 mmol) [1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propyl]-carbaminsäure-tert-butyl ester in 80 mL Dichlormethan werden insgesamt 11 mL
30 Trifluoressigsäure getropft und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Diethylether versetzt und gerührt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und gewaschen. Ausbeute: 2.11 g (68%, Trifluoressigsäure); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 259$.

Zwischenprodukt 2: 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin



5

a) 4-Fluor-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid: Hergestellt aus 7.2 g (58 mmol) Ethylacetimidat hydrochlorid und 5.00 g (32 mmol) 4-Fluor-benzoesäure hydrazid in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1a) beschriebenen Verfahren. Ausbeute: 5.78 g (91%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 196$.

10

b) 3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol: Die Darstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift für Zwischenprodukt 1b) aus 5.77 g (30 mmol) 4-Fluor-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid. Ausbeute: 4.11 g (78%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 178$.

15

c) {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure tert-butyl ester: 5.88 g (33 mmol) 3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol werden in 40 mL DMPU gelöst und in der für Zwischenprodukt 1c) ausgeführten Weise mit 11.04 g (50 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester, 1.59 g (40 mmol, 60%ig) Natriumhydrid und 2.21 g (6 mmol) Tetrabutylammoniumiodid umgesetzt.

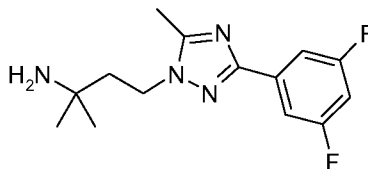
20

Ausbeute: 4.22 g (35%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 363$.

25

d) 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin: Erhalten aus der Umsetzung von 4.22 g (11.6 mmol) {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure-tert-butyl ester in 100 mL Dichlormethan und 15 mL Trifluoressigsäure. Ausbeute: 4.43 g (Trifluoressigsäure); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 263$.

Zwischenprodukt 3: 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin



a) 3,5-Difluor-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid: Aus 4.91 g (40 mmol) Ethylacetimidat hydrochlorid und 3.80 g (22 mmol) 3,5 Difluor-benzoesäure hydrazid in Analogie zur
 5 Vorschrift für Zwischenproduktl 1a) erhalten. Ausbeute: 4.49 g (95%);
 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 214$.

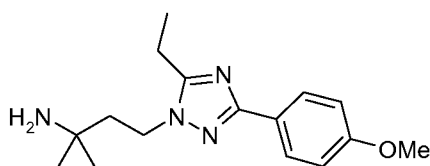
b) 3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol: Hergestellt aus 4.61 g (22 mmol) 3,5-Difluor-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid. Ausbeute: 3.81 g (91%);
 10 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 196$.

c) {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-
 carbaminsäure tert-butyl ester: 3.74 g (19 mmol) 3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-
 [1,2,4]triazol in 25 mL DMPU werden mit 0.92 g (23 mmol, 60%ig) Natriumhydrid, 6.37 g
 15 (29 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.27 g (3.5
 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in Analogie zu Zwischenprodukt 1c) umgesetzt.
 Ausbeute: 2.62 g (36%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 381$.

d) 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin: 2.62 g
 20 (6.9 mmol) {3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-
 carbaminsäure-tert-butyl ester in 65 mL Dichlormethan werden mit 9 mL Trifluoressig-
 säure in der für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen Weise umgesetzt. Ausbeute: 2.11 g
 (Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 281$.

25

Zwischenprodukt 4: 3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin



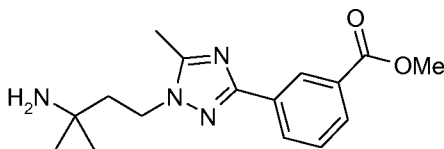
a) 4-Methoxy-benzoesäure-(1-imino-propyl)-hydrazid: Herstellung aus 4.90 g (45 mmol) Propioamidin Hydrochlorid und 5.00 g (30 mmol) 4-Methoxy-benzoesäurehydrazid in Analogie zur Vorschrift für Zwischenprodukt 1a). Nach dem Abdestillieren des Ethanol werden 10.0 g Rohprodukt erhalten, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden.

b) 5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol: 9.99 g (60%ig, ca. 28 mmol) 4-Methoxy-benzoesäure-(1-imino-propyl)-hydrazid werden für zwei Stunden auf 150°C erwärmt. Nach Abkühlung wird die Schmelze mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule (Petrolether/Ethylacetat = 3:7) gereinigt. Ausbeute: 4.56 g (75% über zwei Stufen); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 204$.

c) {3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl-carbaminsäure tert-butyl ester: 4.30 g (21.2 mmol) 5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol werden in 30 mL DMPU gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Schutzgasatmosphäre werden anschließend portionsweise 1.02 g (24 mmol, 60%ig) Natriumhydrid zugegeben und die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine Stunde gerührt. 6.10 g (27.5 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.41 g (3.8 mmol) Tetrabutylammoniumiodid werden zugesetzt. Man lässt über Nacht rühren und beendet dann die Reaktion durch Zugabe von Wasser und Ethylacetat. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule (Petrolether/Ethylacetat = 3:7) gereinigt. Ausbeute: 6.82 g (83%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 389$.

d) 3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin: Zu einer Lösung von 6.81 g (17.5 mmol) {3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl-carbaminsäure tert-butyl ester in 150 mL Dichlormethan werden insgesamt 20 mL Trifluoressigsäure getropft. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit Diethylether versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 7.86 g (Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 289$.

Zwischenprodukt 5: 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester



5

a) 3-[N'-Benzyloxycarbonyl-hydrazinocarbonyl]-benzoesäuremethylester: Zu einer Lösung von 9.04 g (54.4 mmol) Hydrazincarbonsäurebenzylester in 100 mL Diethylether, 100 mL Dichlormethan und 4.83 mL Pyridin werden unter Kühlung mit einem Eisbad 10.80 g (54.4 mmol) 3-Chlorcarbonyl-benzoesäuremethylester in 100 mL Diethylether getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 14.1 g (79%); Massenspektroskopie $[M-H]^+ = 327$.

b) 3-Hydrazinocarbonyl-benzoesäuremethylester: 14.6 g (44.5 mmol) 3-[N'-Benzyloxycarbonyl-hydrazinocarbonyl]-benzoesäuremethylester werden in 75 mL Methanol gelöst und in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: 7.98 g (92%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 195$.

c) 3-[N'-(1-Imino-ethyl)-hydrazinocarbonyl]-benzoesäuremethylester: Hergestellt in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-Hydrazinocarbonyl-benzoesäuremethylester und Ethylacetimidat hydrochlorid. Ausbeute: 8.60 g (90%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 236$.

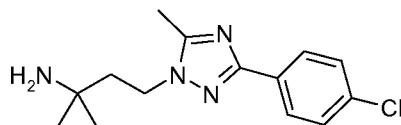
d) 3-(5-Methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester: 8.10 g (34.4 mmol) 3-[N'-(1-Imino-ethyl)-hydrazinocarbonyl]-benzoesäuremethylester werden für 30 Minuten auf 180°C erwärmt. Zu dem nach Abkühlung vorliegenden Feststoff werden 80 mL Chloroform gegeben. Die Suspension wird filtriert und das Produkt getrocknet. Ausbeute: 4.03 g (55%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 218$.

30

e) 3-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester: 6.00 g (27.6 mmol) 3-(5-Methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester und 9.19 g (41.4 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester werden in der für Zwischenprodukt 1c) beschriebenen
5 Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute: 5.96 g (54%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 403$.

f) 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester: Erhalten aus 3-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen
10 Verfahren. Ausbeute: 5.36 g (68%, Ditrifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 303$.

Zwischenprodukt 6: 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester
15



a) 4-Chlor-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid: Zu einer Lösung von 1.91 g (20 mmol) Acetamidin hydrochlorid in 30 mL Ethanol werden 1.09 g (20 mmol)
20 Natriummethylat in 20 mL Ethanol gegeben. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird mit 2.3 g (13.5 mmol) 4-Chlorbenzoesäure hydrazid versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit einem Eisbad gekühlt und dann filtriert. Der Niederschlag wird mit kalten Ethanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1.45 g (51%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 212/214$.

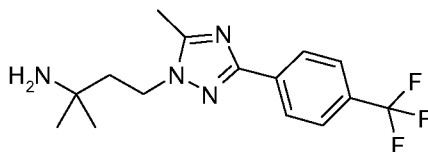
25

b) 3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol: 6.10 g (28.8 mmol) 4-Chlor-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid werden für 30 Minuten auf 180°C erwärmt. Nach Abkühlung werden aus dem Rückstand durch Umkristallisation in Chloroform 2.3 g Produkt erhalten. Einengen der Mutterlauge und anschließende Reinigung des Rückstands mittels
30 Chromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:6) liefern zusätzliche 1.22 g Produkt. Ausbeute: 3.51 g (63%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 194/196$.

c) {3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure tert-butyl ester: 3.48 g (18.0 mmol) 3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol und 5.98 g (27.0 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester werden in der für Zwischenprodukt 1c) beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute: 3.89 g (57%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 379/381$.

d) 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester: Erhalten aus {3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure-tert-butyl ester nach dem für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen Verfahren. Ausbeute: 3.65 g (Trifluoacetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 279/281$.

Zwischenprodukt 7: 1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamin



a) 4-Trifluormethyl-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid: 4.78 g (23.4 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzoesäure hydrazid und 5.21 g (42.1 mmol) Ethylacetimidat hydrochlorid werden in der für Zwischenprodukt 1a) beschriebenen Weise umgesetzt. Ausbeute: 6.02 g; Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 246$.

b) 5-Methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol: Hergestellt aus 6.02 g (24.6 mmol) 4-Trifluormethyl-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1b) beschriebenen Verfahren. Ausbeute: 4.76 g (85%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 228$.

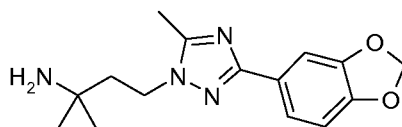
c) {1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester: Die Zielverbindung wird in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1c) beschriebenen Verfahren aus 4.90 g (21.6 mmol) 5-Methyl-3-(4-

trifluormethyl-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol und 7.17 g (32.4 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester erhalten. Ausbeute: 5.06 g (57%);
Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 413$.

- 5 d) 1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamin:
Herstellung nach dem für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen Verfahren aus {1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester. Ausbeute: 4.72 g (Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 313$.

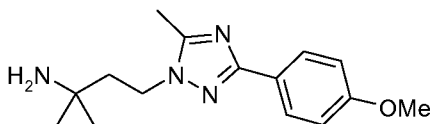
10

Zwischenprodukt 8: 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin



- 15 Die Herstellung erfolgt in Analogie zu den vorstehend beschriebenen Synthesen.
Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 289$.

20 **Zwischenprodukt 9: 3-[3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin**



- a) 4-Methoxy-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid: 4.6 g (0.20 mol) Natrium in 200 mL Ethanol werden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 25 g (0.20 mol)
25 Ethylacetimidat hydrochlorid in 200 mL Ethanol versetzt. Das ausfallende Natriumchlorid wird abgesaugt und zum Filtrat werden 33.2 g (0.20 mol) 4-Methoxybenzoesäurehydrazid gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann abgekühlt. Der ausfallende Niederschlag wird abgetrennt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 33.6 g (81%); Schmelzbereich = 179-181°C.

b) 3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol: 33.6 g (162 mmol) 4-Methoxy-benzoessäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid werden für 30 Minuten auf 180°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in 250 mL Chloroform gelöst und wiederholt mit wässriger Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden vereinigt, mit Chloroform gewaschen, filtriert und durch Zugabe von Eisessig auf einen sauren pH-Wert eingestellt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und durch Erwärmen in Chloroform gelöst. Das Lösungsmittel wird eingeengt und der Rückstand filtriert. Der Feststoff wird mit Chloroform und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 23.1 g (75%); Schmelzbereich = 169-171°C.

c) 3-[3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin: Die Zielverbindung wird aus der Umsetzung von 21.4 g (113 mmol) 3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol und 25 g (119 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-[1-phenyl-methyliden]-amin erhalten. Das Produkt wird in 100 mL Aceton gelöst und mit 8.5 mL 32%iger wässriger Salzsäure angesäuert und gekühlt. Das ausfallende Hydrochlorid wird abgesaugt und mit Aceton und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 20.3 g; Schmelzbereich = 190-194°C.

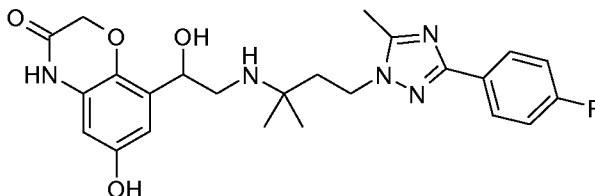
20

SYNTHESE DER SALZVORSTUFEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: 1 mmol 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1 mmol Amin werden 15 Minuten in 5 mL Tetrahydrofuran bei 60°C gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft unter Argonatmosphäre 1.5 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran zu. Es wird 15 min bei 0°C gerührt, mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt, eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann über Kieselgur filtriert, wobei man mit Dichlormethan eluiert. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand, falls notwendig, chromatographisch gereinigt. Der so erhaltene Benzylether wird in Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgetrennt und das Rohprodukt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2: 1 mmol 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1 mmol Amin werden in 5 mL Ethanol suspendiert und auf 70°C erwärmt. Die entstandene Lösung wird eine Stunde bei 70°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von 113 mg (3 mmol) Natriumborhydrid wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.7 mL gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Es wird über Aluminiumoxid (basisch) filtriert, wiederholt mit Dichlormethan/Methanol = 15:1 nachgewaschen, eingengt und chromatographiert (Kieselgel; Dichlormethan mit 0-10% Methanol:Ammoniak = 9:1). Der so erhaltene Benzylether wird in 10 mL Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle als Katalysator bei 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt.

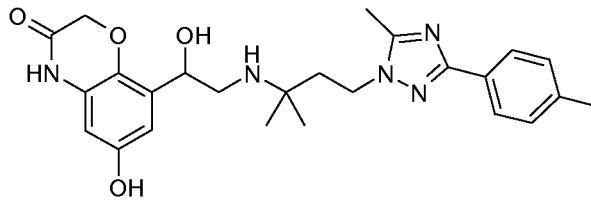
Salzvorstufe 1: 8-(2-{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethylpropylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



Erhalten aus der Umsetzung von 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethylpropylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Die abschließende Reinigung erfolgt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure). Ausbeute: 134 mg (29%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+$ = 470.

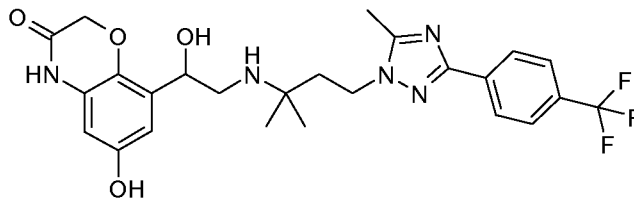
Salzvorstufe 2: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)]propylamino}-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

30



Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
 1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamin nach der allgemeinen
 5 Arbeitsvorschrift 1. Ausbeute: 283 mg (49%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+$
 = 466.

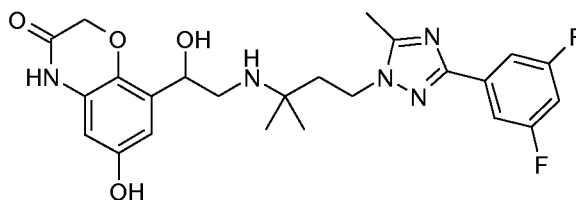
**Salzvorstufe 3: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-
 10 [1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-
 on**



15 Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
 1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamin in
 Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Ausbeute: 234 mg (37%, Trifluoracetat);
 Massenspektroskopie $[M+H]^+$ = 520.

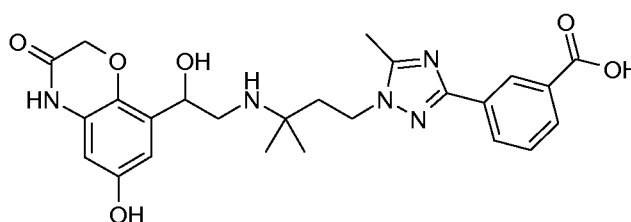
20

**Salzvorstufe 4: 8-(2-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-
 dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on**



- Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach der
 5 allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Ausbeute: 208 mg (35%, Trifluoracetat);
 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 488$.

- Salzvorstufe 5: 3-(1-{3-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-
 10 benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-
 benzoessäure**

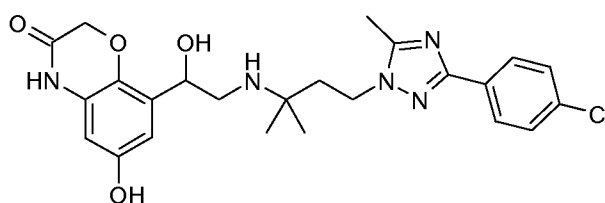


- 15 a) 3-(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-
 ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoessäuremethylester:
 Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoessäuremethylester in
 Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Die abschließende Reinigung erfolgt mittels
 20 Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressig-
 säure). Ausbeute: 550 mg (77%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 510$.
- b) 3(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-
 ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoessäure: Eine Lösung
 25 von 550 mg (0.72 mmol) 3-(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-
 8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-

benzoesäuremethylester trifluoracetat in 10 mL Methanol wird mit 2 mL einer 2 molare Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Methanols werden 5 mL Wasser, 10 mL n-Butanol und 5 mL Essigsäure zugegeben. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit
 5 Diethylether gewaschen. Ausbeute: 300 mg (56%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 586$.

c) 3-(1-{3-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäure: 250 mg (0.36
 10 mmol) 3-(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäure trifluoracetat werden in 5 mL Methanol gelöst und in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und 2.5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Reverse Phase,
 15 Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure). Ausbeute: 62 mg (28%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 496$.

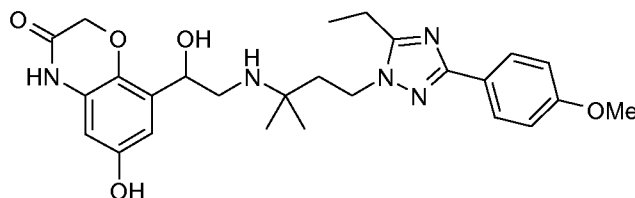
Salzvorstufe 6: 8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
 20



a) 6-Benzyloxy-8-(2-{3-[3-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on: Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin in Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt. Ausbeute: 550 mg
 30 (80%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 576$.

8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on: 550 mg (0.80 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-{3-[3-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und auf 78°C abgekühlt. 2 mL einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan werden zugetropft und es wird auf Raumtemperatur erwärmt. Man lässt 10 Minuten bei dieser Temperatur Rühren und versetzt dann mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser und rührt 30 Minuten. Es wird über Kieselgur filtriert, wobei man mit Dichlormethan und Methanol eluiert. Das Eluat wird eingengt und der Rückstand mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt. Ausbeute: 29 mg (6%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 486/8$.

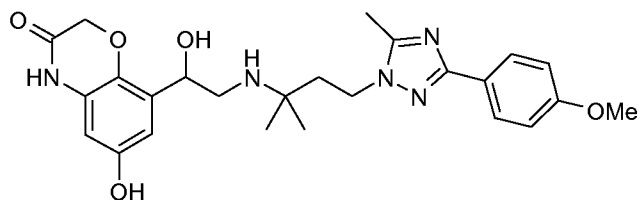
Salzvorstufe 7: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Ausbeute: 267 mg (44%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 496$.

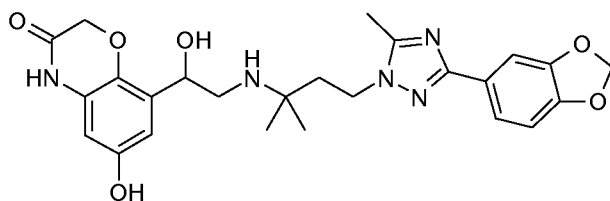
25

Salzvorstufe 8: 6-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



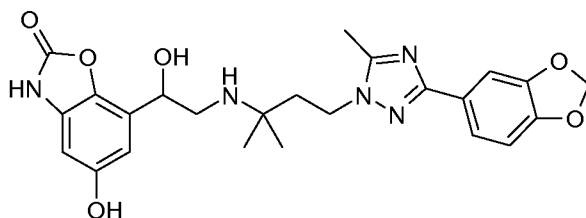
Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
 3-[3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach der
 5 allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Ausbeute: 217 mg (45%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 482$.

Salzvorstufe 9: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-
 10 **dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on**



Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
 15 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin nach der
 allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Ausbeute: 236 mg (48%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 496$.

Salzvorstufe 10: 7-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-
 20 **dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-5-hydroxy-3H-benzooxazol-2-on**

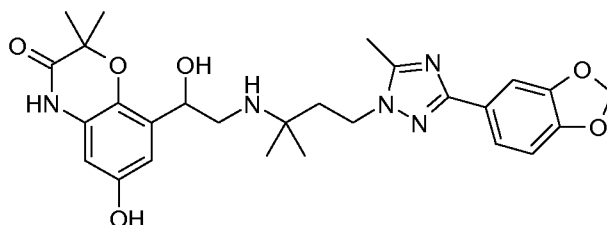


a) 7-Acetyl-5-benzyloxy-3H-benzooxazol-2-on: In eine Lösung von 121 g (0.47 mol) 1-(3-Amino-5-benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-ethanon in 800 mL Pyridin werden bei 20 bis 40°C 52 g (0.53 mol) Phosgen eingeleitet. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt, dann auf Eis gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird wiederholt in Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute: 67.5 g (51%); Schmelzbereich: 163-166°C.

b) 5-Benzyloxy-7-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-3H-benzooxazol-2-on: 20 g (71 mmol) 7-Acetyl-5-benzyloxy-3H-benzooxazol-2-on und 8 g (72 mmol) Selendioxid werden in Gegenwart von Aktivkohle in 100 mL Dioxan und 3.1 mL Wasser über 8 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 50 mL Ethanol versetzt. Man lässt 15 Minuten refluxieren und filtriert dann über Aktivkohle. Der beim Abkühlen ausfallende Feststoff wird nach 3 Stunden abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 7 g (29%); Schmelzbereich: 140-143°C.

c) 17-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-5-hydroxy-3H-benzooxazol-2-on: 72 mg (0.5 mmol) 5-Benzyloxy-7-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-3H-benzooxazol-2-on und 144 mg (0.5 mmol) 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin werden in 8 mL Ethanol 90 Minuten bei 80°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 19 mg (0.5 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt und man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur Rühren. Es wird mit 1 N Salzsäure angesäuert, 10 Minuten gerührt und dann mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Man verdünnt mit Ethylacetat und filtriert über Kieselgur. Die verbleibende organische Phase wird eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Der so erhaltene Benzylether wird in Ethanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgetrennt und das Rohprodukt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt. Ausbeute: 8 mg (3%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 482$.

Salzvorstufe 11: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



5

a) N-(3-Acetyl-5-benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-2-brom-2-methyl-propionamid: Zu einer Lösung von 5.15 g (20 mmol) 1-(3-Amino-5-benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-ethanon in 20 mL Pyridin werden bei 5-20°C 4.64 g (25 mmol) 2-Brom-2-methyl-propionylchlorid
 10 getropft. Nach beendeter Zugabe wird 15 Minuten gerührt, mit Eiswasser und 100 mL Ethylacetat versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus einem Diethylether/Petrolether-Gemisch kristallisiert. Ausbeute: 6.8 g (84%); Schmelzbereich: 88-90°C.

15

b) 8-Acetyl-6-benzyloxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on: 6.60 g (16.2 mmol) N-(3-Acetyl-5-benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-2-brom-2-methyl-propionamid und 2.76 g (20 mmol) Kaliumcarbonat werden 1 Stunde in 70 mL Acetonitril unter Rückfluss gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mit 30 mL Ethylacetat
 20 versetzt. Nach erneuter Filtration und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt aus wenig Methanol kristallisiert. Ausbeute: 1.00 g (19%);
 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 326$; Schmelzbereich = 148-150°C.

c) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on: Die
 25 Darstellung erfolgt in Analogie zu dem für die Salzvorstufe 10b) beschriebenen Verfahren aus 8-Acetyl-6-benzyloxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on.

d) 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on: Hergestellt aus 385
 30 mg (1 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]-

oxazin-3-on und 402 mg (1 mmol) 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Ausbeute: 37 mg (6%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+$ = 524.

- 5 Die oben beschriebenen Racemate können in an sich bekannter Art und Weise in die einzelnen Enantiomere getrennt werden.

BEISPIELE DER SALZE

10

Parameter des zur Messung verwendeten Röntgenpulverdiffraktometer: STOE Stadi P Röntgenpulverdiffraktometer mit ortsempfindlichem Detektor in Transmissionsmodus mit gebogenem Germanium (111) Primärmonochromator; verwendete Wellenlänge: $\text{CuK}_{\alpha 1}$ mit $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$; Leistungsaufnahme der Röntgenröhre: 40 kV, 40 mA;

- 15 Aufnahmebereich: $3\text{-}40^\circ 2\Theta$.

Die folgenden Tabellen zeigen die charakteristischen Röntgenreflexe mit Intensitäten (normiert, bis $30^\circ 2\Theta$) für die genannten Beispiele. Die entsprechenden Diagramme sind ebenfalls gezeigt. Wie dem Fachmann bekannt ist, können die Intensitäten der Reflexe
20 aufgrund der Probenpräparation variieren. Die folgend genannten Intensitäten wurden bei einer Messung des oben genannten Beispiels gefunden und können nicht auf jede weitere Messung übertragen werden.

Technische Daten zum verwendeten Thermoanalysegerät - DSC: DSC 822 von der
25 Fa. Mettler Toledo; Aufheizrate: 10 K/min; Tiegeltyp: perforierte Aluminiumtiegel; Atmosphäre: N_2 , 80 ml/min Fluss; typische Einwaage: 3 -10 mg.

Technische Daten zum verwendeten Thermoanalysegerät - TG: TGA/SDTA 851 von
der Fa. Mettler Toledo mit IR-Kopplung (Nicolet FT-IR 4700) zur Analyse der
30 ausgeheizten flüchtigen Anteile; Aufheizrate: 10 K/min; Tiegeltyp: offener Aluminiumoxidtiegel; Atmosphäre: N_2 , 20 ml/min Fluss; typische Einwaage: 15 - 25 mg.

Die mittels DSC gemessenen Schmelzpunkte sind bei den Beispielen genannt. Die entsprechenden Diagramme sind in den Abbildungen zu finden.

- 5 **Beispiel 1: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on benzoat** - Zu einer refluxierenden Lösung von 500 mg (1.03 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 3 mL Acetonitril wird eine Lösung von 125 mg (1.03 mmol)
- 10 Benzoessäure in 3 mL Acetonitril gegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur und dann auf 5°C gekühlt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 490 mg (78%). Schmelzpunkt nach DSC: 125 ± 5°C (siehe Abbildung 1.2)

- 15 Abbildung 1.1: Röntgenpulverdiagramm des Benzoat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- Abbildung 1.2: DSC/TG - Diagramm des Benzoat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 20

- Tabelle 1: Röntgenreflexe (bis 30 ° 2 θ) mit Intensitäten (normiert) des Benzoat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 25

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensität I/I _o [%]
8,32	10,62	98
10,25	8,62	100
10,88	8,12	8
12,55	7,05	6
13,70	6,46	8

14,52	6,10	14
15,12	5,86	10
16,59	5,34	52
16,76	5,28	30
17,14	5,17	12
19,20	4,62	25
19,57	4,53	24
20,04	4,43	53
20,57	4,32	9
21,61	4,11	31
22,17	4,01	18
22,62	3,93	8
22,91	3,88	31
23,31	3,81	10
23,68	3,75	13
25,11	3,54	79
25,50	3,49	11
27,47	3,24	20
29,92	2,98	12
30,46	2,93	10

Beispiel 2: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on acetat - 300 mg

5 (0.62 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on werden in 2 mL Acetonitril suspendiert und auf 70°C erwärmt. Es werden 35 µl (0.62 mmol) Essigsäure und wenige Tropfen Ethanol zugeben und man lässt langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Anschließend wird die Mischung mit weiterem Acetonitril und einigen Tropfen

10 Ethanol versetzt und auf 50°C erwärmt. Der nach dem erneuten Abkühlen vorliegende Niederschlag wird abfiltriert und nacheinander mit Acetonitril und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 291 mg (86%). Schmelzpunkt nach DSC: ca. 160 °C unter Abspaltung von Essigsäure (siehe Abbildung 2.2)

Abbildung 2.1: Röntgenpulverdiagramm des Acetat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5

Abbildung 2.2: DSC/TG - Diagramm des Acetat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 10 Tabelle 2: Röntgenreflexe (bis 30 ° 2 Θ) mit Intensitäten (normiert) des Acetat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I_o [%]
7,61	11,60	16
9,44	9,36	26
10,53	8,40	30
11,00	8,04	27
11,30	7,82	23
12,03	7,35	28
12,19	7,26	32
13,32	6,64	12
13,96	6,34	86
15,25	5,81	10
15,71	5,64	24
16,05	5,52	74
16,66	5,32	8
17,23	5,14	20
18,17	4,88	26
18,64	4,76	26
19,47	4,55	16

20,16	4,40	10
21,07	4,21	8
21,45	4,14	15
21,69	4,09	15
22,12	4,01	23
22,40	3,97	77
22,58	3,94	100
23,00	3,86	13
23,49	3,78	11
23,68	3,75	19
24,22	3,67	14
24,53	3,63	29
25,41	3,50	43
26,04	3,42	89
26,82	3,32	11
27,54	3,24	6
28,10	3,17	11
28,55	3,12	11
30,05	2,97	6

Beispiel 3: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat - Zu 300

5 mg (0.62 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 2 mL 2-Propanol werden bei Raumtemperatur 56 mg (0.62 mmol) L(+)-Milchsäure gegeben und man lässt 2 Stunden rühren. Die vorliegende Mischung wird auf 50°C erwärmt, mit wenigen Tropfen Ethanol versetzt und langsam abgekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und

10 nacheinander mit 2-Propanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 287 mg (81%). Schmelzpunkt nach DSC: 215 ± 5 °C unter Zersetzung (siehe Abbildung 3.2)

Abbildung 3.1: Röntgenpulverdiagramm des L-Lactat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 5 Abbildung 3.2: DSC/TG - Diagramm des L-Lactat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 10 Tabelle 3: Röntgenreflexe (bis $30^\circ 2\Theta$) mit Intensitäten (normiert) des L-Lactat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I_o [%]
7,44	11,88	4
9,46	9,34	13
10,33	8,56	8
10,90	8,11	24
11,38	7,77	27
11,66	7,59	25
13,02	6,80	7
13,92	6,36	4
14,76	6,00	67
15,62	5,67	8
15,98	5,54	71
16,82	5,27	13
18,30	4,84	9
18,84	4,71	18
19,61	4,52	36
20,37	4,36	9
20,65	4,30	10
21,31	4,17	100

21,91	4,05	21
22,50	3,95	12
22,86	3,89	27
23,10	3,85	12
23,85	3,73	20
23,99	3,71	20
24,25	3,67	23
24,63	3,61	58
24,88	3,58	34
26,05	3,42	18
26,42	3,37	9
26,84	3,32	6
27,15	3,28	9
29,71	3,01	6

Beispiel 4: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat - 300 mg
 5 (0.62 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 2 mL 2-Propanol werden bei 65°C mit 72 mg (0.62 mmol) Maleinsäure versetzt. Man lässt 1 Stunde rühren und kühlt langsam ab. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und nacheinander mit 2-Propanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 275 mg (74%). Schmelzpunkt nach
 10 DSC: 230 ± 5 °C unter Zersetzung (siehe Abbildung 4.2)

Abbildung 4.1: Röntgenpulverdiagramm des Maleat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15

Abbildung 4.2: DSC/TG - Diagramm des Maleat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Tabelle 4: Röntgenreflexe (bis 30 ° 2 Θ) mit Intensitäten (normiert) des Maleat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I_o [%]
11,66	7,59	13
12,76	6,93	13
13,79	6,42	4
15,05	5,88	42
15,32	5,78	8
15,83	5,59	14
16,47	5,38	24
16,72	5,30	8
17,29	5,13	40
17,78	4,99	21
18,36	4,83	100
18,89	4,70	16
19,08	4,65	50
19,60	4,53	22
20,11	4,41	16
20,31	4,37	8
20,77	4,27	26
21,11	4,21	7
21,60	4,11	24
22,01	4,04	17
22,45	3,96	15
22,91	3,88	54
23,42	3,80	17
24,24	3,67	29
24,50	3,63	13
25,29	3,52	29

25,67	3,47	74
26,13	3,41	6
26,55	3,35	12
26,90	3,31	6
27,12	3,29	12
27,83	3,20	16
28,60	3,12	11
28,98	3,08	8
29,18	3,06	8
29,37	3,04	7
29,71	3,00	4
11,66	7,59	13
12,76	6,93	13
13,79	6,42	4
15,05	5,88	42
15,32	5,78	8
15,83	5,59	14

Beispiel 5: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat - Zu 300 mg (0.62 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 2 mL 2-Propanol werden 83 mg (0.62 mmol) L(-)-Apfelsäure gegeben, woraufhin ein Niederschlag ausfällt. Die Mischung wird auf 50°C erwärmt und mit 2-Propanol und wenigen Tropfen Ethanol versetzt bis eine klare Lösung vorliegt. Anschließend lässt man langsam abkühlen. Der Niederschlag wird abfiltriert, nacheinander mit 2-Propanol und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 277 mg (72%). Schmelzpunkt nach DSC: 200 ± 5 °C unter Zersetzung (siehe Abbildung 5.2)

Abbildung 5.1: Röntgenpulverdiagramm des Malat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Abbildung 5.2: DSC/TG - Diagramm des Malat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5

Tabelle 5: Röntgenreflexe (bis 30 ° 2 Θ) mit Intensitäten (normiert) des Malat-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethylpropylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I_o [%]
8,34	10,59	12
10,57	8,36	16
11,19	7,90	28
11,44	7,73	18
12,54	7,05	15
13,35	6,63	75
14,16	6,25	38
14,89	5,94	13
15,37	5,76	50
15,98	5,54	16
16,54	5,35	48
17,32	5,11	25
17,72	5,00	32
19,31	4,59	23
20,48	4,33	21
20,76	4,28	15
21,37	4,15	23
21,64	4,10	39
22,17	4,01	44
22,55	3,94	37
22,97	3,87	100

23,69	3,75	19
24,61	3,61	21
25,74	3,46	49
26,37	3,38	41
26,59	3,35	21
26,85	3,32	9
27,35	3,26	8
27,60	3,23	11
28,67	3,11	9
29,10	3,07	9

Beispiel 6: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrobromid dihydrat - Zu einer Lösung von 300 mg (0.62 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 2 mL Ethanol werden bei 65°C 166 µL 30%iges Hydrobromid in Essigsäure gegeben. Man lässt eine Stunde bei dieser Temperatur rühren und kühlt dann langsam ab. Der ausfallende Niederschlag wird abgetrennt und nacheinander mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 226 mg. Schmelzpunkt nach DSC: 165 ± 5 °C (siehe Abbildung 6.2)

Abbildung 6.1: Röntgenpulverdiagramm des Bromid-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Abbildung 6.2: DSC/TG - Diagramm des Bromid-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

20

Tabelle 6: Röntgenreflexe (bis 30 ° 2Θ) mit Intensitäten (normiert) des Bromid-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
6,20	14,25	57
8,88	9,96	9
9,21	9,59	36
11,06	8,00	6
12,40	7,13	6
12,73	6,95	100
15,31	5,78	34
15,77	5,61	6
17,40	5,09	35
17,82	4,97	35
18,48	4,80	76
19,10	4,64	22
19,60	4,52	8
19,95	4,45	10
20,19	4,39	64
20,36	4,36	26
20,65	4,30	23
21,43	4,14	53
21,61	4,11	11
22,22	4,00	31
23,02	3,86	9
23,45	3,79	27
24,81	3,59	51
24,96	3,56	15
25,61	3,48	54
25,72	3,46	79
25,94	3,43	14
26,43	3,37	16
26,89	3,31	27

27,64	3,22	12
27,89	3,20	26
28,32	3,15	3
28,54	3,12	7
29,18	3,06	23
29,42	3,03	11
30,14	2,96	18

Beispiel 7: 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid

5 **dihydrat** - Zu einer Lösung von 250 mg (0.51 mmol) 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 2 mL 2-Propanol werden bei 65°C 411 µL Hydrochlorid in Ethanol (1.25 M) gegeben. Man lässt eine Stunde bei dieser Temperatur rühren und kühlt dann langsam auf Raumtemperatur ab. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und
10 nacheinander mit 2-Propanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 259 mg.

200 mg des Feststoffs aus dem vorstehenden Experiment werden in 1 mL Acetonitril suspendiert und auf 60°C erwärmt. Es wird weiteres Acetonitril zugegeben und mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Die vorliegende klare Lösung wird langsam auf
15 Raumtemperatur abgekühlt und der ausfallende Niederschlag abgetrennt und nacheinander mit Acetonitril und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 95 mg.

Abbildung 7.1: Röntgenpulverdiagramm des Chlorid-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-
20 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Abbildung 7.2: DSC/TG - Diagramm des Chlorid-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-
4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Tabelle 7: Röntgenreflexe (bis 30 ° 2 Θ) mit Intensitäten (normiert) des Chlorid-Salzes von 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I_o [%]
6,28	14,06	28
8,96	9,86	48
9,28	9,53	46
11,39	7,76	5
12,38	7,15	29
12,58	7,03	12
12,74	6,94	10
13,09	6,76	20
15,04	5,89	29
15,51	5,71	6
16,60	5,34	8
17,16	5,16	31
17,51	5,06	10
17,93	4,94	69
18,36	4,83	18
18,62	4,76	100
19,51	4,55	29
19,98	4,44	14
20,16	4,40	24
20,76	4,27	50
21,12	4,20	10
21,31	4,17	19
21,90	4,05	30
22,17	4,01	22
22,87	3,89	83
23,28	3,82	15

24,23	3,67	16
24,35	3,65	35
24,48	3,63	13
24,90	3,57	33
25,24	3,53	9
25,86	3,44	54
26,36	3,38	11
26,68	3,34	14
27,06	3,29	40
27,33	3,26	19
27,68	3,22	17
27,82	3,20	6
28,32	3,15	9
28,73	3,11	19
28,81	3,10	22
29,67	3,01	7

Die folgend genannten Verbindungen können analog den oben genannten Verfahren hergestellt werden, bevorzugt sind dabei jeweils die enantiomerenreinen Verbindungen in R-Form:

5

1.2a: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid;

1.3a: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid;

10

1.7a: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid;

1.9a: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid;

15

1.2b: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrobromid;

1.3b: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrobromid;

1.7b: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrobromid;

5 **1.9b:** 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrobromid;

1.2c: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat;

10 **1.3c:** 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat;

1.7c: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat;

15 **1.9c:** 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat;

1.2d: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat;

20 **1.3d:** 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat;

1.7d: 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat;

1.9d: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat;

25

1.2e: 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat;

1.3e: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat;

30 **1.7e:** 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat;

1.9e: 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat;

KOMBINATIONEN

Die Verbindungen der Formel **1** können allein oder in Kombination mit anderen
 5 Wirkstoffen der Formel **1** zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die
 Verbindungen der Formel **1** auch in Kombination mit **W** eingesetzt werden, worin **W** einen
 pharmakologisch, aktiven Wirkstoff darstellt und (beispielsweise) ausgewählt ist, aus der
 Gruppe bestehend aus Betamimetikan, Anticholinergikan, Corticosteroiden, PDE4-
 Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Anti-
 10 histaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren. Weiterhin können zwei- oder
 dreifach Kombinationen von **W** mit den Verbindungen der Formel **1** kombiniert werden.
 Beispielhaft genannte Kombinationen von **W** wären:

- **W** stellt ein Betamimetikum dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum,
 Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Antagonisten,
- 15 - **W** stellt ein Anticholinergikum dar, kombiniert mit einem Betamimetikum,
 Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Antagonisten,
- **W** stellt ein Corticosteroid dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer
 oder LTD4-Antagonisten
- **W** stellt ein PDE4-Inhibitor dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmer oder LTD4-
 20 Antagonisten
- **W** stellt ein EGFR-Hemmer dar, kombiniert mit einem LTD4-Antagonisten.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
 25 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Arformoterol, Bambuterol,
 Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline,
 Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine,
 Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine,
 Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutaline, Tiaramide, Tolubuterol,
 30 Zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 und

- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-
 butyl)-benzyl-sulfonamid
- 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on

- 4-Hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon
- 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-
- 5 butylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 10 - 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on
- 15 - 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 20 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-
- 25 benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 30 - 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure

- 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 1-(4-Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol
- 2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-benzaldehyd
- 5 - 8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-quinolin-2-on
- 8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-on
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl]-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on
- 10 - [3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff
- 4-(2-{6-[2-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 15 - 2-Hydroxymethyl-4-{1-hydroxy-2-[6-(4-m-tolyl-butoxy)-hexylamino]-ethyl}-phenol
- 2-Hydroxymethyl-4-{1-hydroxy-2-[7-(3-m-tolyl-propoxy)-heptylamino]-ethyl}-phenol
- 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentansulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamid
- 20

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt

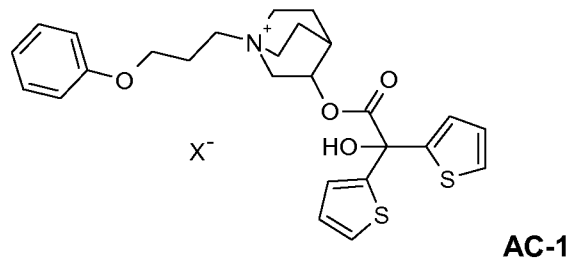
25 aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

30

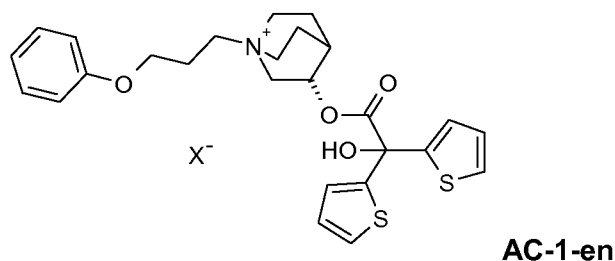
Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalsen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalsen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalsen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalsen, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalsen,

bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

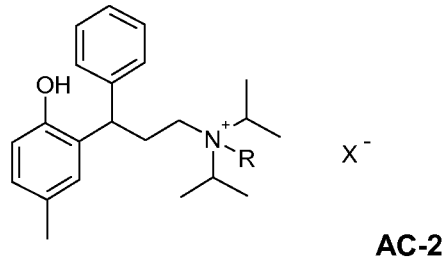
Ebenfalls bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel **AC-1**



worin X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt ein einfach negativ geladenes Anion, besonders bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, insbesondere bevorzugt Bromid, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate. Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel **AC-1-en**

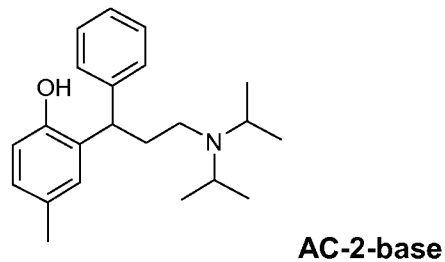


enthalten, worin X⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann. Weiterhin bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel **AC-2**



5

worin R entweder Methyl oder Ethyl bedeuten und worin X⁻ die vorstehend genannte Bedeutungen aufweisen kann. In einer alternativen Ausführungsform kann die Verbindung der Formel **AC-2** auch in Form der freien Base **AC-2-base** vorliegen.



10

Weiterhin genannte Verbindungen sind:

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid
- 15 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 20 - 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid

- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 5 - Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 10 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 15 - 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung
 20 auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur
 Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten Bedeutungen haben
 kann.

25

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon, Prednison,
 Butixocortpropionat, Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason,
 Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, Dexamethason, Betamethason, Deflazacort, RPR-
 30 106541, NS-126, ST-26 und

- 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-
 17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester
- 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-
 carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester,

- 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbonsäure cyanomethyl ester
- Etiprednol-dichloroacetat

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und

- 5 gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate,
- 10 Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Arofyllin, Atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 und

- N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid
- 20 - (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid
- (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon
- 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methylisothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon
- 25 - cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure]
- 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
- 30 - (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

10 Als LTD4-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 und

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure
- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure
- [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

30

Als EGFR-Hemmer gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-
- 10 buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-
- 20 7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-
- buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-
- 30 7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin
- 10 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin
- 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin
- 15 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-
- 15 chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-
- 25 methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy- chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-10 methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-25 (2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls
in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat,
10 Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydro-
citrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-
p-toluolsulfonat.

15 Als Dopamin-Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung,
die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-
Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid
und Viozan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate
20 oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der
Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid,
Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat,
Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydro-
benzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

25 Als H1-Antihistaminika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin,
Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden,
Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin,
30 Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls
in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.
Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat,

Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

5

Als PAF-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin
- 10 - 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.

- Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt
- 15 aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

20

ANWENDUNGSFORMEN

- Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel **1** sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pulver etc. Der Anteil der
- 25 pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen.

- Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder
- 30 Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden.
- Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten
5 kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder
10 Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

15 Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als
20 Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösungsmittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 enthaltenden Kapseln können
25 beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

30 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfractionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und

Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitaablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

5 Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit
10 verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verwendung der Verbindungen der
15 Formel 1 zur Therapie von Atemwegserkrankungen werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch
20 Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst.

Die erfindungsgemäß besonders bevorzugt in kristalliner Form zur Anwendung gelangenden Verbindungen der Formel 1 werden bevorzugt zur Herstellung von Inhalationspulvern eingesetzt. Erfindungsgemäß einsetzbare Inhalationspulver können die
25 kristallinen Verbindungen der Formel 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B.
30 Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate,

bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll
5 erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver
10 mikronisierter Wirkstoff, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

15

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können im Treibgas gelöst oder in
20 dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten
25 Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

Die treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie
30 Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die vorstehend genannten treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannter Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Milligrammbereich liegen.

10

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannten pharmazeutischen Formulierungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer Verbindung der Formel **1** als solche, besonders bevorzugt die vorstehend genannten inhalativ applizierbaren pharmazeutischen Formulierungen.

15

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

20

PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNGSBEISPIELE

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
25	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	<u>5</u> mg
		500 mg

30

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und

miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpresst.

	B) <u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
5	Wirkstoff	80 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
10	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		400 mg

15 Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpresst das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

	C) <u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
25	Milchzucker	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

30 Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepresst.

Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichsten aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

5	D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
		Wirkstoff	50 mg
		Maisstärke	268,5 mg
		Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
10			320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1
15 abgefüllt.

	E)	<u>Ampullenlösung</u>	
		Wirkstoff	50 mg
20		Natriumchlorid	50 mg
		Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei
25 filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

30	F)	<u>Suppositorien</u>	
		Wirkstoff	50 mg
		Adeps solidus	<u>1650 mg</u>
			1700 mg

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen

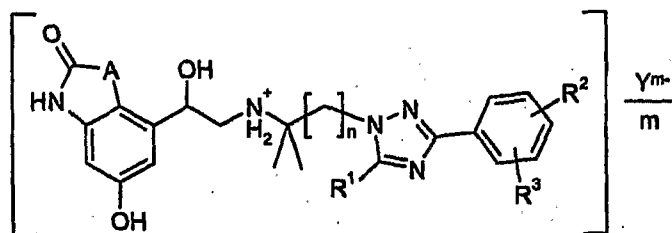
5 G) orale Suspension

	Wirkstoff	50	mg
	Hydroxyethylcellulose	50	mg
	Sorbinsäure	5	mg
10	Sorbit (70%ig)	600	mg
	Glycerin	200	mg
	Aroma	15	mg
	Wasser ad	5	ml

- 15 Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethyl-cellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

PATENTANSPRÜCHE

1. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1



1

5 worin

n 1, 2, 3 oder 4;

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, S, CR⁴R⁵, CR⁴R⁵-O, CR⁴R⁵-NR⁶, CH=CH oder CH₂-CH₂;R¹ C₁₋₆-Alkyl;10 R² und R³gleich oder verschieden H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, O-C₁₋₆-Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO₂, O-C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkyl-OH, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NHCO-C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂-C₁₋₆-Alkyl, S-C₁₋₆-Alkyl, SO-C₁₋₆-Alkyl, SO₂-C₁₋₆-Alkyl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁₋₆-Alkyl, SO₂N(C₁₋₆-Alkyl)₂, CONH₂, CONH-C₁₋₆-Alkyl, CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, CO-C₁₋₆-Alkyl, COOH oder COO-C₁₋₄-Alkyl, oderR² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O-CR⁴R⁵-O, O-CR⁴R⁵-NR⁶ oder CH=CH-CH=CH;R⁴ H oder C₁₋₆-Alkyl;20 R⁵ H oder C₁₋₆-Alkyl;R⁶ H oder C₁₋₆-Alkyl;Y^{m-}

ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Propandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;

25

m 1 oder 2;

bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

2. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin

- 5 n 1, 2 oder 3, bevorzugt 2;
 A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CR^4R^5-O , $CH=CH$ oder CH_2-CH_2 , bevorzugt CR^4R^5-O ;
 R^1 C_{1-4} -Alkyl;
 R^2 und R^3 gleich oder verschieden H, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl,
 10 C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Haloalkyl, O- C_{1-4} -Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO_2 ,
 C_{2-4} -Alkyl-OH, O- C_{1-4} -Alkyl, COOH oder COO- C_{1-4} -Alkyl, oder
 R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O- CR^4R^5-O ,
 O- $CR^4R^5-NR^6$ oder $CH=CH-CH=CH$;
 R^4 H oder C_{1-4} -Alkyl;
 15 R^5 H oder C_{1-4} -Alkyl;
 R^6 H oder C_{1-4} -Alkyl;
 Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ
 geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid,
 Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat,
 20 Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat,
 Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;
 m 1 oder 2;

bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

25

3. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 oder 2, worin

- A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CR^4R^5-O , $CH=CH$ oder CH_2-CH_2 , bevorzugt CR^4R^5-O mit
 R^4 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
 30 R^5 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
 Y^{m-} ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ
 geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid,
 Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat,

Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat,
Oxalät, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,

m 1 oder 2

bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate
oder Solvate.

4. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
worin

R^2 H, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl, CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2-CH_2Cl , CH_2-CHCl_2 ,
 CH_2-CCl_3 , CH_2-CH_2F , CH_2-CHF_2 , CH_2-CF_3 , CH_2-CH_2OH , Fluor, Chlor,
Brom, OH, CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl,
COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl;

R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl, CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2-CH_2Cl , CH_2-CHCl_2 ,
 CH_2-CCl_3 , CH_2-CH_2F , CH_2-CHF_2 , CH_2-CF_3 , CH_2-CH_2OH , Fluor, Chlor,
Brom, OH, CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl,
COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl, oder

R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $O-CR^4R^5-O$,
 $O-CR^4R^5-NR^6$ oder $CH=CH-CH=CH$;

R^4 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;

R^5 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;

R^6 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;

Y^m ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ
geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid,
Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat,
Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat,
Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,

m 1 oder 2

bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate
oder Solvate.

5. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
worin

- R²** H, Methyl, Ethyl, CF₃, CH₂-CF₃, Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH oder COO-Methyl;
- R³** Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂, CH₂-CF₃, CH₂-CH₂OH, Fluor, Chlor, OH, CN, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl oder COO-Butyl, oder
- R² und R³** gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus O-CH₂-O, O-CMe₂-O oder CH=CH-CH=CH;
- Y^{m-}** ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,
- m** 1 oder 2
- bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

6. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel

- 1.2:** 8-(2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.3:** 8-(2-[1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.6:** 8-(2-[3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.7:** 8-(2-[3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- 1.9:** 8-(2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on * H(Y^{m-}/m);
- nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

- Y^{m-}** ein m-fach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein m-fach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleinat, Acetat, Benzoat, Citrat, Malat, Lactat, Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Ethandisulfonat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,

m 1 oder 2

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere, Mischungen der Tautomere, Hydrate oder Solvate.

5 7. Enantiomerenreine Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie in kristalliner Form vorliegen, gegebenenfalls in Form ihrer kristallinen Tautomere, kristallinen Hydrate oder kristallinen Solvate.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 der Formel:

- 10
- 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on benzoat;
 - 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on acetat;
 - 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat;
 - 15
 - 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat;
 - 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat;
 - 20
 - 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, hydrobromid dihydrat und
 - 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid dihydrat.

25 9. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on benzoat, dadurch gekennzeichnet, dass es bei 125°C ein endothermes Maximum aufweist.

10. Kristalline Verbindung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d =$
30 10,62, 8,62, 5,34, 4,43 und 3,54 Å Röntgenreflexe aufweist.

11. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on acetat, dadurch gekennzeichnet, dass es bei 160°C ein endothermes Maximum aufweist.
- 5 12. Kristalline Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d = 6,34, 3,97, 3,94$ und $3,42$ Å Röntgenreflexe aufweist.
13. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on L-lactat, dadurch
10 gekennzeichnet, dass es bei 215°C ein endothermes Maximum aufweist.
14. Kristalline Verbindung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d = 6,00, 5,54, 4,17$ und $3,61$ Å Röntgenreflexe aufweist.
- 15 15. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on maleat, dadurch gekennzeichnet, dass es bei 230°C ein endothermes Maximum aufweist.
16. Kristalline Verbindung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d =$
20 $4,83, 4,65, 3,88$ und $3,47$ Å Röntgenreflexe aufweist.
17. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on malat, dadurch
gekennzeichnet, dass es bei 200°C ein endothermes Maximum aufweist.
- 25 18. Kristalline Verbindung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d = 6,63, 5,76$ und $3,87$ Å Röntgenreflexe aufweist.
19. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrobromid dihydrat,
30 dadurch gekennzeichnet, dass es bei 165°C ein endothermes Maximum aufweist.
20. Kristalline Verbindung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d = 6,95, 4,80, 4,39$ und $3,46$ Å Röntgenreflexe aufweist.

21. Kristallines 8-((R)-2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid dihydrat, dadurch gekennzeichnet, dass es bei 170°C ein endothermes Maximum aufweist.

5

22. Kristalline Verbindung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet dass sie bei $d = 4,94, 4,76, 4,27, 3,89$ und $3,44$ Å Röntgenreflexe aufweist.

10

23. Enantiomerenreine Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 22 als Arzneimittel.

24. Verwendung enantiomerenreiner Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

15

25. Pharmazeutischen Formulierung, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer Verbindung der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24.

Abbildung 1.1:

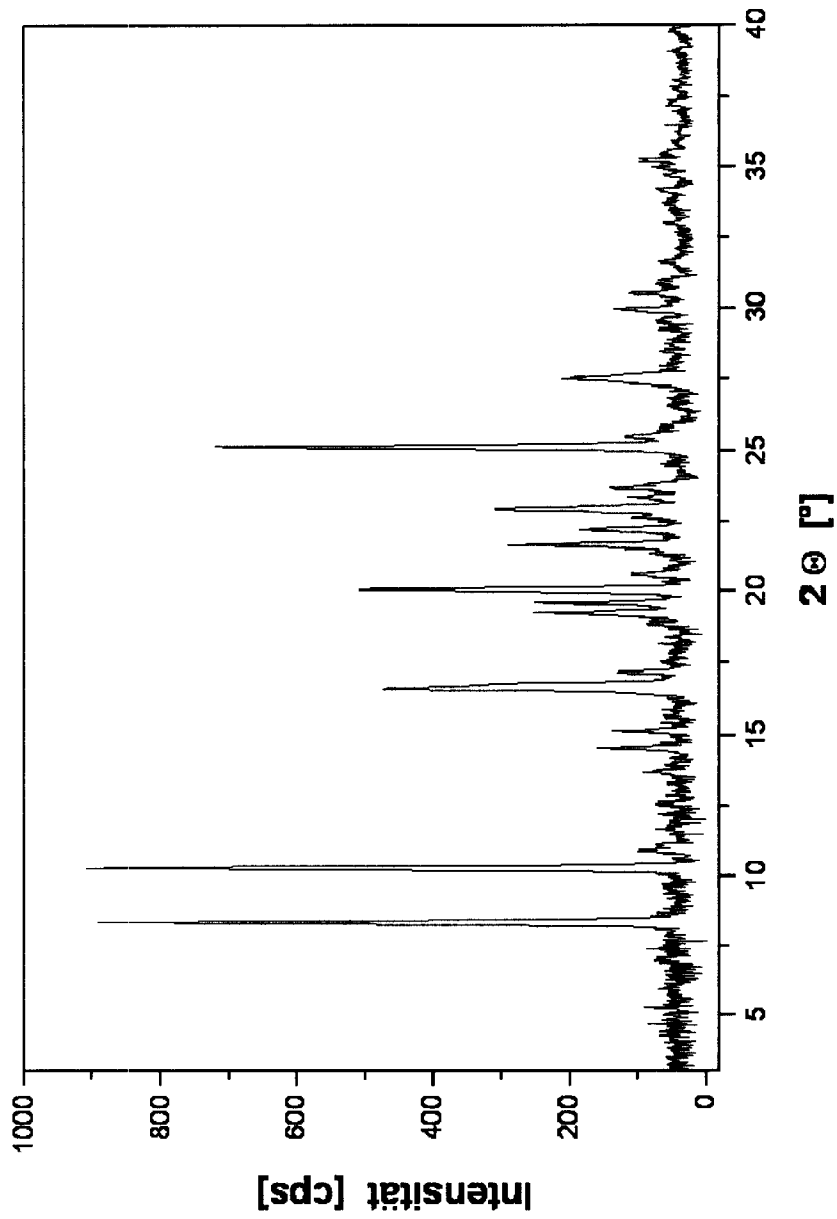


Abbildung 1.2:

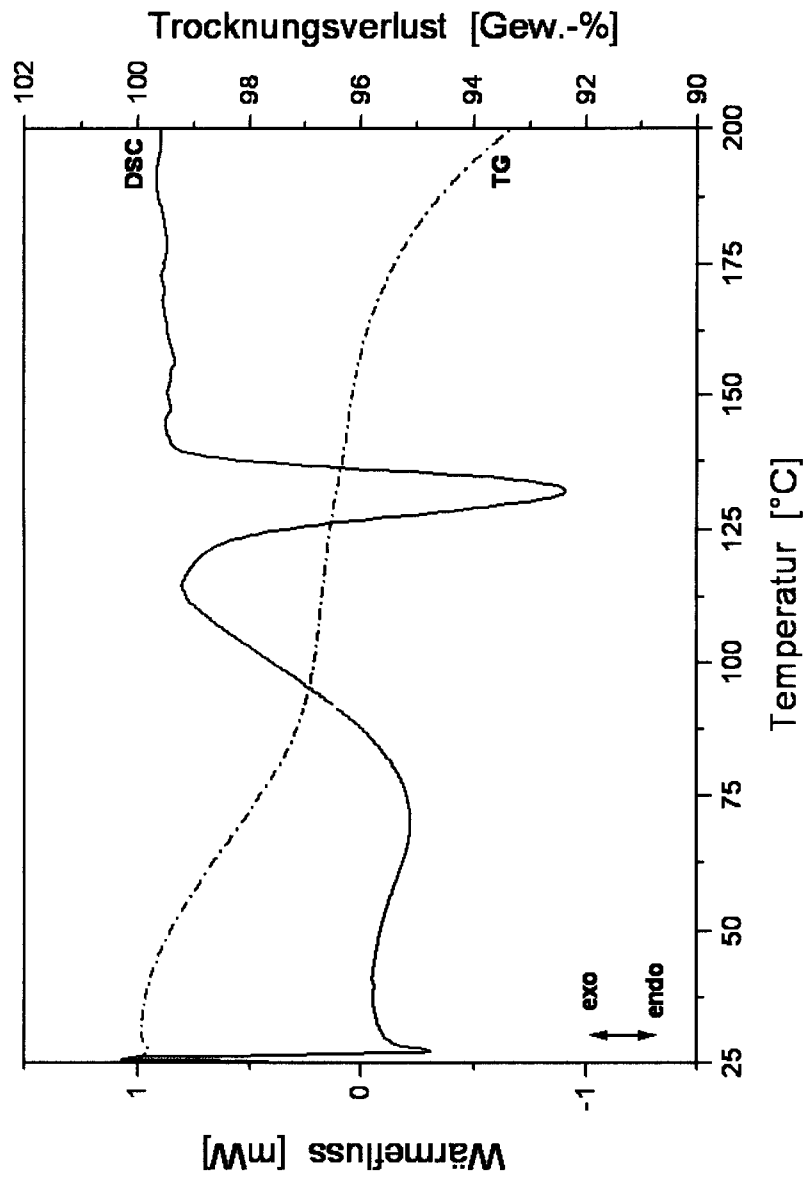


Abbildung 2.1:

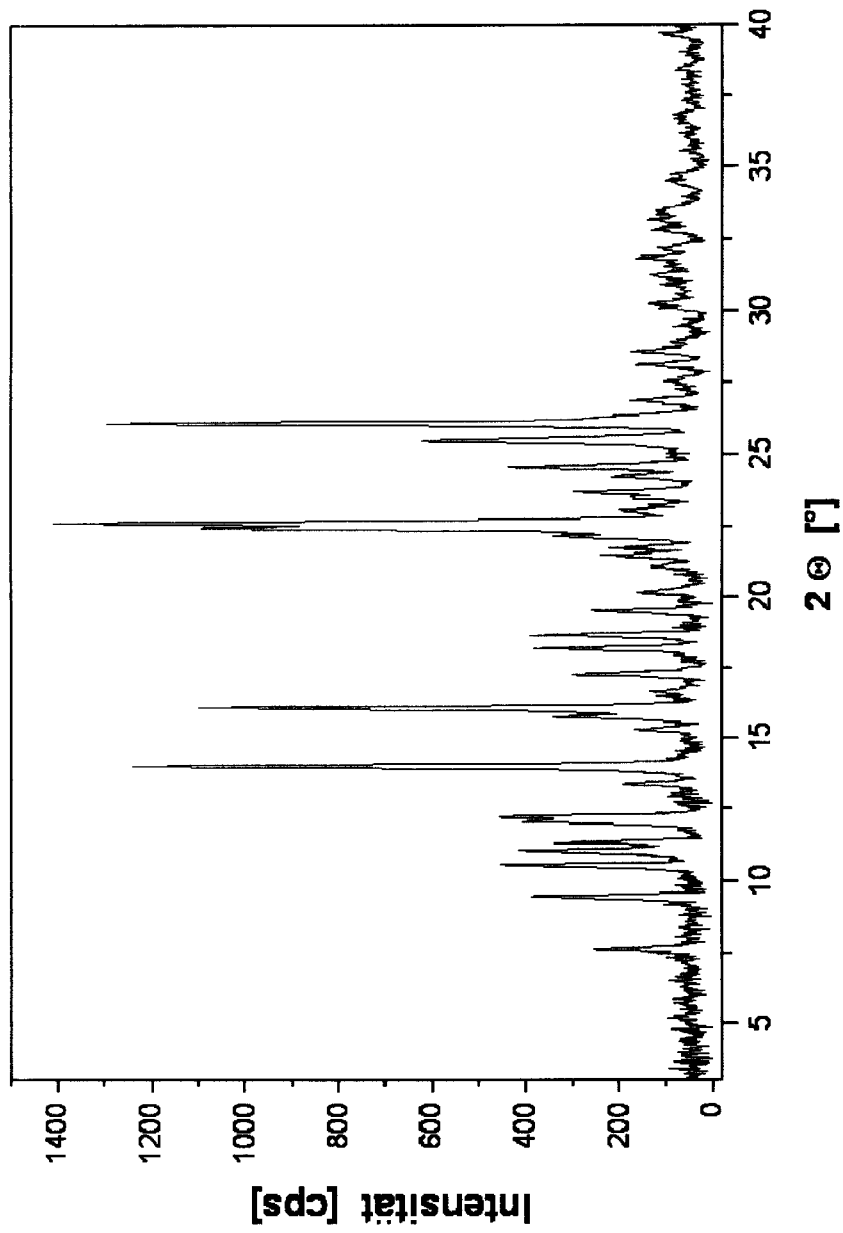


Abbildung 2.2:

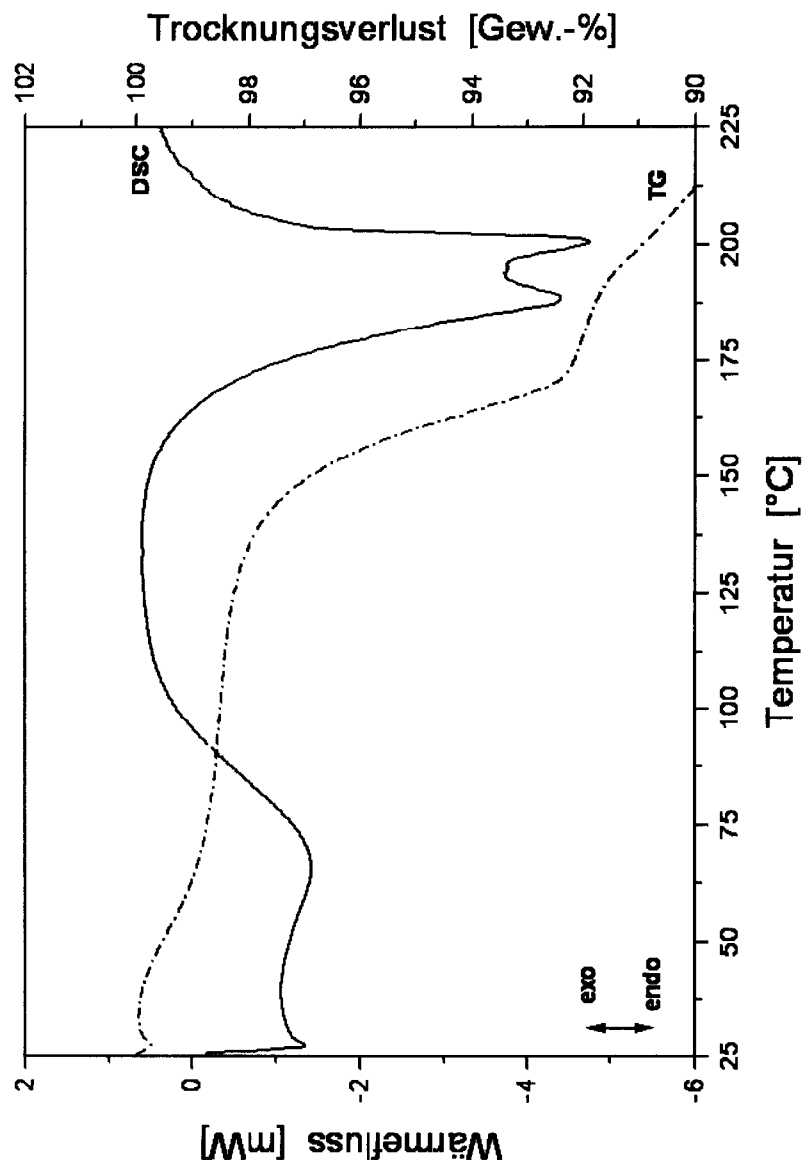


Abbildung 3.1:

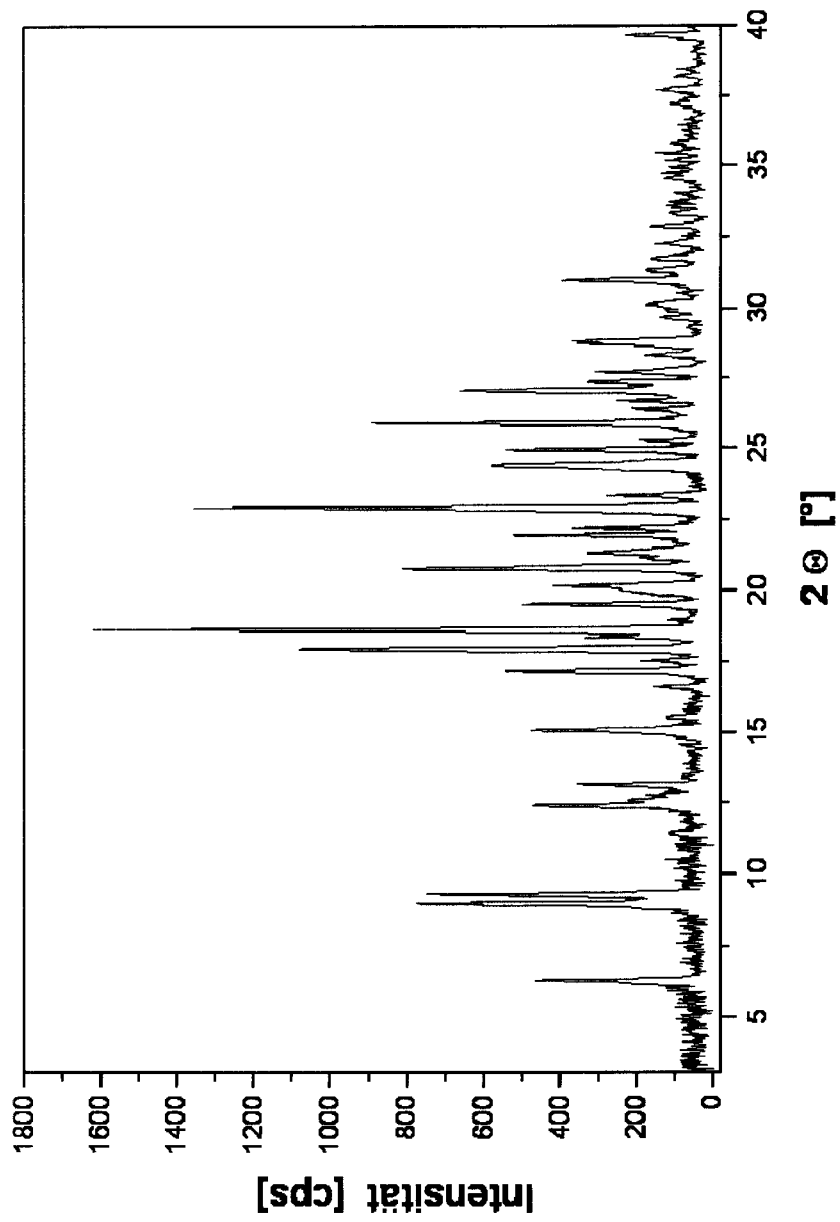


Abbildung 3.2:

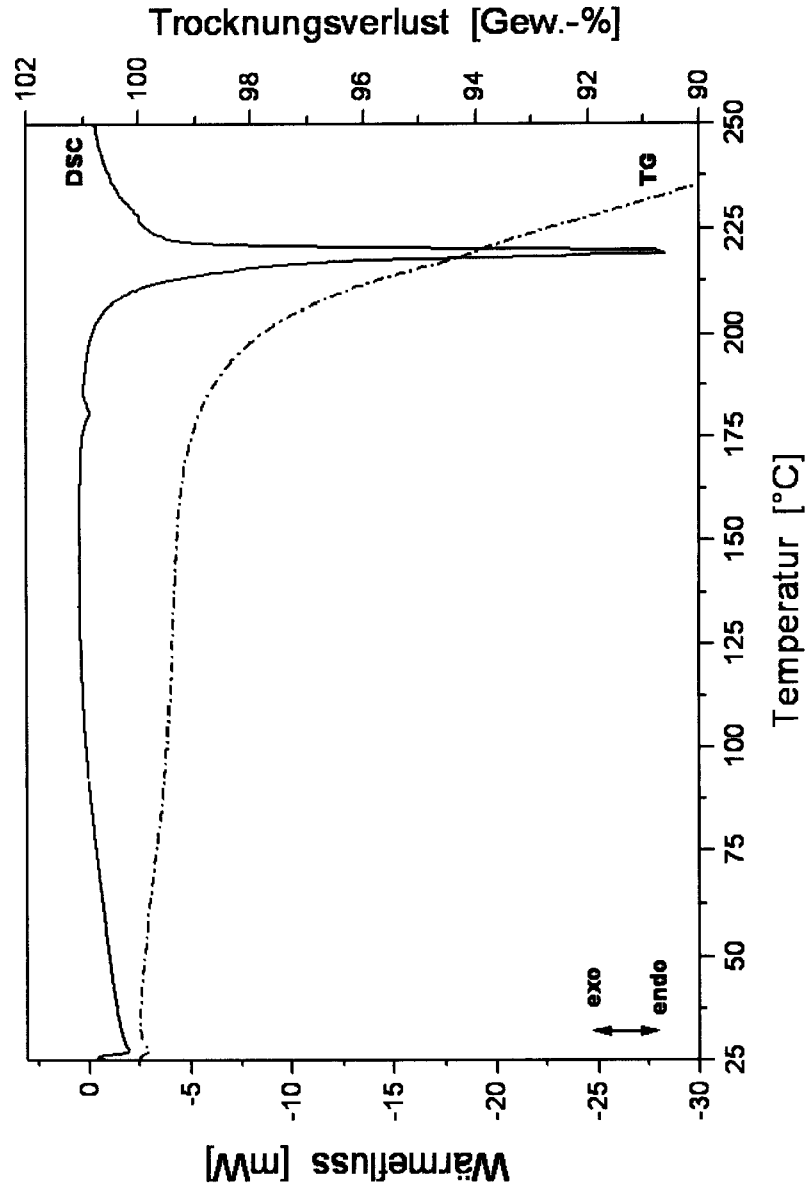


Abbildung 4.1:

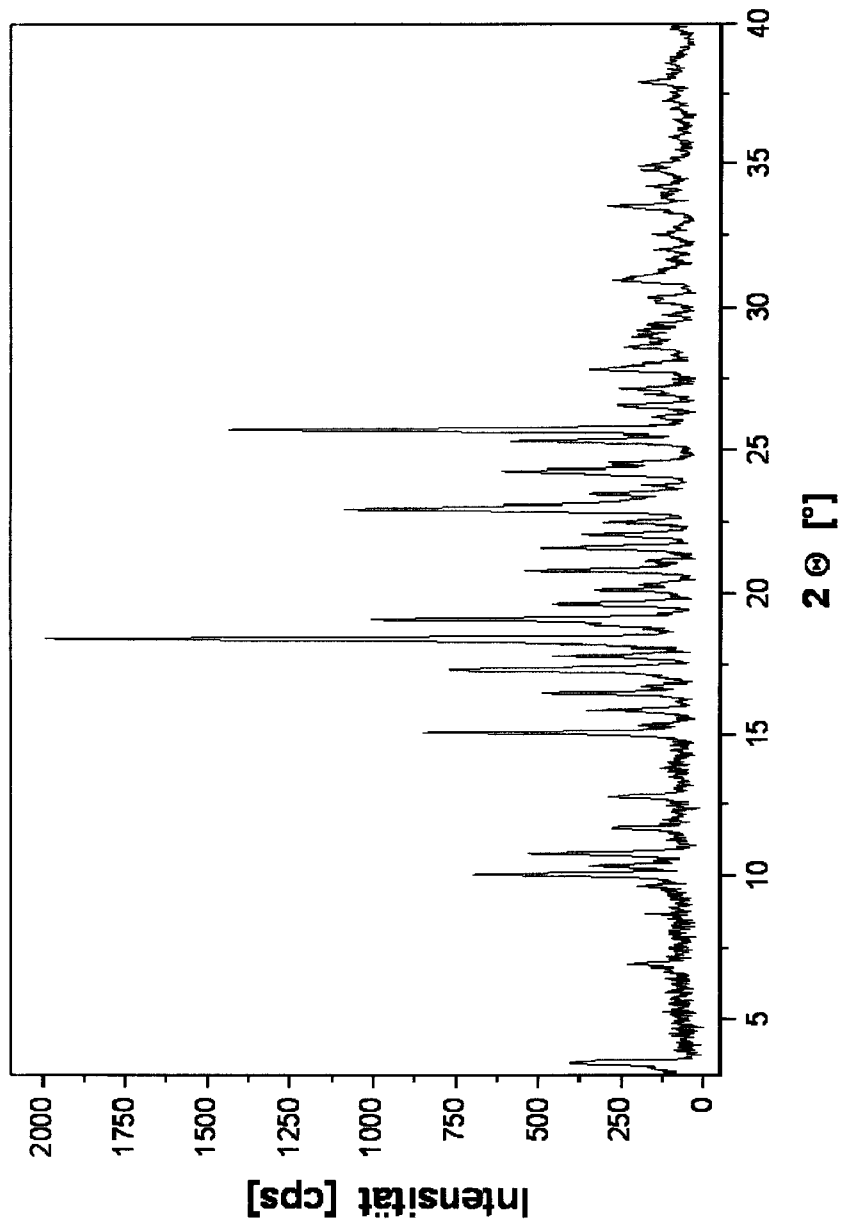


Abbildung 4.2:

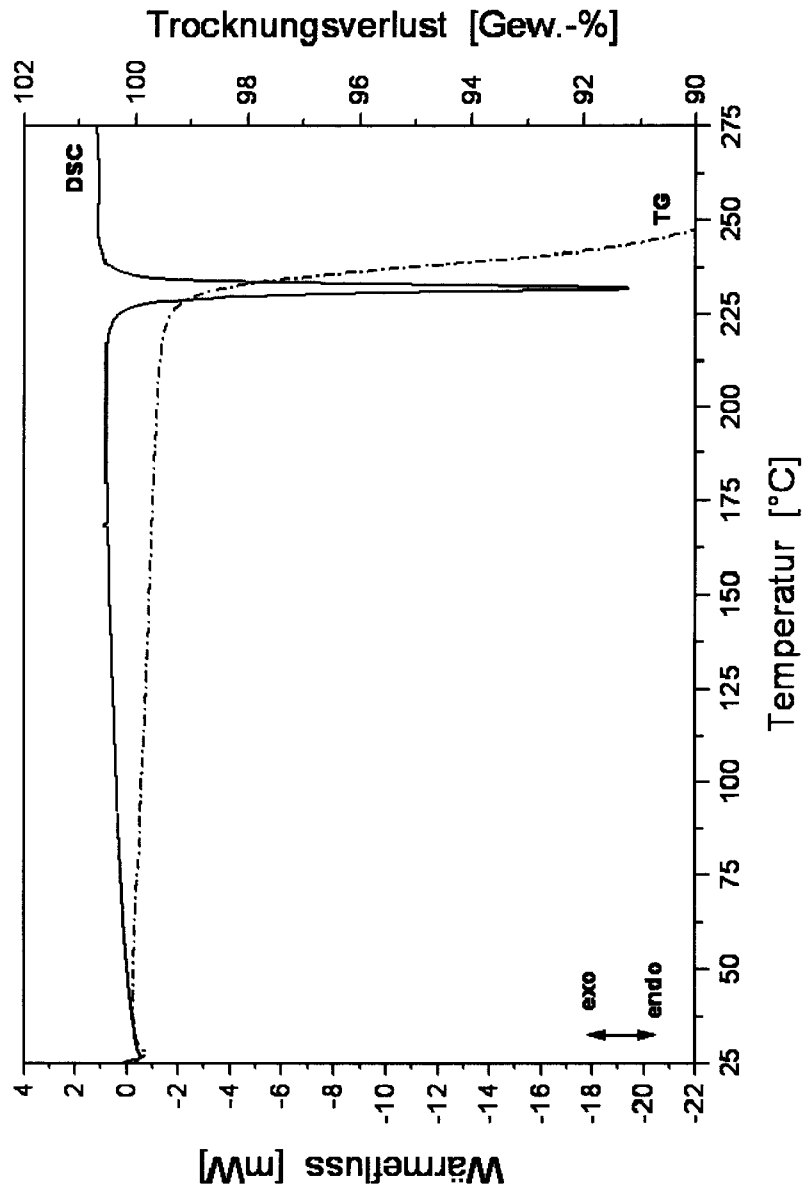


Abbildung 5.1:

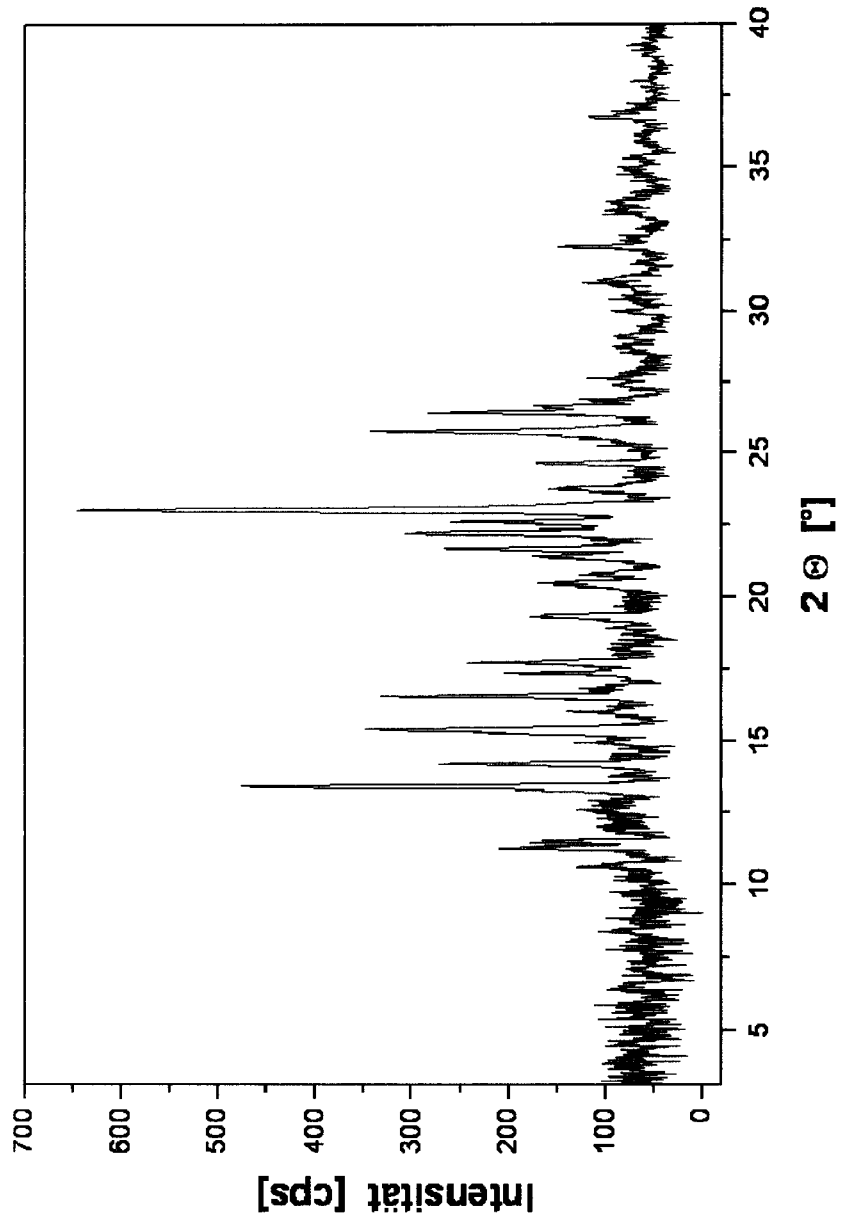


Abbildung 5.2:

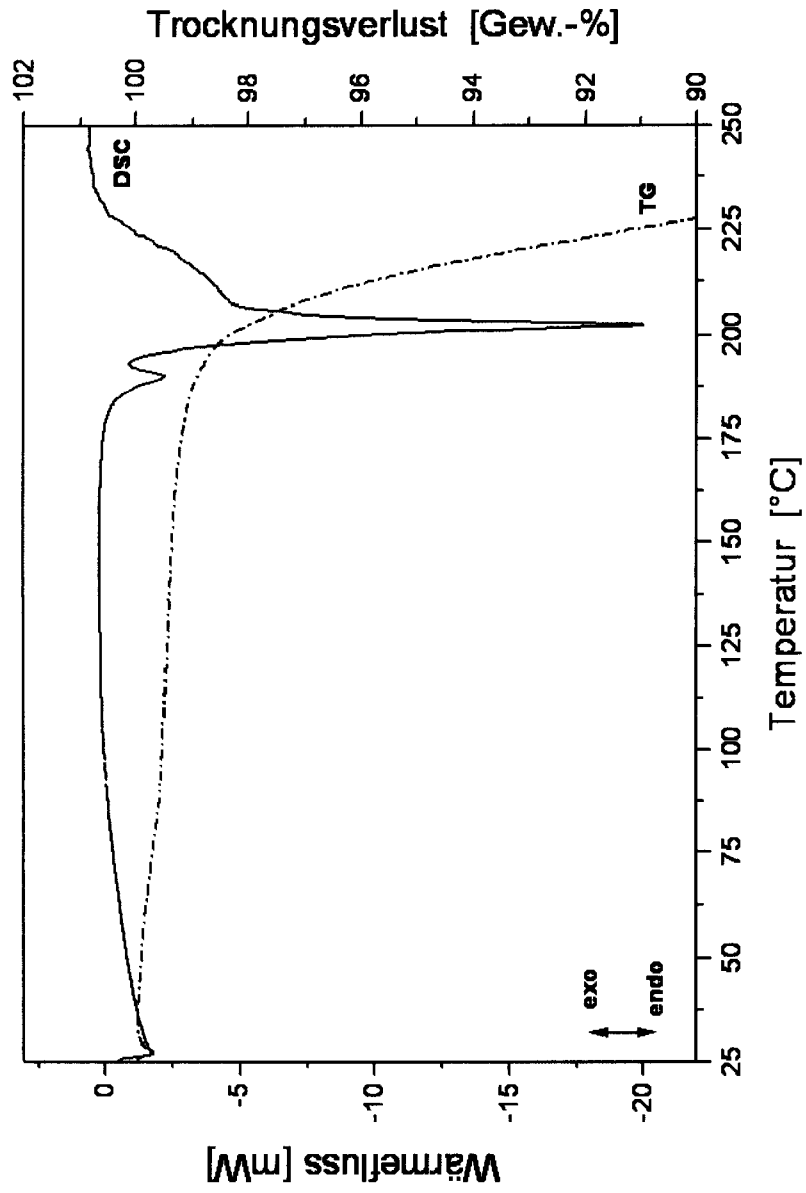


Abbildung 6.1:

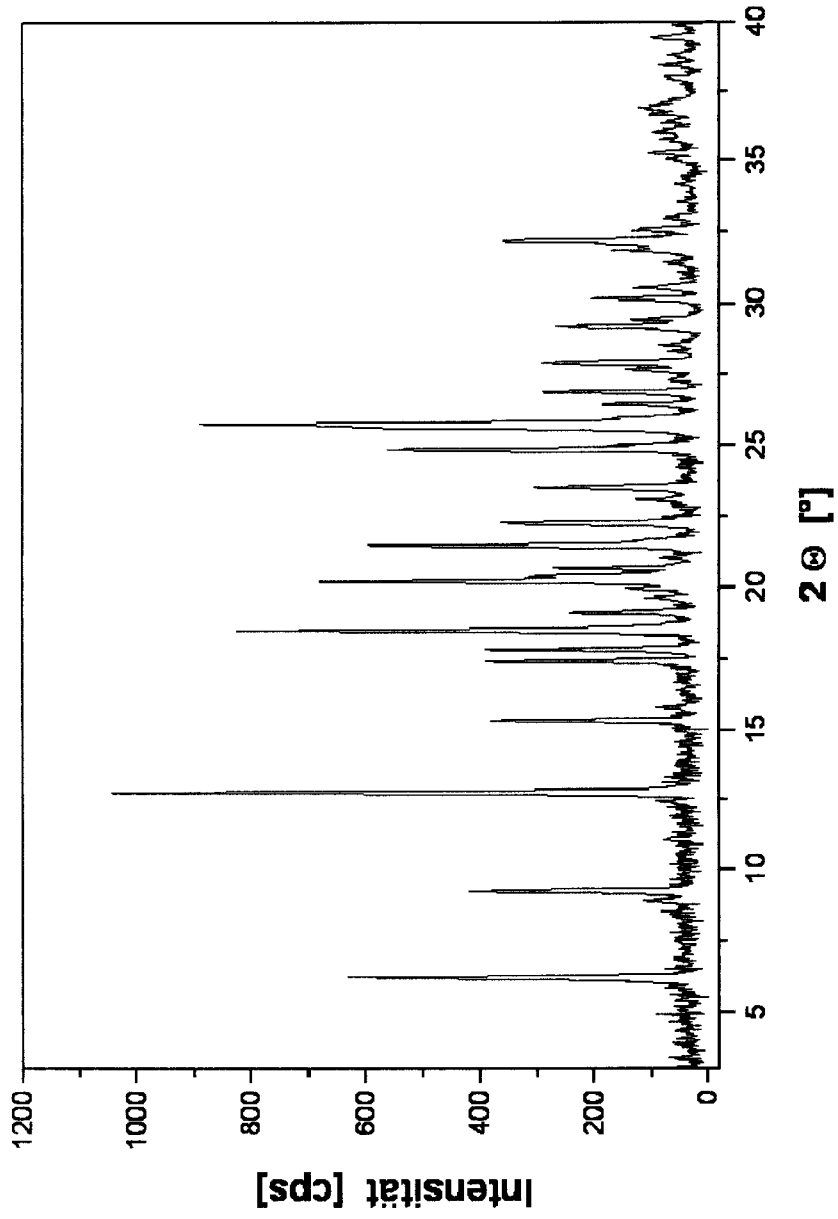


Abbildung 6.2:

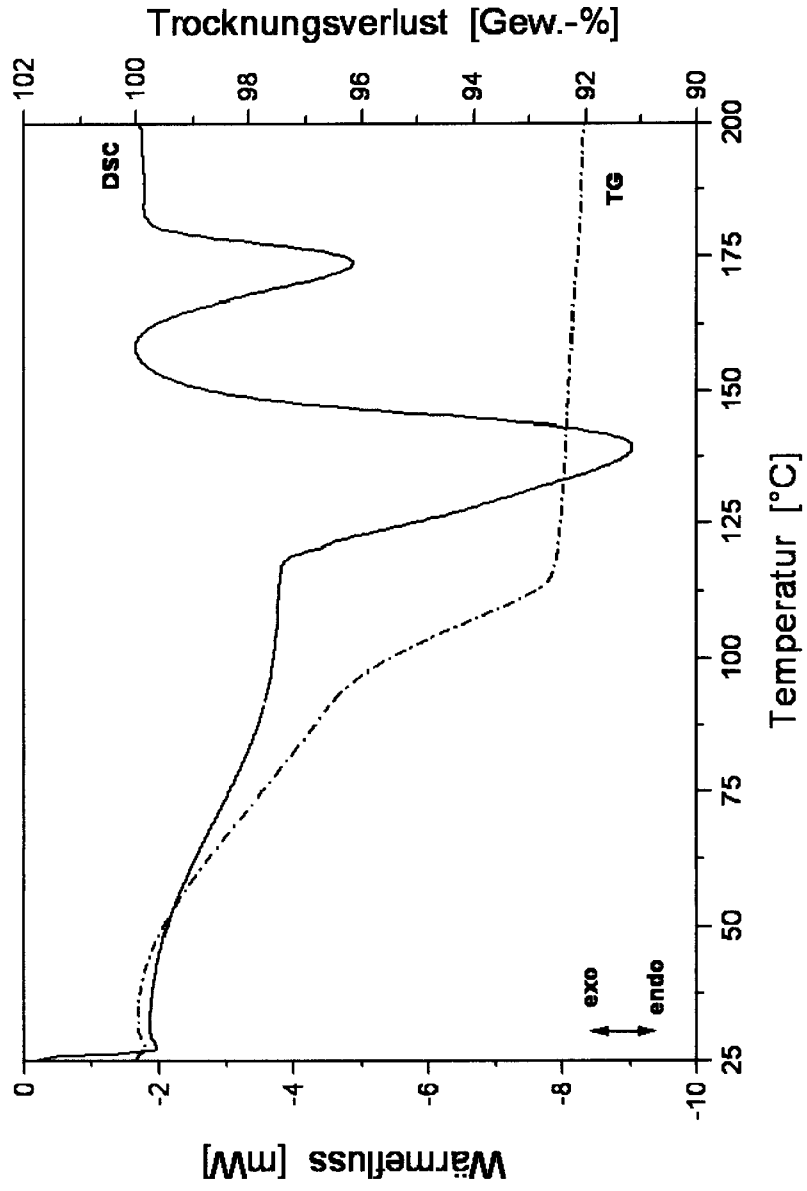


Abbildung 7.1:

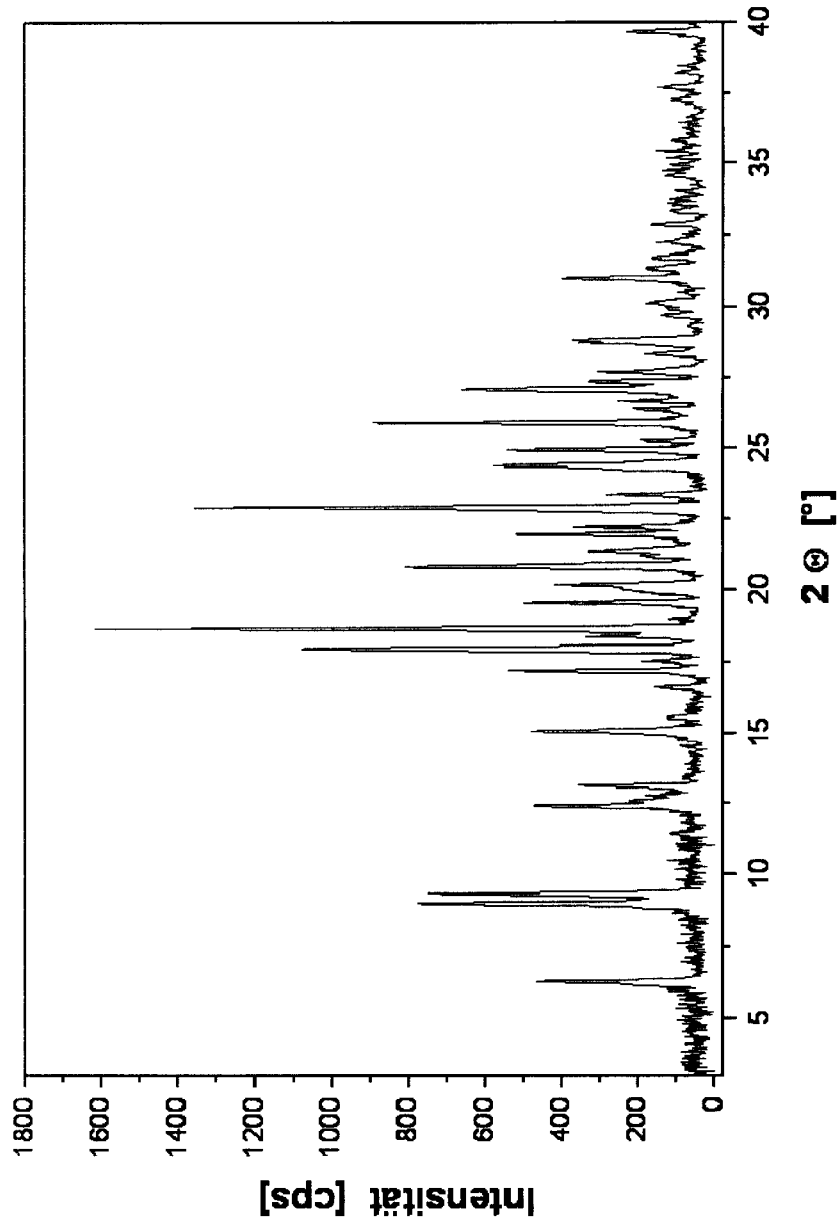
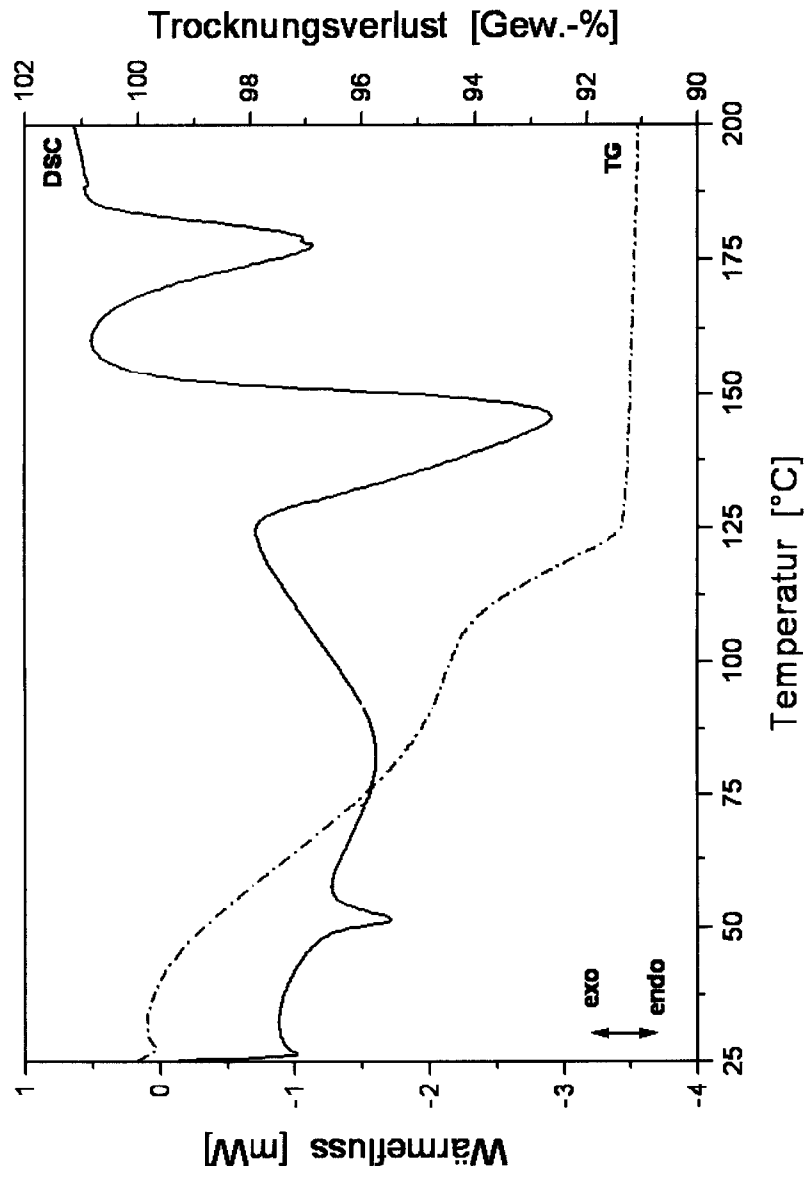


Abbildung 7.2:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/058051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/12 C07D413/14 A61P11/00 A61K31/538		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A01K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/087315 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KONET) 24 August 2006 (2006-08-24) page 15, line 30 - page 16, line 6; claims; examples	1-25
A	WO 01/83462 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SCHROMM KURT [DE]; WALLAND ALEXANDER) 8 November 2001 (2001-11-08) page 6, line 10 - line 17; example 5	1-25
A	WO 2005/077361 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYS) 25 August 2005 (2005-08-25) page 6, line 20 - line 26 page 11 - page 17	1-25
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 29 November 2007		Date of mailing of the international search report 03/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/058051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/045618 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 3 June 2004 (2004-06-03) page 12, line 14 - line 22 -----	1-25
A	EP 0 073 505 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]) 9 March 1983 (1983-03-09) page 12, paragraph 2 -----	1-25
A	EP 0 321 864 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 28 June 1989 (1989-06-28) page 12, line 35 - line 41 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/058051

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006087315	A	24-08-2006	AR 053135 A1	25-04-2007
			CA 2598355 A1	24-08-2006
			DE 102005007654 A1	24-08-2006
			EP 1853596 A1	14-11-2007
			US 2006189607 A1	24-08-2006
WO 0183462	A	08-11-2001	AU 5629301 A	12-11-2001
			BG 107120 A	30-05-2003
			BR 0110331 A	07-01-2003
			CA 2405745 A1	08-11-2001
			CN 1426401 A	25-06-2003
			CZ 20023537 A3	12-02-2003
			EE 200200602 A	15-04-2004
			EP 1305300 A1	02-05-2003
			HR 20020845 A2	31-10-2003
			HU 0300832 A2	28-08-2003
			JP 2003533448 T	11-11-2003
			MX PA02010179 A	25-04-2003
			NO 20025133 A	25-10-2002
			NZ 522677 A	29-10-2004
			PL 362868 A1	02-11-2004
			SK 15382002 A3	04-03-2003
			US 2002022625 A1	21-02-2002
YU 79502 A	25-05-2006			
WO 2005077361	A	25-08-2005	CA 2552871 A1	25-08-2005
			JP 2007522162 T	09-08-2007
WO 2004045618	A	03-06-2004	AU 2003285326 A1	15-06-2004
			BR 0316264 A	11-10-2005
			CA 2506082 A1	03-06-2004
			CN 1713914 A	28-12-2005
			DE 10253282 A1	27-05-2004
			EP 1562603 A2	17-08-2005
			HR 20050432 A2	30-06-2006
			JP 2006508140 T	09-03-2006
			KR 20050075013 A	19-07-2005
			MX PA05005081 A	01-07-2005
			ZA 200502246 A	01-12-2005
EP 0073505	A	09-03-1983	AR 231976 A1	30-04-1985
			AR 231977 A1	30-04-1985
			AU 553589 B2	24-07-1986
			AU 8787482 A	10-03-1983
			CA 1180012 A1	25-12-1984
			CS 236679 B2	15-05-1985
			DD 204477 A5	30-11-1983
			DE 3134590 A1	10-03-1983
			DK 389082 A	02-03-1983
			ES 8308318 A1	16-11-1983
			ES 8402279 A1	16-04-1984
			ES 8405778 A1	01-10-1984
			FI 822985 A	02-03-1983
			GB 2106105 A	07-04-1983
			GR 77275 A1	11-09-1984
			HU 186112 B	28-06-1985
			IE 53615 B1	21-12-1988
JP 1639639 C	18-02-1992			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/058051

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0073505	A		JP 3005392 B	25-01-1991
			JP 58052278 A	28-03-1983
			NO 822932 A	02-03-1983
			NZ 201777 A	30-08-1985
			PL 238077 A1	09-04-1984
			PT 75478 A	01-09-1982
			SU 1149876 A3	07-04-1985
			YU 194982 A1	31-12-1984
			ZA 8206349 A	25-04-1984
		EP 0321864	A	28-06-1989
CZ 8808435 A3	14-08-1996			
DD 280099 A5	27-06-1990			
DE 3743265 A1	29-06-1989			
DK 700788 A	20-06-1989			
FI 885811 A	20-06-1989			
HU 53866 A2	28-12-1990			
JP 2000239 A	05-01-1990			
MX 14253 A	01-09-1993			
NO 885598 A	20-06-1989			
NZ 227367 A	26-07-1990			
PH 27509 A	18-08-1993			
PL 276549 A1	21-08-1989			
PT 89234 A	29-12-1989			
SU 1628854 A3	15-02-1991			
YU 228688 A1	31-08-1990			
ZA 8809387 A	29-08-1990			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/058051

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D413/12 C07D413/14 A61P11/00 A61K31/538

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A01K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2006/087315 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KONET) 24. August 2006 (2006-08-24) Seite 15, Zeile 30 - Seite 16, Zeile 6; Ansprüche; Beispiele	1-25
A	WO 01/83462 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SCHROMM KURT [DE]; WALLAND ALEXANDER) 8. November 2001 (2001-11-08) Seite 6, Zeile 10 - Zeile 17; Beispiel 5	1-25
A	WO 2005/077361 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYIS) 25. August 2005 (2005-08-25) Seite 6, Zeile 20 - Zeile 26 Seite 11 - Seite 17	1-25
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | <ul style="list-style-type: none"> *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |
|---|--|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
29. November 2007	03/01/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, Stefan
---	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/058051

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/045618 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 3. Juni 2004 (2004-06-03) Seite 12, Zeile 14 - Zeile 22 -----	1-25
A	EP 0 073 505 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]) 9. März 1983 (1983-03-09) Seite 12, Absatz 2 -----	1-25
A	EP 0 321 864 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 28. Juni 1989 (1989-06-28) Seite 12, Zeile 35 - Zeile 41 -----	1-25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/058051

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006087315	A	24-08-2006	AR 053135 A1	25-04-2007
			CA 2598355 A1	24-08-2006
			DE 102005007654 A1	24-08-2006
			EP 1853596 A1	14-11-2007
			US 2006189607 A1	24-08-2006
WO 0183462	A	08-11-2001	AU 5629301 A	12-11-2001
			BG 107120 A	30-05-2003
			BR 0110331 A	07-01-2003
			CA 2405745 A1	08-11-2001
			CN 1426401 A	25-06-2003
			CZ 20023537 A3	12-02-2003
			EE 200200602 A	15-04-2004
			EP 1305300 A1	02-05-2003
			HR 20020845 A2	31-10-2003
			HU 0300832 A2	28-08-2003
			JP 2003533448 T	11-11-2003
			MX PA02010179 A	25-04-2003
			NO 20025133 A	25-10-2002
			NZ 522677 A	29-10-2004
			PL 362868 A1	02-11-2004
			SK 15382002 A3	04-03-2003
			US 2002022625 A1	21-02-2002
			YU 79502 A	25-05-2006
			WO 2005077361	A
JP 2007522162 T	09-08-2007			
WO 2004045618	A	03-06-2004	AU 2003285326 A1	15-06-2004
			BR 0316264 A	11-10-2005
			CA 2506082 A1	03-06-2004
			CN 1713914 A	28-12-2005
			DE 10253282 A1	27-05-2004
			EP 1562603 A2	17-08-2005
			HR 20050432 A2	30-06-2006
			JP 2006508140 T	09-03-2006
			KR 20050075013 A	19-07-2005
			MX PA05005081 A	01-07-2005
			ZA 200502246 A	01-12-2005
EP 0073505	A	09-03-1983	AR 231976 A1	30-04-1985
			AR 231977 A1	30-04-1985
			AU 553589 B2	24-07-1986
			AU 8787482 A	10-03-1983
			CA 1180012 A1	25-12-1984
			CS 236679 B2	15-05-1985
			DD 204477 A5	30-11-1983
			DE 3134590 A1	10-03-1983
			DK 389082 A	02-03-1983
			ES 8308318 A1	16-11-1983
			ES 8402279 A1	16-04-1984
			ES 8405778 A1	01-10-1984
			FI 822985 A	02-03-1983
			GB 2106105 A	07-04-1983
			GR 77275 A1	11-09-1984
			HU 186112 B	28-06-1985
			IE 53615 B1	21-12-1988
			JP 1639639 C	18-02-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/058051

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0073505	A	JP 3005392 B JP 58052278 A NO 822932 A NZ 201777 A PL 238077 A1 PT 75478 A SU 1149876 A3 YU 194982 A1 ZA 8206349 A	25-01-1991 28-03-1983 02-03-1983 30-08-1985 09-04-1984 01-09-1982 07-04-1985 31-12-1984 25-04-1984
EP 0321864	A	28-06-1989 AU 2702288 A CZ 8808435 A3 DD 280099 A5 DE 3743265 A1 DK 700788 A FI 885811 A HU 53866 A2 JP 2000239 A MX 14253 A NO 885598 A NZ 227367 A PH 27509 A PL 276549 A1 PT 89234 A SU 1628854 A3 YU 228688 A1 ZA 8809387 A	22-06-1989 14-08-1996 27-06-1990 29-06-1989 20-06-1989 20-06-1989 28-12-1990 05-01-1990 01-09-1993 20-06-1989 26-07-1990 18-08-1993 21-08-1989 29-12-1989 15-02-1991 31-08-1990 29-08-1990