

(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
25. August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/077361 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4196,
A61P 11/06, C07D 249/08, 405/04

9, 88447 Warthausen (DE). MACK, Jürgen [DE/DE];
Amriswilstrasse 7, 88400 Biberach (DE). SCHNAPP,
Andreas [DE/DE]; Esterbuch 5, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001232

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Februar 2005 (08.02.2005)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
04003354.0 14. Februar 2004 (14.02.2004) EP

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

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM,
CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR,
HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR,
MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (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, MC, 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 Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

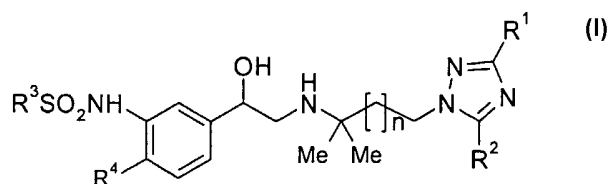
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOUYSSOU, Thierry
[FR/DE]; Ulrich-Schmid-Strasse 7, 88487 Mietingen (DE).
HOENKE, Christoph [DE/DE]; Turnierstrasse 43, 55218
Ingelheim (DE). KONETZKI, Ingo [DE/DE]; Müllerweg

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL, SUSTAINED-ACTION BETA-2-AGONISTS AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE LANGWIRKSAME BETA-2-AGONISTEN, UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to the use of com-
pounds of formula (I), in which the groups R¹, R², R³,
R⁴ and n can be defined as cited in the claims and the
description, for producing a medicament for the treat-
ment of inflammatory and obstructive respiratory tract
diseases. The invention also relates to novel compounds
of formula (I) per se.

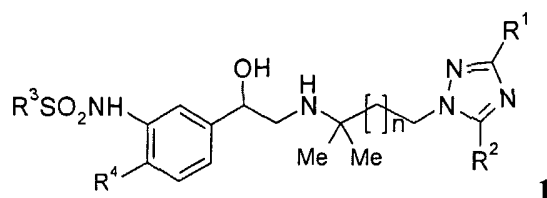
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung
betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) worin die Gruppen R¹, R², R³, R⁴ und n die in den Ansprüchen und in der
Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und
obstruktiven Atemwegserkrankungen, sowie neue Verbindungen der Formel (I) als solche.

WO 2005/077361 A1

**NEUE LANGWIRKSAME BETA-2-AGONISTEN,
UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel 1

5



worin die Gruppen R¹, R², R³, R⁴ und n die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
10 Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, sowie neue Verbindungen der Formel 1 als solche.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

15

Betamimetika (β-adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der
20 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.

25

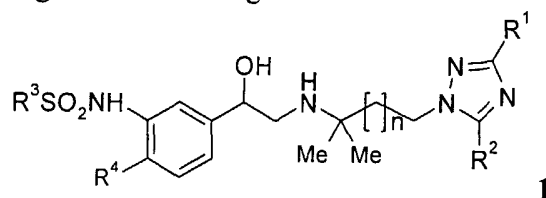
Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, dass der Patient sich relativ schnell
30 an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können. Es ist insbesondere Aufgabe der
35 vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels eingesetzt

werden können. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Betamimetika, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen verwendet 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.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der Formel 1 gelöst werden. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel 1



worin

R^1 Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{1-6}$ -haloalkyl, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, Halogen oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Aryl oder Heterocyclus, wobei Aryl oder Heterocyclus, wenn möglich jeweils optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 sind;

R^2 Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{1-6}$ -haloalkyl; bevorzugt Methyl;

R^3 $-C_{1-6}$ -alkyl; bevorzugt Methyl;

R^4 $-OH$, $-NH_2$, Halogen; bevorzugt $-OH$;

R^5 Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{3-6}$ -cycloalkyl, $-C_{1-6}$ -haloalkyl, $-COR^6$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$ oder $-SO_2NR^6R^7$, oder zwei R^5 miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus $-C_{2-6}$ -alkylen, $-C_{2-6}$ -alkenylen und $-O-C_{1-6}$ -alkylen- O ;

R^6 und R^7 Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{3-6}$ -cycloalkyl;

n 0, 1, 2 oder 3; bevorzugt 1;

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen

Bevorzugt ist die oben genannte Verwendung von Verbindungen der Formel 1 worin R^1 , R^2 , R^3 und n die oben genannte Bedeutung haben und

R^4 -OH

bedeutet, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Besonders bevorzugt ist die oben genannte Verwendung von Verbindungen der Formel 1 worin R^2 , R^3 , R^4 und n die oben genannte Bedeutung haben und

R^1 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -OH, -O-C₁₋₆-alkyl, Halogen oder Aryl, wenn möglich optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 ;

R^5 Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R^5 miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;

R^6 und R^7 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl; bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Besonders bevorzugt ist die oben genannte Verwendung von Verbindungen der Formel 1 worin

R^1 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, Aryl, wenn möglich optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 ;

R^2 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl; bevorzugt Methyl;

R^3 Methyl;

R^4 -OH;

R^5 Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R^5 miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;

R^6 und R^7 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;

n 0, 1, 2 oder 3; bevorzugt 1;

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Besonders bevorzugt ist die oben genannte Verwendung von Verbindungen der Formel 1 worin

- R¹ Wasserstoff, Aryl, wenn möglich optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁵;
- R² Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl; bevorzugt Methyl;
- R³ Methyl;
- 5 R⁴ -OH;
- R⁵ Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R⁵ miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;
- 10 R⁶ und R⁷ Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;
- n 0, 1, 2 oder 3; bevorzugt 1;

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

15 Besonders bevorzugt ist die oben genannte Verwendung von Verbindungen der Formel 1 worin

- R¹ Wasserstoff, Phenyl, optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁵;
- 20 R² Wasserstoff, Ethyl, Methyl; bevorzugt Methyl oder Ethyl;
- R³ Methyl;
- R⁴ OH;
- R⁵ Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶,
- 25 -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R⁵ miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;
- R⁶ und R⁷ Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;
- n 1;

30 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Besonders bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

35 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) und alle Formen des Lungenödems.

Bevorzugt ist vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter
5 Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung), wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma Bronchiale (im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls auch nur als Asthma bezeichnet) und COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

10 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen die ihren Ursprung haben in COPD oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines
15 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 Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.

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

30 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen
35 Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

5 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

10 Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

15 Besonders bevorzugt betrifft die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von Asthma oder COPD.

20 Die Erfindung betrifft ferner neue Verbindungen der Formel 1 als solche. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der Formel 1 worin R^1 , R^2 und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben können und worin R^3 Methyl und R^4 OH bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
25 einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1 worin R^1 und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben können und worin

30 R^2 Methyl oder Ethyl;
 R^3 Methyl und
 R^4 OH

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden
35 Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1 worin R^1 die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

R² Methyl oder Ethyl;

R³ Methyl;

R⁴ OH und

n 1

- 5 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1 worin

10 R¹ Wasserstoff, Phenyl, optional substituiert mit 1, 2 oder 3 gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁵;

R² Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³ Methyl;

R⁴ OH;

15 R⁵ Halogen, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷ oder zwei R⁵ miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;

R⁶ und R⁷ Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;

20 n 1;

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

25 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1 worin

R¹ Wasserstoff, Phenyl, optional substituiert mit 1, 2 oder 3 gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁵;

R² Ethyl oder Methyl; bevorzugt Methyl;

R³ Methyl;

30 R⁴ OH;

R⁵ Halogen, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷ oder zwei R⁵ miteinander verbunden bedeuten -O-C₁₋₆-alkylen-O-;

R⁶ und R⁷ Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl;

n 1;

- 35 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1 worin

R ¹	Phenyl, optional substituiert mit 1, 2 oder 3 gleichen oder unterschiedlichen Resten R ⁵ ;
R ²	Methyl, Ethyl; bevorzugt Methyl;
R ³	Methyl;
5 R ⁴	OH;
R ⁵	Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Ethyl, -CF ₃ , -COOH, -COOMe, -OH, -OMe;
n	1

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

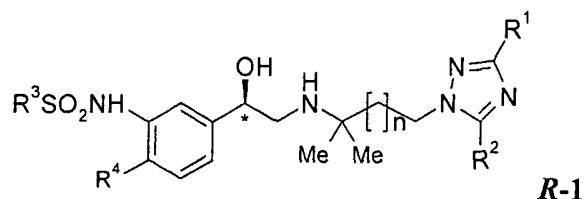
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 1 sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- N-[5-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid,
- N-[5-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-[5-(2-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid,
- 3-(1-{3-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester,
- N-[5-(2-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid,
- N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{3-[3-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-methansulfonamid,
- N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-methansulfonamid und
- N-{5-[2-[1,1-Dimethyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-2-hydroxy-phenyl}-methansulfonamid,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Die Verbindungen der Formel 1 können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate zur Anwendung

gelangen. Besonders bevorzugt gelangen Sie in Form der enantiomerenreinen Verbindungen zur Anwendung, wobei die Verbindungen der Formel 1, in denen das zum Phenylring benzyliche, asymmetrische Kohlenstoffzentrum "-CH(OH)-" *R*-konfiguriert ist. Die besonders bevorzugten *R*-Enantiomere der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind durch die allgemeine Formel **R-1** darstellbar,



worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben können.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren werden dabei beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-*p*-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

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

Als Alkylgruppen (Alkyl) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl 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.

Als Alkylengruppen (Alkylen) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propylen und Butylen alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste.

5 Als Alkenylengruppen (Alkenylen) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkenylengruppen mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Ethenylen, Propenylen oder Butenylen.

10 Als Cycloalkylgruppen (Cycloalkyl) werden, soweit nicht anders angegeben cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 6 bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Cyclopropyl, Cyclobutanyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

15 Als Alkyloxygruppen (O-Alkyl) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen -OMe, -OEt, -OProp oder -OBU verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyloxy *n*-Propyloxy und *iso*-Propyloxy, Butyloxy umfasst *iso*-Butyloxy, *sec*-Butyloxy und *tert*-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

25 Als Halogenalkylengruppen (Haloalkyl) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogenatome, bevorzugt durch Fluor ersetzt sind. Beispielsweise werden genannt: CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃.

30 Als Arylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, aromatische Ringsysteme mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Bevorzugte Arylgruppen sind Phenyl und Naphthyl, wobei Phenyl erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

35 Als heterocyclische Gruppen (Heterocyclus) werden, soweit nicht anders angegeben, aromatische oder nicht aromatische Ringsysteme mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1, 2 oder 3 Atomen ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N, bevorzugt N, bezeichnet. Besonders bevorzugte Heterocyclen sind Piperidin, Piperazin, Morpholin, Pyrolidin, Pyrrol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyrimidin, Thiophen, Tetrahydrofuran oder Furan.

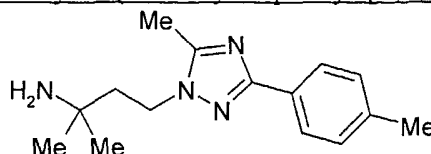
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen. Geeignete Herstellverfahren sind beispielsweise aus der EP 43 940 oder auch aus der WO 01/83462 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

5

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration von neuen erfindungsgemäßen Verbindungen. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

10

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



a) 4-Methyl-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid

1.65 g (72 mmol) Natrium werden in 80 mL Ethanol gelöst. 8.89 g (72 mmol)

15

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 eingeeengt und gekühlt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Ethanol und Diethylether gewaschen (5.7 g weißer Feststoff). Aus dem Filtrat werden nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel und Umkristallisation aus Ethanol weitere 1.2 g

20

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 wird der Feststoff in Chloroform gelöst. Der bei Kühlung ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute: 4.82 g (70%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 174$.

25

c) [1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propyl]-carbaminsäure tert-butyl ester

30

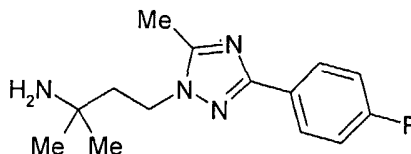
Zu einer Lösung von 4.87 g (28 mmol) 5-Methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol in 40 mL DMPU werden bei 0°C 1.35 g (34 mmol, 60%ig) Natriumhydrid gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine Stunde gerührt. 9.35 g (42 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.87 g (5 mmol)

Tetrabutylammoniumiodid werden zugegeben und es wird über Nacht bei 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
 5 gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Petrolether/Ethylacetat = 1:1). Öl. 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

10 Zu eine 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 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%,
 15 Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 259$.

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



20

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 1, Stufe a) beschriebenen Verfahren. Ausbeute: 5.78 g (91%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 196$.

25

b) 3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol

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

30

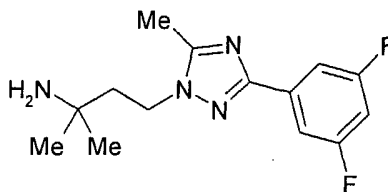
c) {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure tert-butyl ester

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

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. Weißer Feststoff. Ausbeute: 4.43 g (Trifluoacetat); 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-benzoesäurehydrazid wird die Verbindung in Analogie zur Vorschrift für Zwischenprodukt 1a) erhalten. Ausbeute: 4.49 g (95%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 214$.

b) 3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol

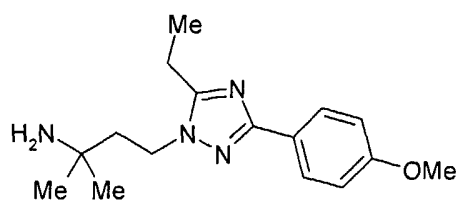
Hergestellt aus 4.61 g (22 mmol) 3,5-Difluor-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid. Ausbeute: 3.81 g (91%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 196$.

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 (29 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.27 g (3.5 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in Analogie zu Beispiel 1c) umgesetzt. Öl. 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 (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 Trifluoressigsäure in der für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen Weise umgesetzt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 2.11 g (Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 281$.

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



10

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 Ethanols 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. Leicht gelber Feststoff. 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

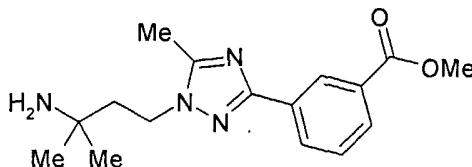
- 4.30 g (21.2 mmol) 5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol werden in 30 mL DMPU gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter Schutzgasatmosphäre werden anschließend portionsweise 1.02 g (24 mmol, 60%ig) Natriumhydrid zugegeben und die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine 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 eingengt. Das zurückbleibende Öl wird mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule (Petrolether/Ethylacetat = 3:7) gereinigt. Ausbeute: 6.82 g (83%); Massenspektroskopie
 5 $[M+H]^+ = 389$.

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
 10 insgesamt 20 mL Trifluoressigsäure getropft. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung eingengt und das zurückbleibende Öl mit Diethylether versetzt. Der ausfallende weiße Feststoff wird abfiltriert mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 7.86 g (Trifluoressigsäure); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 289$.

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



a) 3-[N'-Benzyloxycarbonyl-hydrazinocarbonyl]-benzoesäuremethylester

20 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
 25 Diethylether gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 14.1 g (79%); Massenspektroskopie $[M-H]^+ = 327$.

b) 3-Hydrazinocarbonyl-benzoesäuremethylester

14.6 g (44.5 mmol) 3-[N'-Benzyloxycarbonyl-hydrazinocarbonyl]-benzoesäuremethylester
 30 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. Weißer Feststoff. 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. Weißer Feststoff. 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. Weißer Feststoff. Ausbeute: 4.03 g (55%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 218$.

e) 3-[1-(3-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester

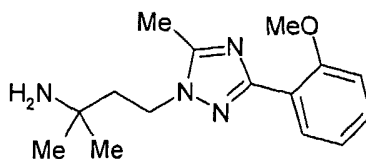
6.00 g (27.6 mmol) 3-(5-Methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester und 9.19 g (41.4 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester werden in der für Zwischenprodukt 1c) beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbes Öl. Ausbeute: 5.96 g (54%); Massenspektroskopie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

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

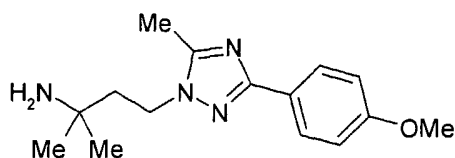
Erhalten aus 3-[1-(3-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen Verfahren. Ausbeute: 5.36 g (68%, Di-trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 303$.

Unter analoger Anwendung vorstehend genannter Syntheseverfahren können ferner die folgenden Zwischenprodukte erhalten werden.

Zwischenprodukt 6: 3-[5-Methyl-3-(2-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin

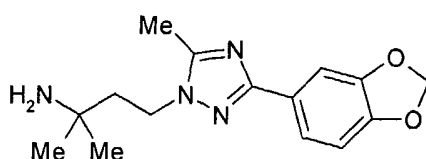


Zwischenprodukt 7: 3-[5-Methyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin

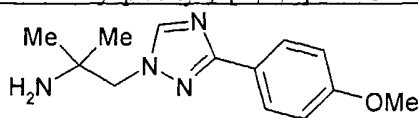


5

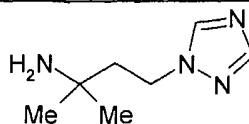
Zwischenprodukt 8: 3-[5-Methyl-3-(3-benzofuro[2,3-b]dioxol-5-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin



Zwischenprodukt 9: 2-[3-(4-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-ethylamin



Zwischenprodukt 10: 1,1,-Dimethyl-3-([1,2,4]triazol-1-yl)-propylamin



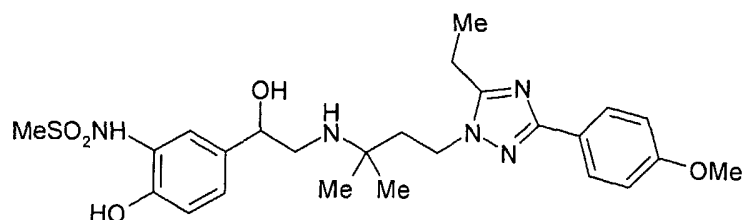
15

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1):

1 mmol N-[2-Benzoyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid und 1 mmol Amin (bzw. Zwischenprodukt) werden 30 Minuten in 5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 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

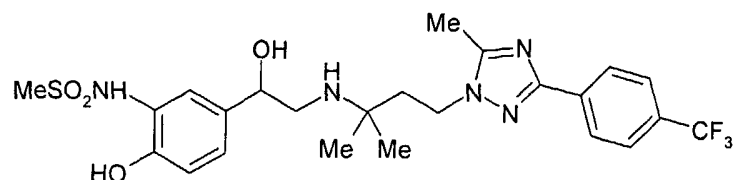
Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.

5 Beispiel 1: N-[5-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid



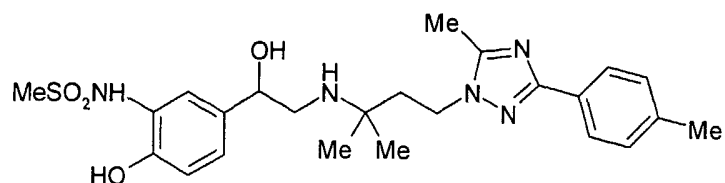
10 Hergestellt nach der AAV1 aus N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methansulfonamid und 3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin. Ausbeute: 255 mg (40% über 2 Stufen, Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 518$.

15 Beispiel 2: N-[5-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid



20 Erhalten nach der AAV1 aus der Umsetzung von N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methansulfonamid und 1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamin. Weißer Feststoff. Ausbeute: 78 mg (12% über 2 Stufen, Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 541$.

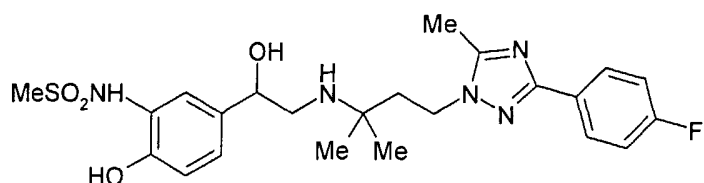
25 Beispiel 3: N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid



Erhalten nach der AAV1 aus N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid und 1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamin. Weißer Feststoff. Ausbeute: 7 mg (1% über 2 Stufen, Trifluoracetat);
 5 Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 488$.

Beispiel 4: N-[5-(2-{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid

10

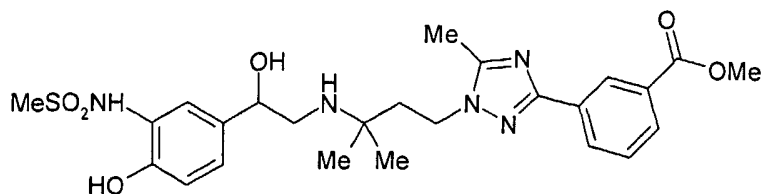


Herstellung aus N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid und 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach der AAV1. Weißer Feststoff. Ausbeute: 155 mg (26% über 2 Stufen, Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 492$.

15

Beispiel 5: 3-(1-{3-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methansulfonylamino-phenyl)-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester

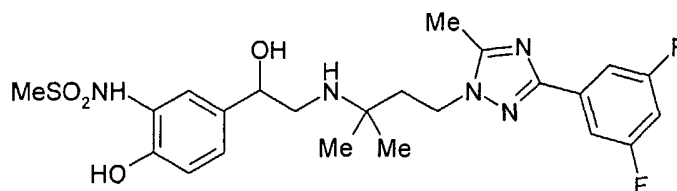
20



Herstellung nach der AAV1 aus N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid und 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester. Weißer Feststoff. Ausbeute: 36 mg (7% über 2 Stufen, Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 532$.

25

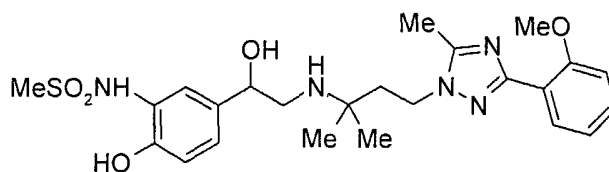
Beispiel 6: N-[5-(2-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]-methansulfonamid



5

Herstellung nach der AAV1 aus N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methansulfonamid und 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin. Weißer Feststoff. Ausbeute: 20 mg (3% über 2 Stufen,
10 Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 510$.

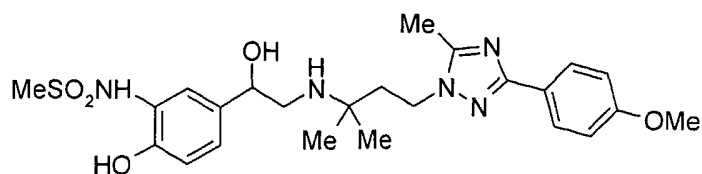
Beispiel 7: N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{3-[3-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-methansulfonamid



15

347 mg (1 mmol) 3-[3-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin Hydrochlorid werden mit Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Kieselgur gegeben und mit Dichlormethan eluiert. Das Eluat wird eingengt und der Rückstand in 5 mL THF aufgenommen. Es werden 379 mg (1 mmol) N-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methansulfonamid zugegeben und man läßt 30 min bei Raumtemperatur rühren. Nach Abkühlung auf 0°C werden 1.5 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumborhydrid in THF zugetropft und es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt, eine Stunde gerührt und dann mit Dichlormethan als Eluens über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in 5 mL Methanol aufgenommen. Anschließend wird mit 100 mg Palladium auf Kohle bei 2.5 bar hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingengt. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand chromatographiert (RP,
20 Acetonitril:Wasser-Gradient mit 0.1 % Trifluoracetat). Ausbeute: 323 mg (52%,
30 Trifluoracetat); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 504$.

Beispiel 8: *N*-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-methansulfonamid

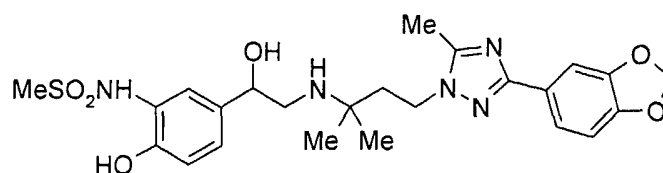


5

379 mg (1 mmol) *N*-[2-Benzoyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid und 274 mg (1 mmol) 3-[3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin werden in 5 mL Ethanol suspendiert und auf 70°C erwärmt. Die entstandene Lösung wird eine Stunde bei 70°C gerührt und dann auf
 10 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 Methylenchlorid/Methanol 15:1 nachgewaschen, eingengt und chromatographiert (Kieselgel; Dichlormethan mit 0-10% Methanol:Ammoniak = 9:1). Die
 15 so erhaltene Benzylverbindung wird in 10 mL Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle bei 2.5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingengt. Ausbeute: 339 mg (67%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 504$.

Beispiel 9: *N*-(5-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid

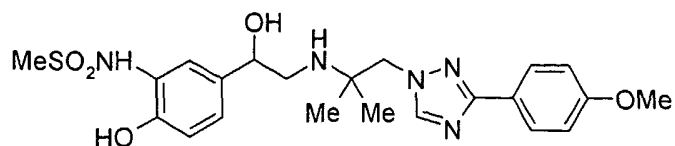
20



In Analogie zur Vorschrift für Beispiel 7 werden 379 mg (1 mmol) *N*-[2-Benzoyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid und 288 mg (1 mmol) 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin miteinander
 25 umgesetzt. Die anschließende Debenzylierung liefert die Zielverbindung. Ausbeute: 371 mg (72%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 518$.

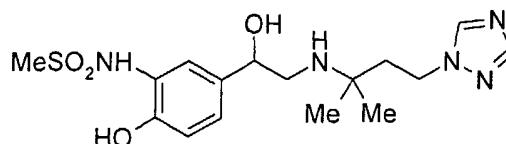
Beispiel 10: *N*-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-methansulfonamid

30



Aus der Umsetzung von 379 mg (1 mmol) *N*-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methansulfonamid und 246 mg (1 mmol) 2-[3-(4-Methoxy-phenyl)-
 5 [1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-ethylamin in der für Beispiel 7 beschriebenen Weise und nachfolgender Debenzylierung wird die Zielverbindung erhalten. Ausbeute: 305 mg (64%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 476$.

Beispiel 11: *N*-{5-[2-[1,1-Dimethyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-2-hydroxy-phenyl}-methanesulfonamid



Die Zielverbindung wird in Analogie zu den Vorschriften für Beispiel 7 aus 379 mg
 15 (1 mmol) *N*-[2-Benzyloxy-5-[2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-methanesulfonamid und 154 mg (1 mmol) 1,1-Dimethyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-propylamin hergestellt. Farbloser Feststoff. Ausbeute: 225 mg (59%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 384$.

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

25 Dies sind beispielsweise die Behandlung von entzündlichen und obstruktiven 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
 30 distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen verwendet, die ausgewählt sind aus der

Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung), wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma Bronchiale und COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

5

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel **1** ferner zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen verwendet, die ihren Ursprung haben in COPD oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

10

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

15

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel **1** ferner zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen verwendet, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie 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 Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

20

25

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel **1** ferner verwendet zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

30

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

35

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

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

- 5 Bevorzugt ist ferner Verwendung der Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

10 Besonders bevorzugt ist ferner 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 zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von Asthma oder COPD.

15

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

- 20 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 Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie
25 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

30 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 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.

- 35 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder 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.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien,
5 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 Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösungsmittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder
10 Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln inkapselt.
15 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische
20 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,
25 Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

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

Bei der erfindungsgemäß bevorzugten Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Asthma oder COPD werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt. Als inhalierbare
40 Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder

treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung
5 detailliert beschrieben.

Erfindungsgemäß einsetzbare Inhalationspulver können **1** entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen enthalten.
Sind die Wirkstoffe **1** im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen
10 enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:
Monosaccharide (z.B. 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
15 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
20 maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll 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
25 Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff **1**, 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
30 bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können **1** im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können **1** in getrennten Darreichungsformen oder in
35 einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei **1** entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
40 Kohlenwasserstoffen wie *n*-Propan, *n*-Butan oder Isobutan und

Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227
5 und Mischungen derselben.

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

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

15 Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe **1** in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen erfolgen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist
20 nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die **1** enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts
25 können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder
30 Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die
35 neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA)
40 oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder

Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und dem Wirkstoff 1 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

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 1 bereits bei Dosen im μg -Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des μg -Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Milligrammbereich liegen.

5

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

10

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

A)	Tabletten	pro Tablette
15	Wirkstoff der Formel 1	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
20		500 mg

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.

30	B)	Tabletten	pro Tablette
		Wirkstoff der Formel 1	80 mg
		Milchzucker	55 mg
		Maisstärke	190 mg
		Mikrokristalline Cellulose	35 mg
35		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
		Magnesiumstearat	2 mg
			400 mg

40

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 Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpresst das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)	Ampullenlösung		
	Wirkstoff der Formel 1	50 mg	
	Natriumchlorid	50 mg	
10	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 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.

D)	Dosieraerosol		
	Wirkstoff der Formel 1	0,005	
20	Sorbitantriöleat	0,1	
	Monofluortrichlormethan und TG134a : TG227 2:1	ad	100

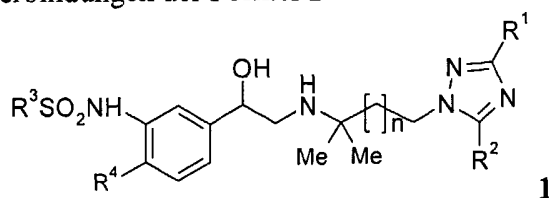
Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

F)	Inhalationspulver		
	Wirkstoff der Formel 1	12 µg	
30	Lactose Monohydrat	ad	10 mg

Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Verbindungen der Formel 1



5 worin

R^1 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -OH, -O-C₁₋₆-alkyl, Halogen oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Aryl oder Heterocyclus, wobei Aryl oder Heterocyclus, wenn möglich jeweils optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 sind;

10

R^2 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-haloalkyl;

R^3 -C₁₋₆-alkyl;

R^4 -OH, -NH₂, Halogen;

R^5 Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R^5 miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;

15

R^6 und R^7 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;

20

n 0, 1, 2 oder 3;

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen

25

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin in den Verbindungen der Formel 1 R^1 , R^2 , R^3 und n die in Anspruch 1 genannten Bedeutung haben können und worin R^4 -OH bedeutet.

30

3. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R^2 , R^3 , R^4 und n die oben genannte Bedeutung haben und

R^1 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -OH, -O-C₁₋₆-alkyl, Halogen oder Aryl, wenn möglich optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 ;

35

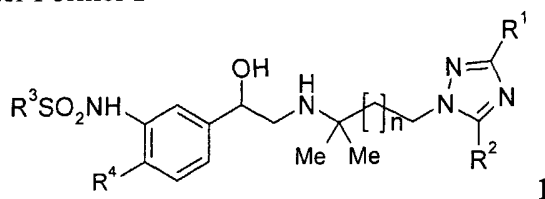
- R^5 Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R⁵ miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;
- R^6 und R^7 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.
4. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1-3, worin
- R^1 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, Aryl, wenn möglich optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁵;
- R^2 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl;
- R^3 Methyl;
- R^4 -OH;
- R^5 Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R⁵ miteinander verbunden bedeuten eine Gruppe ausgewählt aus -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;
- R^6 und R^7 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;
- n 0, 1, 2 oder 3;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1-4, worin
- R^1 Wasserstoff, Aryl, wenn möglich optional substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁵;
- R^2 Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl;
- R^3 Methyl;
- R^4 -OH;
- R^5 Halogen, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl, -C₁₋₆-haloalkyl, -COR⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶ oder -SO₂NR⁶R⁷, oder zwei R⁵

miteinander verbunden bedeuten eine Gruppe ausgewählt aus
 -C₂₋₆-alkylen, -C₂₋₆-alkenylen und -O-C₁₋₆-alkylen-O-;
 R⁶ und R⁷ Wasserstoff, -C₁₋₆-alkyl, -C₃₋₆-cycloalkyl;
 n 0, 1, 2 oder 3;

5 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die
 10 Verbindungen der Formel 1 in Form ihrer *R*-Enantiomere zur Anwendung gelangen.

7. Verbindungen der Formel 1



15 worin R¹, R² und n die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können und worin

R³ Methyl;

R⁴ OH,

20 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

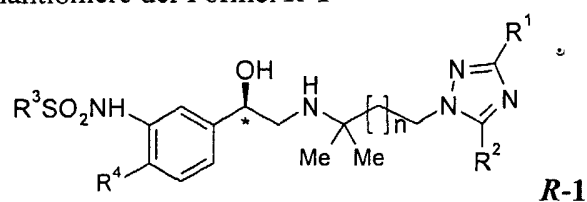
8. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 7, worin R² Methyl oder Ethyl
 25 bedeutet, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

9. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 7 oder 8, worin n = 1 bedeutet,
 30 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

10. Verbindungen der Formel **1** nach einem der Ansprüche 7 - 9, worin
- R^1 Wasserstoff, Phenyl, optional substituiert mit 1, 2 oder 3 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 ;
- R^2 Methyl oder Ethyl;
- R^3 Methyl;
- R^4 OH;
- R^5 Halogen, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{3-6}$ -cycloalkyl, $-C_{1-6}$ -haloalkyl, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6SO_2R^7$ oder zwei R^5 miteinander verbunden eine Gruppe ausgewählt aus $-C_{2-6}$ -alkylen, $-C_{2-6}$ -alkenylen und $-O-C_{1-6}$ -alkylen-O-;
- R^6 und R^7 Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{3-6}$ -cycloalkyl;
- n 1;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

11. Verbindungen der Formel **1** nach einem der Ansprüche 7-10, worin
- R^1 Wasserstoff, Phenyl, optional substituiert mit 1, 2 oder 3 gleichen oder unterschiedlichen Resten R^5 ;
- R^2 Methyl oder Ethyl;
- R^3 Methyl;
- R^4 OH;
- R^5 Halogen, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{1-6}$ -haloalkyl, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ oder zwei R^5 miteinander verbunden bedeuten $-O-C_{1-6}$ -alkylen-O-;
- R^6 und R^7 Wasserstoff, $-C_{1-6}$ -alkyl;
- n 1;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

12. Verbindungen der Formel **1**, worin die Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und n die in den Ansprüchen 7-11 genannten Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form der R-Enantiomere der Formel **R-1**



vorliegen.

13. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12 als Arzneimittel.
- 5 14. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 7 - 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen therapeutisch wirksame Dosen eines Betamimetikum einen therapeutischen Nutzen entfalten können.
- 10 15. Pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12.
16. Inhalativ applizierbare pharmazeutische Formulierung, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer Verbindung der Formel 1 gemäß einem Ansprüche 1 bis 12.
- 15 17. Inhalativ applizierbare pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Inhalationspulvern, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
 PCT/EP2005/001232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4196 A61P11/06 C07D249/08 C07D405/04

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)
 IPC 7 C07D A61K 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, 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 2004/039784 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; HAMILTON BRADFORD S (DE); MUELLER STEPHA) 13 May 2004 (2004-05-13) claims 4,9 page 12, line 16 - line 17 page 15, lines 1-3 page 15, line 21 - line 26 table 1	7-13,15
Y	EP 0 008 653 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 19 March 1980 (1980-03-19) cited in the application Seite 27 dritte Verbindung; claims	1-17
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

18 April 2005

Date of mailing of the international search report

25/04/2005

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

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/001232

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/83462 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXANDE) 8 November 2001 (2001-11-08) cited in the application claims page 9; example 5 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2005/001232

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001232


Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004039784	A	13-05-2004	DE 10251170 A1	13-05-2004
			AU 2003278157 A1	25-05-2004
			WO 2004039784 A1	13-05-2004
			US 2004127733 A1	01-07-2004

EP 0008653	A	19-03-1980	DE 2833140 A1	07-02-1980
			AT 1193 T	15-07-1982
			AU 528003 B2	31-03-1983
			AU 4930379 A	31-01-1980
			CA 1132550 A1	28-09-1982
			DE 2963105 D1	05-08-1982
			DK 317679 A ,B,	29-01-1980
			EP 0008653 A1	19-03-1980
			ES 482888 A1	16-04-1980
			ES 482897 A1	16-04-1980
			ES 482898 A1	16-04-1980
			FI 792356 A ,B,	29-01-1980
			GR 69973 A1	22-07-1982
			IE 48603 B1	20-03-1985
			IL 57916 A	31-10-1983
			JP 1044704 B	29-09-1989
			JP 1559116 C	16-05-1990
			JP 55020783 A	14-02-1980
			MX 5654 E	01-12-1983
			NO 792485 A ,B,	29-01-1980
			NZ 191149 A	17-08-1982
			PH 20085 A	24-09-1986
			PT 69991 A	01-08-1979
			US 4378361 A	29-03-1983
US 4581367 A	08-04-1986			
US 4647563 A	03-03-1987			
YU 183179 A1	31-12-1983			
ZA 7903861 A	25-03-1981			

WO 0183462	A	08-11-2001	DE 10051318 A1	27-06-2002
			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
			WO 0183462 A1	08-11-2001
			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
			ZA 200208658 A	14-10-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

 /EP2005/001232

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4196 A61P11/06 C07D249/08 C07D405/04

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K 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, 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 2004/039784 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; HAMILTON BRADFORD S (DE); MUELLER STEPHA) 13. Mai 2004 (2004-05-13) Ansprüche 4,9 Seite 12, Zeile 16 - Zeile 17 Seite 15, Zeilen 1-3 Seite 15, Zeile 21 - Zeile 26 Tabelle 1	7-13,15
Y	EP 0 008 653 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 19. März 1980 (1980-03-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 27 dritte Verbindung; Ansprüche	1-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° 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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. April 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/83462 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXANDE) 8. November 2001 (2001-11-08) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 9; Beispiel 5 -----	1-17

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP/2005/001232

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004039784 A	13-05-2004	DE 10251170 A1	13-05-2004
		AU 2003278157 A1	25-05-2004
		WO 2004039784 A1	13-05-2004
		US 2004127733 A1	01-07-2004
EP 0008653 A	19-03-1980	DE 2833140 A1	07-02-1980
		AT 1193 T	15-07-1982
		AU 528003 B2	31-03-1983
		AU 4930379 A	31-01-1980
		CA 1132550 A1	28-09-1982
		DE 2963105 D1	05-08-1982
		DK 317679 A ,B,	29-01-1980
		EP 0008653 A1	19-03-1980
		ES 482888 A1	16-04-1980
		ES 482897 A1	16-04-1980
		ES 482898 A1	16-04-1980
		FI 792356 A ,B,	29-01-1980
		GR 69973 A1	22-07-1982
		IE 48603 B1	20-03-1985
		IL 57916 A	31-10-1983
		JP 1044704 B	29-09-1989
		JP 1559116 C	16-05-1990
		JP 55020783 A	14-02-1980
		MX 5654 E	01-12-1983
		NO 792485 A ,B,	29-01-1980
		NZ 191149 A	17-08-1982
		PH 20085 A	24-09-1986
		PT 69991 A	01-08-1979
		US 4378361 A	29-03-1983
		US 4581367 A	08-04-1986
		US 4647563 A	03-03-1987
		YU 183179 A1	31-12-1983
ZA 7903861 A	25-03-1981		
WO 0183462 A	08-11-2001	DE 10051318 A1	27-06-2002
		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
		WO 0183462 A1	08-11-2001
		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
ZA 200208658 A	14-10-2003		