

(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
24. August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/087315 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

88447 Birkenhard (DE). **HOENKE, Christoph** [DE/DE];
Turnierstrasse 43, 55218 Ingelheim (DE). **SCHNAPP,**
Andreas [DE/DE]; Esterbuch 5, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/050898

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; c/o Boehringer In-
gelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Februar 2006 (13.02.2006)

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 007 654.8

19. Februar 2005 (19.02.2005) DE

(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, KM, KN,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD,
MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI,
NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
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 Am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

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

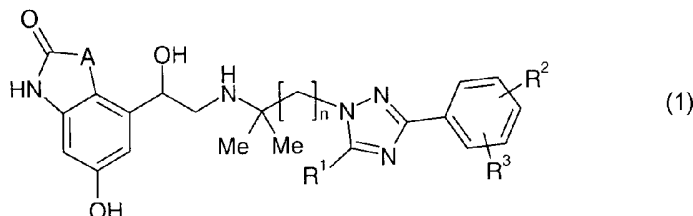
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KONETZKI, Ingo**
[DE/DE]; Muellerweg 9, 88447 Warthausen (DE).
BOUYSSOU, Thierry [FR/DE]; Berggrubenweg Nr. 21,

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, LONG-ACTING BETAMIMETICS FOR TREATING RESPIRATORY DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE, LANGWIRKSAME BETAMIMETIKA ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSERKRANKUN-
GEN



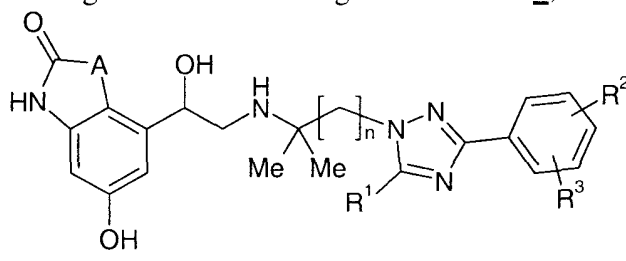
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula 1, in which n, A, R¹, R² and R³ have the meanings as cited in the
description and in the claims, to a method for the production thereof, and to their use as medicaments, particularly as medicaments
for treating respiratory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1, worin n, A, R¹, R² und R³ die in der Be-
schreibung und in den Ansprüchen genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung
als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

WO 2006/087315 A1

NEUE, LANGWIRKSAME BETAMIMETIKA ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSEKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1,



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

Hintergrund der Erfindung

Betamimetika (β-adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt. Beispielsweise sei diesbezüglich auf die Offenbarung der WO 04/045618, der WO 01/83462 aber auch älterer Veröffentlichungen, wie beispielsweise der US 4,460,581 oder auch der US 4,154,829 verwiesen. Diese schlagen Betamimetika zur Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen vor.

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

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

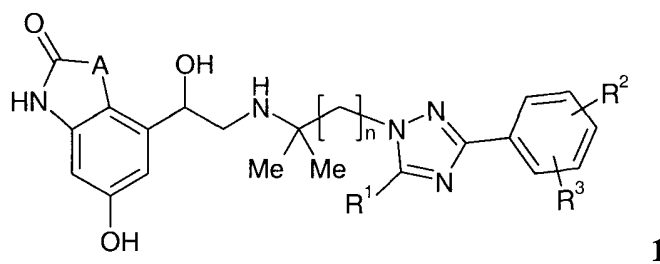
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die einerseits bei der Therapie von Atemwegserkrankungen einen therapeutischen Nutzen entfalten und darüber hinaus durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit

zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können. Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines zur Therapie von Atemwegserkrankungen einmal täglich applizierbaren Arzneimittels eingesetzt werden können. Neben den vorstehend genannten Aufgaben ist es ferner Ziel der vorliegenden Erfindung, solche Betamimetika bereitzustellen, die nicht nur außerordentlich potent, sondern ferner durch ein hohes Maß an Selektivität gegenüber dem β_2 -Adrenozeptor gekennzeichnet sind.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der Formel 1 gelöst werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb Verbindungen der Formel 1,



1

worin

n 1, 2, 3 oder 4;

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-, -CR⁴R⁵-, -NR⁶-, -S-, -CR⁴R⁵-O-, -CR⁴R⁵-NR⁶-, -CH=CH- oder -CH₂-CH₂-;

R¹ -C₁₋₆-Alkyl;

R² und R³, gleich oder verschieden H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, -O-C₁₋₆-Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO₂, O-C₁₋₆-Alkyl, -C₂₋₆-Alkyl-OH, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NHCO-C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂-C₁₋₆-Alkyl, S-C₁₋₆-Alkyl, SO-C₁₋₆-Alkyl, SO₂-C₁₋₆-Alkyl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁₋₆-Alkyl, SO₂N(C₁₋₆-Alkyl)₂, CONH₂, CONH-C₁₋₆-Alkyl, CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -CO-C₁₋₆-Alkyl, COOH oder COO-C₁₋₄-Alkyl,

oder

R² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus -O-CR⁴R⁵-O-, -O-CR⁴R⁵-NR⁶- oder -CH=CH-CH=CH-;

R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl;

R^5 H oder C_{1-6} -Alkyl;

R^6 H oder C_{1-6} -Alkyl,

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen

- 5 Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind die obigen Verbindungen der Formel 1, worin

- 10 n 1, 2 oder 3, bevorzugt 2;

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

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

R^2 und R^3 , gleich oder verschieden H, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl,

- 15 C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Haloalkyl, $-O-C_{1-4}$ -Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO_2 , $-C_{2-4}$ -Alkyl-OH, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, COOH oder COO- C_{1-4} -Alkyl, oder

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

- 20 R^4 H oder C_{1-4} -Alkyl;

R^5 H oder C_{1-4} -Alkyl;

R^6 H oder C_{1-4} -Alkyl,

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen

Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch

- 25 unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind die ferner Verbindungen der Formel 1, worin

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

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

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

bedeuten, und worin n, R^1 , R^2 , R^3 und R^6 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere,

- 35 Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer

pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind die ferner Verbindungen der Formel 1, worin

- 5 R^1 Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl bedeutet und worin n, A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in
- 10 Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin

- R^2 H, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$,
 15 $-\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, Fluor, Chlor, Brom, OH, CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl;
- R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$,
 20 $-\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, Fluor, Chlor, Brom, OH, CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl, oder
- R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $-\text{O-CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$,
 25 $-\text{O-CR}^4\text{R}^5\text{-NR}^6\text{-}$ oder $-\text{CH=CH-CH=CH-}$;

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

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

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

- bedeuten, und worin n, A und R^1 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten
- 30 Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

- 35 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin

- R^2 H, Methyl, Ethyl, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH oder COO-Methyl;
- R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2OH$,
- 5 Fluor, Chlor, OH, CN, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl oder COO-Butyl,
- oder
- R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $-O-CH_2-O-$, $-O-CMe_2-O-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$;
- 10 bedeuten, und worin n, A und R^1 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.
- 15 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin
- R^2 H, Methyl, Ethyl, $-CF_3$, Fluor, Chlor, OH oder Methoxy;
- R^3 Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, $-CF_3$, Fluor, Chlor, OH, CN, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl oder COO-Butyl,
- 20 oder
- R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $-O-CH_2-O-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$;
- bedeuten, und worin n, A und R^1 jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere,
- 25 Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.
- Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin
- 30 R^2 H, Methyl, Fluor, Chlor, OH oder Methoxy;
- R^3 Methyl, Ethyl, $-CF_3$, Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl oder COO-Butyl,
- oder
- R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $-O-CH_2-O-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$, bevorzugt $-O-CH_2-O-$;
- 35

bedeuten, und worin n, A und R¹ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

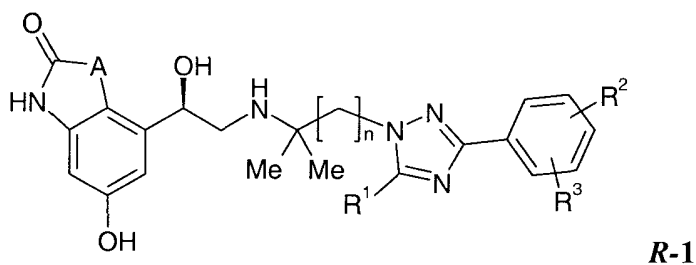
Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin R² Wasserstoff bedeutet und worin n, A, R¹ und R³ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin n 2 bedeutet und worin A, R¹, R² und R³ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin R³ Methyl, Ethyl, -CF₃, Fluor, Chlor, OH, Methoxy, Ethoxy, COOH, COO-Methyl oder COO-Butyl, bevorzugt Methyl, -CF₃, Fluor, Chlor, OH, Methoxy, COOH oder COO-Methyl, besonders bevorzugt Methyl, -CF₃, Fluor, Chlor, Methoxy oder COOH bedeuten, und worin n, A, R¹ und R² jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannten neuen Verbindungen der Formel 1 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate. Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel 1 in Form der enantiomerenreinen Verbindungen, wobei die R-Enantiomere der

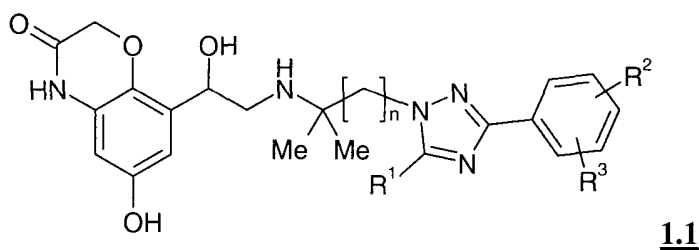
Verbindungen der Formel 1 erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind. Die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1 sind darstellbar durch die allgemeine Formel R-1



5 worin n, A, R¹, R² und R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können.

Verfahren zur Auftrennung von Racematen in die jeweiligen Enantiomere sind im Stand der Technik bekannt und können zur Darstellung der enantiomerenreinen R- bzw. S-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1 in analoger Art und Weise zur Anwendung
10 gelangen.

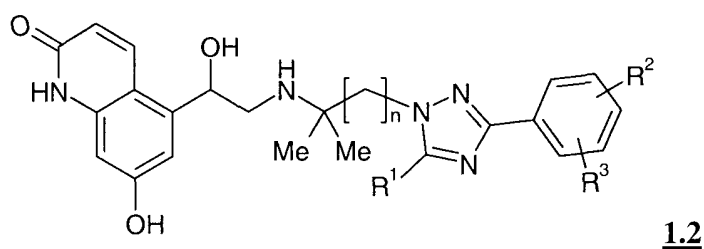
Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin A -CH₂-O- bedeutet und worin die Reste n, R¹, R² und R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen
15 Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate. Von den Verbindungen der Formel 1, in denen A -CH₂-O- bedeutet, sind diejenigen Regiosiomere bevorzugt, die durch die allgemeine Formel 1.1
20 gekennzeichnet sind.



Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1.1
25 worin n, R¹, R² und R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze mit

pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1.1.

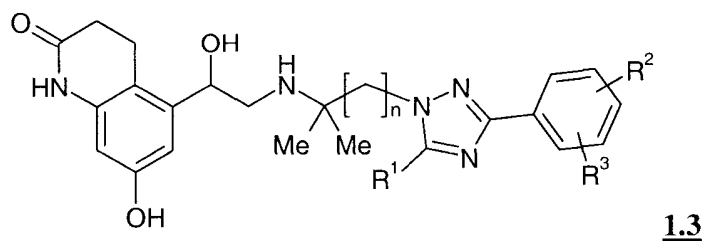
- 5 Verbindungen der Formel 1, worin A CH=CH bedeutet sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel 1.2.



- 10 Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1.2 worin n, R¹, R² und R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze mit
- 15 und/oder Hydrate. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1.2.

Verbindungen der Formel 1, worin A CH₂-CH₂ bedeutet, sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel 1.3.

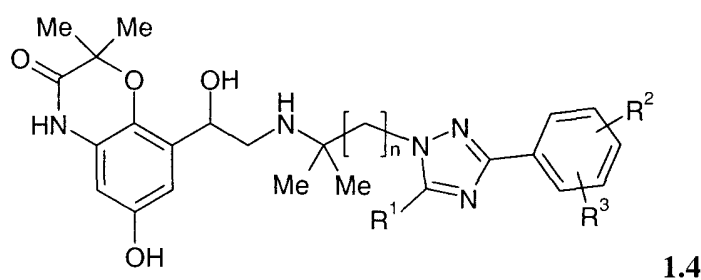
20



- Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1.3 worin n, R¹, R² und R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können,
- 25 gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate

und/oder Hydrate. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1.3.

Verbindungen der Formel 1, worin A -CR⁴R⁵-O- und R⁴ bzw. R⁵ Methyl bedeuten, sind ebenfalls erfindungsgemäß bevorzugt. Besonders bevorzugte Regioisomere dieser Strukturklasse sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel 1.4.



- Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1.4 worin n, R¹, R² und R³ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1.4.

- Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-, -CR⁴R⁵- oder -NR⁶- bedeutet und worin n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

- Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin A eine zweibindige Gruppe -S- bedeutet und worin n, R¹, R², und R³ jeweils eine der vor- oder nachstehend genannten Bedeutungen haben können gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer

pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formel **1**, die ausgewählt sind aus der Gruppe von Verbindungen bestehend aus:

- 8-(2-{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(5-methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 8-(2-{3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 3-(1-{3-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäure;
 - 8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 8-(2-{3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 6-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
 - 7-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-5-hydroxy-3H-benzooxazol-2-on und
 - 8-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannten neuen Verbindungen der Formel **1** als Arzneimittel. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen der Formel **1** zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyse unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

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

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

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

Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel 1 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 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).

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

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

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

15 Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom). Bevorzugt ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und
20 Fremdstoffen.

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

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

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 1 in Form ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren sowie gegebenenfalls in Form der Solvate und/oder Hydrate.

5

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.

10

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

15

20

25

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

30

35

Unter dem Begriff " C_{2-6} -Alkynyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff " C_{2-4} -Alkynyl" verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen. Bevorzugt sind Alkynylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, oder Hexinyl. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propinyl, Butinyl, Pentinyl und Hexinyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propinyl 1-Propinyl und 2-Propinyl, Butinyl umfasst 1-, 2- und 3-Butinyl, 1-Methyl-1-propinyl, 1-Methyl-2-propinyl etc.

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

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

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

Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch

verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink-
5 oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel 1 in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und
10 pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel 1 mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure,
15 Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel 1 kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und
20 Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure,
25 überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder

Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren - wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure.

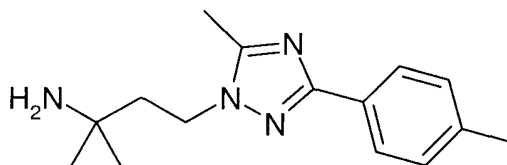
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sie können aber
5 auch als reine Enantiomere, d.h. in (R)- oder (S)-Form gewonnen werden. Bevorzugt sind Verbindungen die als Racemate bzw. als (R)-Form vorliegen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen. Geeignete Herstellverfahren sind
10 beispielsweise aus der US 4,460,581 und 4,154,829 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Die nachstehenden Beispiele dienen der weitergehenden Veranschaulichung und Verdeutlichung der vorliegenden Erfindung ohne deren Gegenstand allerdings auf die
15 exemplarisch erläuterten Beispiele zu beschränken.

Synthese der Zwischenprodukte 1-9

20 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) Ethylacetimidat hydrochlorid in 160 mL Ethanol werden bei Raumtemperatur zugegeben
25 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
30 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 $[M+H]^+ = 174$.

5

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

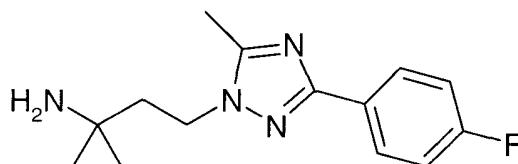
Zu einer Lösung von 4.87 g (28 mmol) 5-Methyl-3-p-tolyl-[1,2,4]triazol in 40 mL DMPU werden bei 0°C 1.35 g (34 mmol, 60%ig) Natriumhydrid gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dann eine Stunde gerührt. 9.35 g (42 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.87 g (5 mmol) Tetrabutylammoniumiodid werden zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend noch 2 Stunden bei 80°C gerührt. Man versetzt mit Wasser und Ethylacetat, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert diese mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. 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

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

30

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



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

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

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

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

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

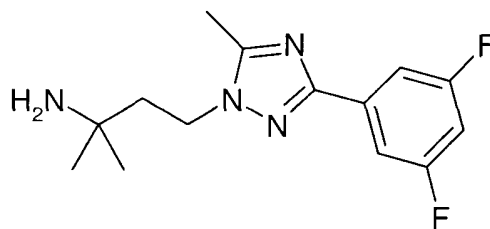
5.88 g (33 mmol) 3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol werden in 40 mL DMPU gelöst und in der für Zwischenprodukt 1c) ausgeführten Weise mit 11.04 g (50 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester, 1.59 g (40 mmol, 60%ig)

15 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
20 Dichlormethan und 15 mL Trifluoressigsäure. Weißer Feststoff. Ausbeute: 4.43 g (Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 263$.

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



a) 3,5-Difluor-benzoesäure-(1-imino-ethyl)-hydrazid

Aus 4.91 g (40 mmol) Ethylacetimidat hydrochlorid und 3.80 g (22 mmol) 3,5 Difluor-benzoesäure hydrazid in Analogie zur Vorschrift für Zwischenprodukt 1a) erhalten.

30 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.

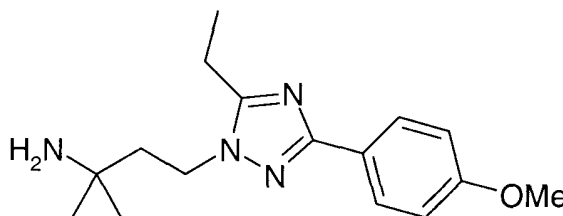
Ausbeute: 3.81 g (91%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 196$.

5 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
10 Analogie zu Zwischenprodukt 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-
15 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 $[M+H]^+ = 281$.

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



a) 4-Methoxy-benzoesäure-(1-imino-propyl)-hydrazid
Herstellung aus 4.90 g (45 mmol) Propioamidin Hydrochlorid und 5.00 g (30 mmol) 4-
25 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
30 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 $[M+H]^+ = 204$.

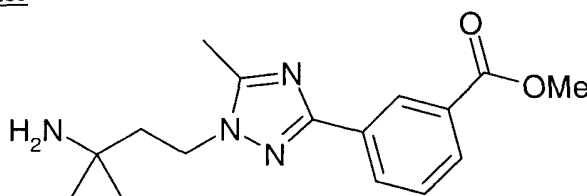
5 c) {3-[5-Ethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl-carbaminsäure tert-butyl ester}

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
 10 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
 15 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 $[M+H]^+ = 389$.

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

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

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



30

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

Zu einer Lösung von 9.04 g (54.4 mmol) Hydrazincarbonsäurebenzylester in 100 mL Diethylether, 100 mL Dichlormethan und 4.83 mL Pyridin werden unter Kühlung mit einem Eisbad 10.80 g (54.4 mmol) 3-Chlorcarbonyl-benzoesäuremethylester in 100 mL Diethylether getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. 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 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 $[M+H]^+ = 218$.

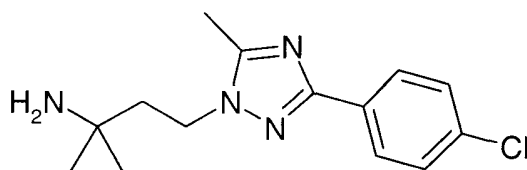
e) 3-[1-(3-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-benzoesäuremethylester

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%, Ditrifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 303$.

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



10

a) 4-Chlor-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid

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

20 b) 3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol

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

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

- 30 3.48 g (18.0 mmol) 3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol und 5.98 g (27.0 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester werden in der für

Zwischenprodukt 1c) beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbes Öl.

Ausbeute: 3.89 g (57%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 379/381$.

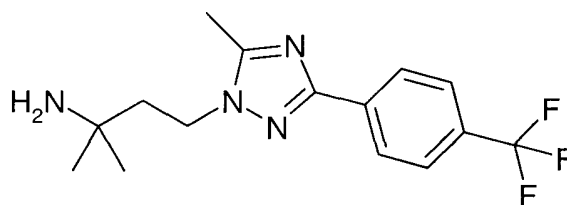
d) 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-

5 benzoesäuremethylester

Erhalten aus {3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure-tert-butyl ester nach dem für Zwischenprodukt 1d) beschriebenen

Verfahren. Ausbeute: 3.65 g (Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 279/281$.

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



a) 4-Trifluormethyl-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid

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

5

b) 5-Methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol

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

10

c) { 1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester

Die Zielverbindung wird in Analogie zu dem für Zwischenprodukt 1c) beschriebenen Verfahren aus 4.90 g (21.6 mmol) 5-Methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol und 7.17 g (32.4 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester erhalten. Weißer Feststoff. Ausbeute: 5.06 g (57%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 413$.

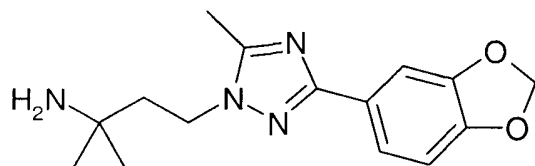
15

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

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

20

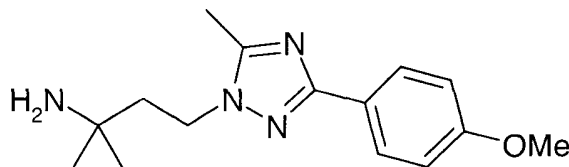
25 Zwischenprodukt 8: 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin



Die Herstellung erfolgt in Analogie zu den vorstehend beschriebenen Synthesen.

30 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 289$.

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



a) 4-Methoxy-benzoesäure N'-(1-imino-ethyl)-hydrazid

- 5 4.6 g (0.20 mol) Natrium in 200 mL Ethanol werden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 25 g (0.20 mol) Ethylacetimidat hydrochlorid in 200 mL Ethanol versetzt. Das ausfallende Natriumchlorid wird abgesaugt und zum Filtrat werden 33.2 g (0.20 mol) 4-Methoxybenzoesäurehydrazid gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann abgekühlt. Der ausfallende Niederschlag wird
10 abgetrennt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 33.6 g (81%); Schmelzbereich = 179-181°C.

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

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

c) 3-[3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin

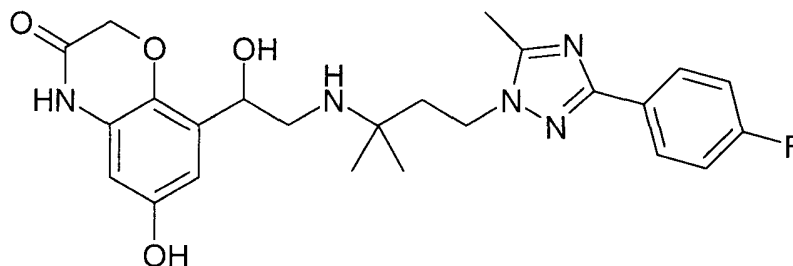
- Die Zielverbindung wird aus der Umsetzung von 21.4 g (113 mmol) 3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol und 25 g (119 mmol) (3-Chlor-1,1-dimethyl-propyl)-[1-phenyl-methyliden]-amin erhalten. Das Produkt wird in 100 mL Aceton gelöst und mit
25 8.5 mL 32%iger wässriger Salzsäure angesäuert und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

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

- 1 mmol 6-Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1 mmol Amin werden 15 Minuten in 5 mL Tetrahydrofuran bei 60°C gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft unter Argonatmosphäre 1.5 mL einer 2 molaren Lösung von
- 5 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
- 10 Kohle (10%ig) als Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgetrennt und das Rohprodukt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.

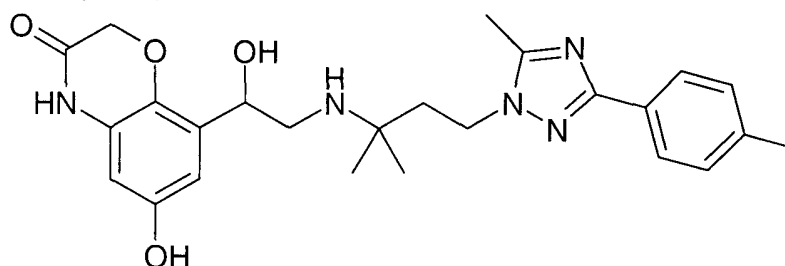
Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

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

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

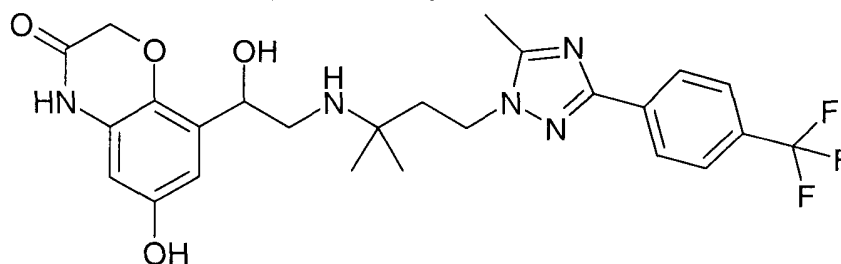
Erhalten aus der Umsetzung von 6-Benzoyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Die abschließende
 Reinigung erfolgt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient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

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



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

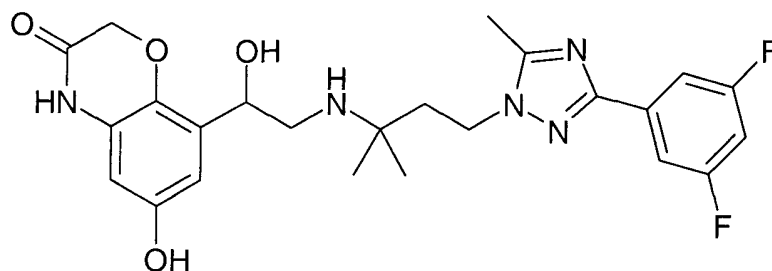
Beispiel 3: 8-(2-{1,1-Dimethyl-3-[5-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



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

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

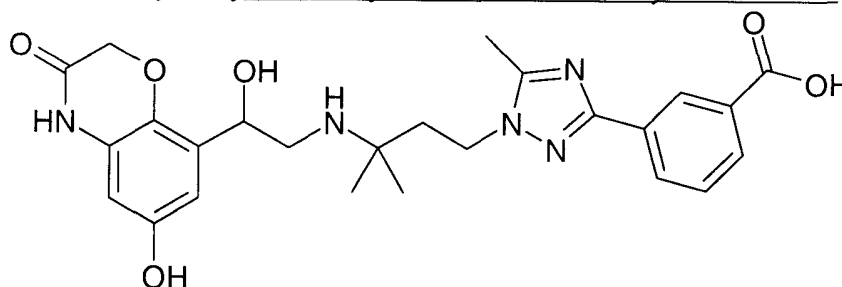
25



Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[3-(3,5-Difluor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Weißer Feststoff. Ausbeute: 208 mg (35%,

5 Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 488$.

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



10 a) 3-(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester

Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-

benzoesäuremethylester in Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Die

15 abschließende Reinigung erfolgt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure). Ausbeute: 550 mg (77%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 510$.

20 b) 3(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäure

Eine Lösung von 550 mg (0.72 mmol) 3-(1-{3-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-5-methyl-1H-

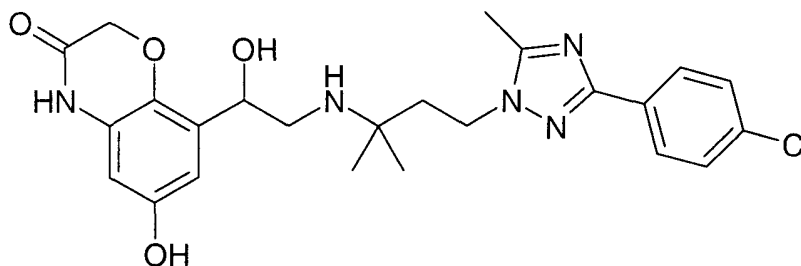
[1,2,4]triazol-3-yl)-benzoesäuremethylester trifluoracetat in 10 mL Methanol wird mit 2 mL einer 2 molare Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß erwärmt.

25 Nach dem Abdestillieren des Methanols werden 5 mL Wasser, 10 mL n-Butanol und 5 mL

Essigsäure zugegeben. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Brauner Feststoff. Ausbeute: 300 mg (56%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 586$.

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

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

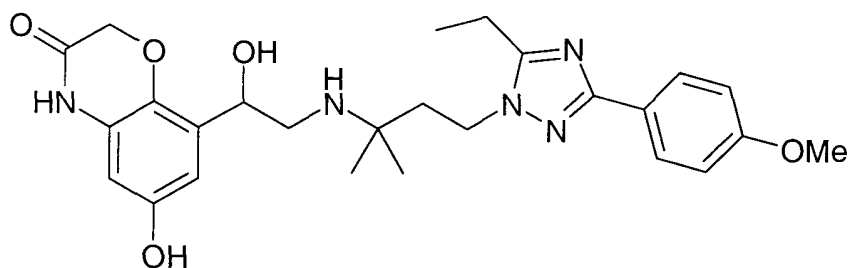


- a) 6-Benzyloxy-8-(2-{3-[3-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
20 Hergestellt aus 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin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

- 8-(2-{3-[3-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
550 mg (0.80 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-{3-[3-(4-chlor-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on werden in 3
30

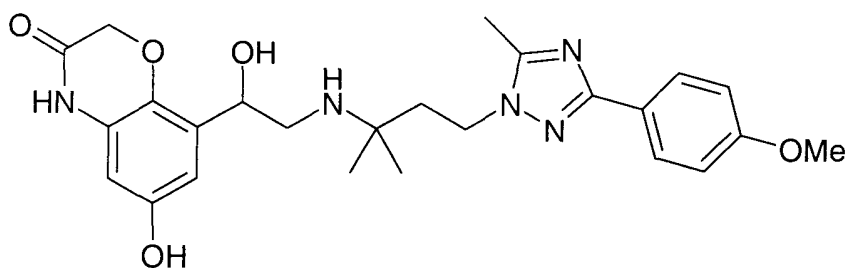
mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. 2 mL einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan werden zugetropft und es wird auf Raumtemperatur erwärmt. Man läßt 10 Minuten bei dieser Temperatur Rühren und versetzt dann mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser und rührt 30 Minuten. Es wird über Kieselgur filtriert, wobei man mit Dichlormethan und Methanol eluiert. Das Eluat wird eingengt und der Rückstand mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 29 mg (6%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 486/8$.

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



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

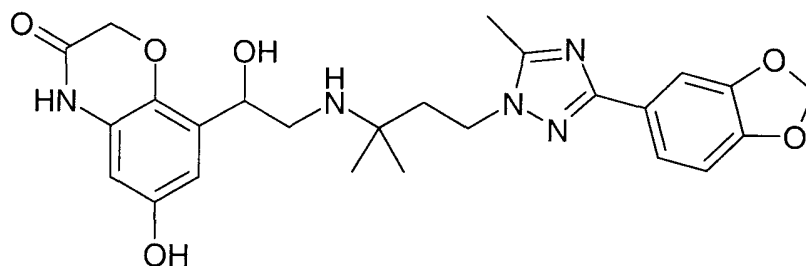
Beispiel 8: 6-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



Hergestellt aus 6-Benzylloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 3-[3-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin nach

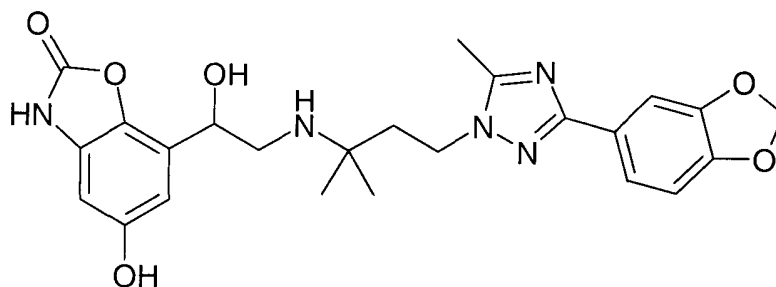
der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2. Ausbeute: 217 mg (45%); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 482$.

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



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

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



a) 7-Acetyl-5-benzyloxy-3H-benzooxazol-2-on

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

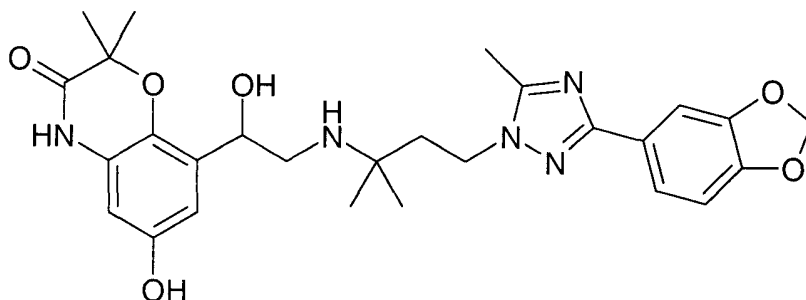
b) 5-Benzyl-oxy-7-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-3H-benzooxazol-2-on

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

10 c) 17-{2-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-5-hydroxy-3H-benzooxazol-2-on

72 mg (0.5 mmol) 5-Benzyl-oxy-7-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-3H-benzooxazol-2-on und 144 mg (0.5 mmol) 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin werden in 8 mL Ethanol 90 Minuten bei 80°C gerührt. Nach Abkühlung auf
15 Raumtemperatur werden 19 mg (0.5 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt und man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur Rühren. Es wird mit 1 N Salzsäure angesäuert, 10 Minuten gerührt und dann mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Man verdünnt mit Ethylacetat und filtriert über Kieselgur, wobei die wässrigen Bestandteile abgetrennt werden. Die verbleibende organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand
20 chromatographisch gereinigt. Der so erhaltene Benzylether wird in Ethanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgetrennt und das Rohprodukt mittels Chromatographie (Reverse Phase, Acetonitril/Wasser-Gradient mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt. Ausbeute: 8 mg (3%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie
25 $[M+H]^+ = 482$.

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



a) N-(3-Acetyl-5-benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-2-brom-2-methyl-propionamid

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

b) 8-Acetyl-6-benzyloxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

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

c) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Die Darstellung erfolgt in Analogie zu dem für die Beispiel 10b) beschriebenen Verfahren aus 8-Acetyl-6-benzyloxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on.

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

Hergestellt aus 385 mg (1 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 402 mg (1 mmol) 3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1. Ausbeute: 37 mg (6%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 524$.

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.

- 5 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
10 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise
15 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.
- 20 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 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,
25 oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

- Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und
30 /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 Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

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

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder
10 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, Sufitablaugen, 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 Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke,
15 vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei der erfindungsgemäßen Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Atemwegeserkrankungen werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare
25 Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind
30 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 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 enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die

5 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 miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die

10 Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu $250\mu\text{m}$, bevorzugt zwischen 10 und $150\mu\text{m}$,
15 besonders bevorzugt zwischen 15 und $80\mu\text{m}$ auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis $9\mu\text{m}$ beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver

20 mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von $0,5$ bis $10\mu\text{m}$, besonders bevorzugt von 1 bis $5\mu\text{m}$, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

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

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst oder in
30 dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können

35 dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders

bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

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

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

Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 1 in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht.
15 Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist 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
20 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 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
25 organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder 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
30 Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die 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
35 pH-Werts verwendet.

In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) 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
5 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
10 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
15 dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten 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,
20 Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie
25 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.

30 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.

- 5 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 μ g-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des μ g-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Milligrammbereich liegen.
- 10

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

5

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

A) Ampullenlösung

10	Wirkstoff der Formel <u>1</u>	25 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei
15
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.

20 B) Dosieraerosol (Suspension)

Wirkstoff der Formel <u>1</u>	0.3 Gew. %
Sorbitantriöleat	0.6 Gew. %
HFA134A:HFA227 2:1	99.1 Gew. %

25 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

C) Dosieraerosol (Lösung)

30	Wirkstoff der Formel <u>1</u>	0.3 Gew. %
	Ethanol abs.	20 Gew. %
	wässrige HCl 0.01 mol/l	2.0 Gew. %
	HFA134A	77.7 Gew. %

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

D) Inhalationspulver

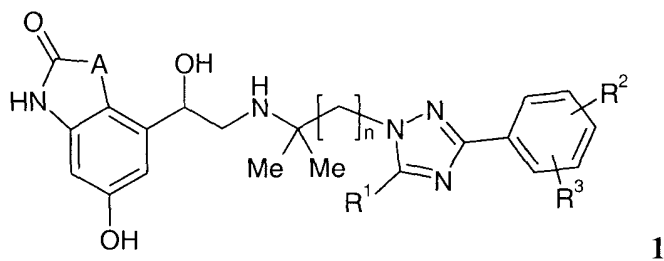
5 Wirkstoff der Formel 1 80 μ g
 Lactose Monohydrat ad 10 mg

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

10

Patentansprüche

1) Verbindungen der Formel 1,



1

worin

n 1, 2, 3 oder 4;

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-, -CR⁴R⁵-, -NR⁶-, -S-, -CR⁴R⁵-O-, -CR⁴R⁵-NR⁶-, -CH=CH- oder -CH₂-CH₂-;

R¹ -C₁₋₆-Alkyl;

R² und R³, gleich oder verschieden H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Haloalkyl, -O-C₁₋₆-Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO₂, O-C₁₋₆-Alkyl, -C₂₋₆-Alkyl-OH, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NHCO-C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂-C₁₋₆-Alkyl, S-C₁₋₆-Alkyl, SO-C₁₋₆-Alkyl, SO₂-C₁₋₆-Alkyl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁₋₆-Alkyl, SO₂N(C₁₋₆-Alkyl)₂, CONH₂, CONH-C₁₋₆-Alkyl, CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -CO-C₁₋₆-Alkyl, COOH oder COO-C₁₋₄-Alkyl,

oder

R² und R³ gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus -O-CR⁴R⁵-O-, -O-CR⁴R⁵-NR⁶- oder -CH=CH-CH=CH-;

R⁴ H oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁵ H oder C₁₋₆-Alkyl;

R⁶ H oder C₁₋₆-Alkyl,

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen

Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

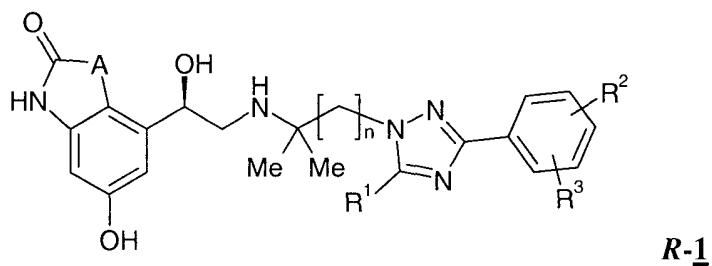
2) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1,

worin

n 1, 2 oder 3, bevorzugt 2;

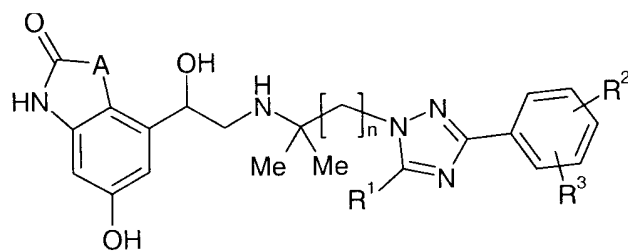
- A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, bevorzugt $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$;
- R^1 $-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl;
- R^2 und R^3 , gleich oder verschieden H, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl,
 5 C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Haloalkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Haloalkyl, Halogen, OH, CN, NO_2 ,
 $-\text{C}_{2-4}$ -Alkyl-OH, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, COOH oder $\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,
 oder
 R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$,
 $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NR}^6-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- 10 R^4 H oder C_{1-4} -Alkyl;
 R^5 H oder C_{1-4} -Alkyl;
 R^6 H oder C_{1-4} -Alkyl,
- bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen
 Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch
 15 unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder
 Hydrate.
- 3) Verbindungen der Formel **1** nach Anspruch 1 oder 2,
 worin
- 20 A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, bevorzugt $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$ mit
 R^4 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
 R^5 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen
 25 Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch
 unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder
 Hydrate.
- 4) Verbindungen der Formel **1** nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R^1 Methyl, Ethyl
 30 oder Propyl bedeutet, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der
 einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch
 unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder
 Hydrate.
- 35 5) Verbindungen der Formel **1** nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin

- R^2 H, Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, Fluor, Chlor, Brom, OH, CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl;
- R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Vinyl, Allyl, Propargyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, Fluor, Chlor, Brom, OH, CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, Propoxy, COOH, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-Propyl oder COO-Butyl,
- oder
 R^2 und R^3 gemeinsam eine 2-bindige Gruppe ausgewählt aus $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NR}^6-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- R^4 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- R^5 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- R^6 H, Methyl, Ethyl, bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H;
- bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen Enantiomere, Mischungen der einzelnen Enantiomere oder Racemate, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.
- 6) Verbindungen der Formel **1** nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form eines ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren vorliegen, welches ausgewählt ist 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.
- 7) Verbindungen der Formel **1** nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form der R-Enantiomere der Formel **R-1**



vorliegen.

- 8) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 als Arzneimittel.
- 5 9) Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 10) Pharmazeutische Formulierung, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer Verbindung der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/050898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 A61K31/538 A61K31/423 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/045618 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; BOUYSSOU, THIERRY; BUETTNER) 3 June 2004 (2004-06-03) cited in the application claim 1	1-10
P,A	WO 2005/077361 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 25 August 2005 (2005-08-25) claim 1	1-10
P,A	WO 2005/111004 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 24 November 2005 (2005-11-24) claim 1	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2006

Date of mailing of the international search report

25/07/2006

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

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/050898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004045618 A	03-06-2004	AU 2003285326 A1 BR 0316264 A CA 2506082 A1 CN 1713914 A DE 10253282 A1 EP 1562603 A2 HR 20050432 A2 JP 2006508140 T MX PA05005081 A	15-06-2004 11-10-2005 03-06-2004 28-12-2005 27-05-2004 17-08-2005 30-06-2006 09-03-2006 01-07-2005
WO 2005077361 A	25-08-2005	NONE	
WO 2005111004 A	24-11-2005	DE 102004024453 A1	05-01-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/050898

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D413/12 A61K31/538 A61K31/423 A61P11/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/045618 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; BOUYSSOU, THIERRY; BUETTNER) 3. Juni 2004 (2004-06-03) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-10
P,A	WO 2005/077361 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 25. August 2005 (2005-08-25) Anspruch 1	1-10
P,A	WO 2005/111004 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 24. November 2005 (2005-11-24) Anspruch 1	1-10



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

14. Juli 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/07/2006

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

Bakboord, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/050898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004045618 A	03-06-2004	AU 2003285326 A1	15-06-2004
		BR 0316264 A	11-10-2005
		CA 2506082 A1	03-06-2004
		CN 1713914 A	28-12-2005
		DE 10253282 A1	27-05-2004
		EP 1562603 A2	17-08-2005
		HR 20050432 A2	30-06-2006
		JP 2006508140 T	09-03-2006
		MX PA05005081 A	01-07-2005
WO 2005077361 A	25-08-2005	KEINE	
WO 2005111004 A	24-11-2005	DE 102004024453 A1	05-01-2006