



(12) PATENT

(19) NO

(11) 328929

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

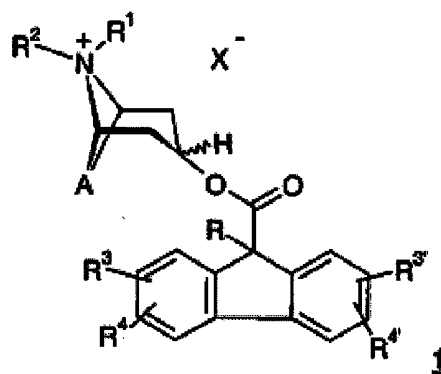
C07D 451/06 (2006.01)  
A61K 31/573 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 1/06 (2006.01)  
A61P 5/44 (2006.01)  
A61P 9/06 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 13/02 (2006.01)  
A61P 13/06 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/02 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/46 (2006.01)  
C07D 451/10 (2006.01)

## Patentstyret

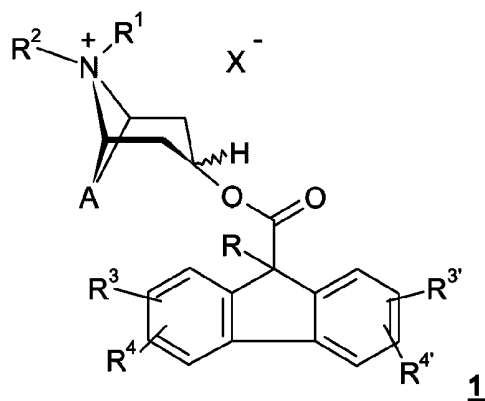
|      |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                           |                              |
|------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|------------------------------|
| (21) | Søknadsnr  | 20043612                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2003.01.21<br>PCT/EP03/00534 |
| (22) | Inng.dag   | 2004.08.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (85) | Videreføringsdag          | 2004.08.30                   |
| (24) | Løpedag    | 2003.01.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (30) | Prioritet                 | 2002.01.31, DE, 10203741     |
| (41) | Alm.tilgj  | 2004.08.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |                           |                              |
| (45) | Meddelt    | 2010.06.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |                           |                              |
| (73) | Innehaver  | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Binger Strasse 173, DE-55216 INGELHEIM, Tyskland                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |                           |                              |
| (72) | Oppfinner  | Georg Speck, In der Bitz 10, DE-55218 INGELHEIM AM RHEIN, Tyskland<br>Richard Reichl, Im Hippel 55, DE-55435 GAU-ALGESHEIM, Tyskland<br>Gerd Morschhäuser, Risseger Steige 97, DE-88400 BIBERACH, Tyskland<br>Michael P Pleper, Geschwister-Scholl-Strasse 45, DE-88400 BIBERACH, Tyskland<br>Gerald Pohl, Akazienweg 12, DE-88400 BIBERACH, Tyskland<br>Sabine Pestel, Thüringenstrasse 43, DE-88400 BIBERACH, Tyskland<br>Sabine Germeyer, hugo-Häring-Strasse 4, DE-88400 BIBERACH, Tyskland<br>Meissner Helmut, Hallgartenerstrasse 9, DE-55218 INGELHEIM, Tyskland |      |                           |                              |
| (74) | Fullmektig | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                              |

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Nye fluorenkarboksylsyre-estere, fremgangsmåte for fremstilling derav, mellomprodukter, farmasøytiske preparater inneholdende slike, anvendelse derav som legemidler samt anvendelse av slike for fremstilling av medikamenter for behandling av sykdom</b> |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (57) | Sammen drag           |                                                                                                                                                                                                                                                                |

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye fluorenkarboksylsyreestere med den generelle formel **1** hvori X - og gruppene A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup> og R<sup>4'</sup> kan ha de i kravene og i beskrivelsen nevnte betydninger, fremgangsmåter for deres fremstilling samt deres anvendelse som legemiddel.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye fluorenkarboksylsyreester med den generelle formel **1**



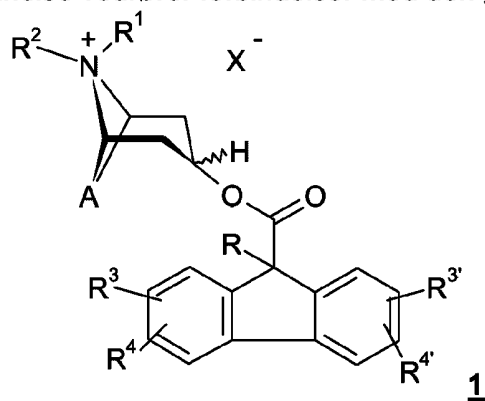
5

hvor  $X^-$  og gruppene A, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$ ,  $R^4$  og  $R^4'$  de i kravene og i beskrivelsen nevnte betydninger, en fremgangsmåte for deres fremstilling samt deres anvendelse som legemiddel.

10

#### Beskrivelse av oppfinnelsen

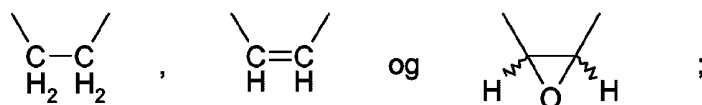
Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med den generelle formel **1**



hvor

A

er en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



15

$X^-$

et enkelt negativt ladet anion, fortrinnsvis et anion valgt fra gruppen bestående av klorid, bromid, iodid, sulfat, fosfat, metansulfonat, nitrat, maleat, acetat, citrat, fumarat, tartrat, oksalat, succinat, benzoat og p-toluensulfonat;

20

R

hydrogen, hydroksy, metyl, etyl,  $-CF_3$ ,  $CHF_2$  eller fluor;

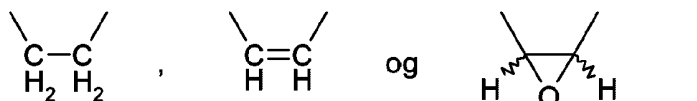
$R^1$  og  $R^2$  er like eller forskjellige,  $-C_1-C_5$ -alkyl, hvilken eventuelt kan være substituert med  $-C_3-C_6$ -cykloalkyl, hydroksy eller halogen, eller

$R^1$  og  $R^2$  sammen danner en  $-C_3-C_5$ -alkylen-bro;

- 5  $R^3, R^4, R^3'$  og  $R^4'$ , like eller forskjellige, er hydrogen,  $-C_1-C_4$ -alkyl,  $-C_1-C_4$ -alkyloksy, hydroksy,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , CN,  $NO_2$  eller halogen.

Foretrukket er forbindelser med den generelle formel **1**, hvori

A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



X<sup>-</sup> et enkelt negativt ladet anion valgt fra gruppen klorid, bromid, 4-toluensulfonat og metansulfonat, foretrukket bromid;

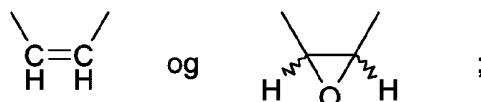
R betyr hydroksy, metyl eller fluor;

$R^1$  og  $R^2$  like eller forskjellige, er metyl, etyl eller fluoretyl;

- 15  $R^3, R^4, R^3'$  og  $R^4'$ , like eller forskjellige, er hydrogen, metyl, metyloksy, hydroksy,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  eller fluor.

Særlig foretrukket er forbindelser med den generelle formel **1**, hvori

A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



X<sup>-</sup> et enkelt negativt ladet anion valgt fra gruppen klorid, bromid og metansulfonat, foretrukket bromid;

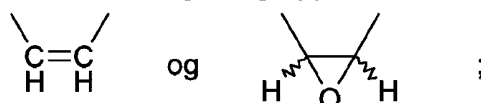
R hydroksy, metyl eller fluor, foretrukket metyl eller hydroksy;

$R^1$  og  $R^2$  like eller forskjellige, er metyl eller etyl, foretrukket metyl;

- 25  $R^3, R^4, R^3'$  og  $R^4'$ , like eller forskjellige, er hydrogen,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  eller fluor, foretrukket hydrogen eller fluor.

Ifølge oppfinnelsen er forbindelser med den generelle formel **1** av særlig betydning, hvori

- 30 A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



X<sup>-</sup> bromid;

R hydroksy eller metyl, foretrukket metyl;

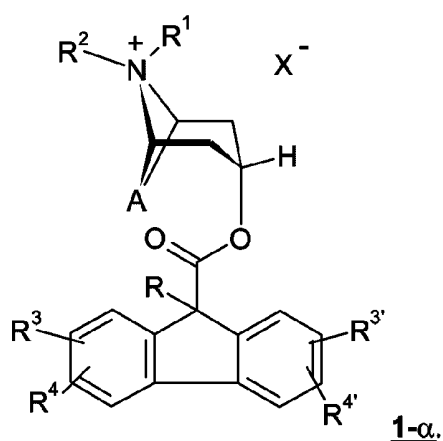
R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> like eller forskjellige, er metyl eller etyl, foretrukket metyl;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, like eller forskjellige, er hydrogen, eller fluor.

- 5 Gjenstand for oppfinnelsen er de enkelte forbindelser med formelen 1, eventuelt i form av de enkelte optiske isomerer, blandinger av de enkelte enantiomerer eller racemater.

- I forbindelsene med den generelle formel 1 kan restene R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, såfremt de ikke betyr hydrogen, stå orto, meta eller para med hensyn til tilknytningen til "-C-R"-gruppen. Såfremt ingen av restene R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup> betyr hydrogen, er R<sup>3</sup> og R<sup>3'</sup> foretrukket tilknyttet i para-stilling og R<sup>4</sup> og R<sup>4'</sup> foretrukket i orto- eller meta-stilling, særlig foretrukket i meta-stilling. Såfremt en av restene R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> og en av restene R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup> betyr hydrogen, er den andre resten tilknyttet foretrukket i meta- eller para-stilling, særlig foretrukket i para-stilling. Såfremt ingen av restene R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup> betyr hydrogen, er ifølge oppfinnelsen forbindelsene med den generelle formel 1 særlig foretrukket, i hvilke restene R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup> har den samme betydning.

- 20 Av særlig betydning er ifølge oppfinnelsen videre de forbindelser med den generelle formel 1, i hvilke ester-substituenten på nitrogen-bicyclus er α-konfigurert. Disse forbindelser tilsvarer den generelle formel 1-α.



25

De etterfølgende forbindelser er ifølge oppfinnelsen av særlig betydning:

- 9-hydroksy-fluoren-9-karboksytsyretropenolester -metobromid ;
- 9-fluor-fluoren-9-karboksytsyretropenolester -metobromid ;
- 9-hydroksy-fluoren-9-karboksytsyrescopinester -metobromid ;
- 30 - 9-fluor-fluoren-9-karboksytsyrescopinester metobromid ;

- 9-metyl-fluoren-9-karboksytsyretropenolester metobromid ;
- 9-metyl-fluoren-9-karboksytsyrescopinester metobromid ;

Som alkylgrupper betegnes, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete  
 5 alkylgrupper med 1 til 5 karbonatomer. Eksempelvis nevnes: metyl, etyl, propyl eller butyl. For betegnelse av gruppene metyl, etyl, propyl eller også butyl blir eventuelt også forkortelsene Me, Et, prop eller Bu anvendt. Såfremt ikke annet er beskrevet, omfatter definisjonene propyl og butyl alle tenkelige isomere former av disse rester. Således omfatter eksempelvis propyl n-propyl og iso-propyl, butyl omfatter iso-butyl,  
 10 sec. butyl og tert.-butyl etc.

Som alkylengrupper betegnes, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete  
 divalente alkylbroer med 1 til 4 karbonatomer. Eksempelvis nevnes: metylen, etylen,  
 propylen eller butylen.

15 Som alkylen-halogen-grupper betegnes, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete divalente alkylbroer med 1 til 4 karbonatomer, som er én, to eller tre ganger, foretrukket to ganger substituert med et halogen. Tilsvarende betegnes som alkylen-OH-grupper, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete divalente  
 20 alkylbroer med 1 til 4 karbonatomer, som er én, to eller tre ganger, fortrinnsvis én gang substituert med hydroksy.

Som alkyloksi-grupper betegnes, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer, som er tilknyttet gjennom et  
 25 oksygenatom. Eksempelvis nevnes: metyloksy, etyloksy, propyloksy eller butyloksy. For betegnelse av gruppene metyloksy, etyloksy, propyloksy eller også butyloksy blir eventuelt også forkortelsene MeO-, EtO-, propO- eller BuO- anvendt. Såfremt ikke annet er beskrevet, omfatter definisjonene propyloksy og butyloksy alle tenkelige isomere former av disse rester. Således omfatter eksempelvis propyloksy n-  
 30 propyloksy og iso-propyloksy, butyloksy omfatter iso-butyloksy, sek. butyloksy og tert.-butyloksy etc. Eventuelt blir innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse i stedet for betegnelsen alkyloksi også betegnelsen alkoksi anvendt. For betegnelse av gruppene metyloksy, etyloksy, propyloksy eller også butyloksy anvendes tilsvarende eventuelt også uttrykkene metoksy, etoksy, propoksy eller butoksy.

35 Som alkylen-alkyloksi-grupper betegnes, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete divalente alkylbroer med 1 til 4 karbonatomer, som er én, to eller tre ganger, fortrinnsvis én gang substituert med en alkyloksi-gruppe.

Som -O-CO-alkylgrupper betegnes, såfremt ikke annet er angitt, forgrenete og rettkjedete alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer, som er sammenknyttet gjennom en estergruppe. Derunder er alkylgruppene direkte bundet til karbonylkarbonet i estergruppen. På analog måte skal betegnelsen -O-CO-alkyl-halogen-gruppe forstås.

5 Gruppen -O-CO-CF<sub>3</sub> står for trifluoracetat.

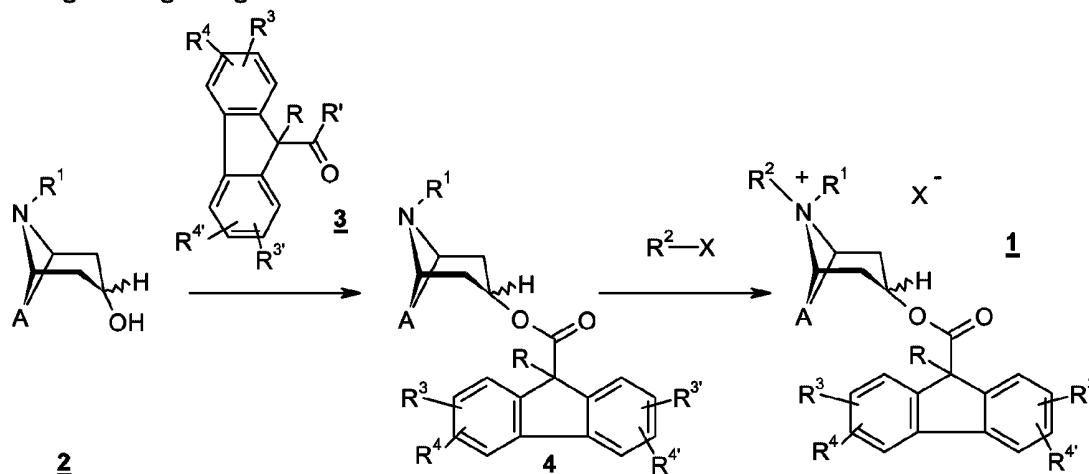
Halogen står innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse for fluor, klor, brom eller jod. Såfremt ikke det motsatte er angitt, gjelder fluor og brom som foretrukne halogener. Gruppen CO betegner en karbonylgruppe.

10

Fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan, som forklart i det følgende, foregå til dels analogt med allerede kjente fremgangsmåter i teknikkens stand (Skjema 1). Karboksylsyrederivatene med formelen 3 er kjente i teknikkens stand eller kan fremstilles etter kjente syntesemetoder i teknikkens stand.

15

substituerte karboksylsyrer kjent i teknikkens stand, kan forbindelsene med formelen 3 også fremstilles direkte fra disse ved syre- eller base-katalysert forestring med de tilsvarende alkoholer eller ved halogenering med de tilsvarende halogeneringsreagenser.



20

#### Skjema 1:

Som det fremgår fra Skjema 1, tjener forbindelsene med formel 2 som utgangsprodukter for fremstillingen av forbindelsene med formelen 1. Disse forbindelser er kjent fra teknikkens stand.

25

Ut fra forbindelsene med formelen 2 lykkes tilgangen til esterne med den generelle formel 4 ved omsetning med karboksylsyrederivatene med formelen 3, i hvilke R' eksempelvis står for klor eller en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloksyrest. I tilfelle R' er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloksy kan denne omsetning eksempelvis utføres i en natriumsmelte ved forhøyet

temperatur, foretrukket ved ca. 50-150°C, særlig foretrukket ved ca. 90-100°C ved lavt trykk, foretrukket ved under 500 mbar, særlig foretrukket ved under 75 mbar. Alternativt til dette kan det i stedet for derivatene 3, i hvilke R' betyr C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloksy, også anvendes de tilsvarende syreklorider (R er lik Cl).

5

De derved oppnådde forbindelser med formelen 4 lar seg overføre ved omsetning med forbindelsene R<sup>2</sup>-X, i hvilke R<sup>2</sup> og X kan ha de forut nevnte betydninger, i målforbindelsene med formelen 1. Også gjennomføringen av dette syntesetrinn kan skje analogt til synteseeksemplene beskrevet i WO 92/16528. I det tilfelle hvori R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> sammen danner en alkylbro, er, som det er klart for fagmannen, tilsetningen av reagenset R<sup>2</sup>-X ikke nødvendig. I dette tilfelle har forbindelsene med formelen 4 en egnet substituert rest R<sup>1</sup> (eksempelvis -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkylen-halogen) tilsvarende de forut nevnte definisjoner, og fremstillingen av forbindelsene med formelen 1 skjer ved intramolekulær kvarternisering av aminet.

15

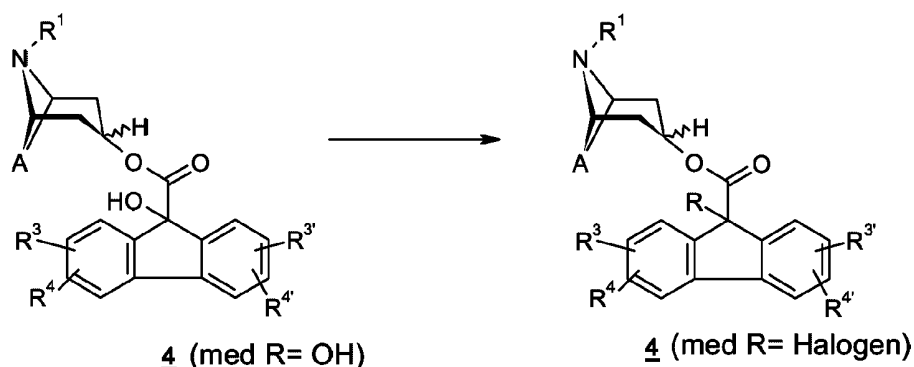
Alternativt til fremgangsmåten for syntese av forbindelsene med formelen 4 vist i Skjema 1, lar derivatene 4, i hvilke nitrogenbicyklusen er et Scopin-erivat, seg fremstille ved oksydasjon (epoksydering) av forbindelser med formelen 4, i hvilke nitrogenbicyklusen er en Tropenyl-rest. For dette går man fram ifølge oppfinnelsen som følger.

20

Forbindelsen 4 hvori A står for -CH=CH-, blir oppslemmet i et polart organisk løsningsmiddel, foretrukket i et løsningsmiddel valgt fra gruppen N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), dimetylacetamid og dimetylformamid, foretrukket dimetylformamid og derpå oppvarmet til en temperatur på ca. 30-90°C, fortrinnsvis 40-70°C. Deretter tilsettes et egnet oksidasjonsmiddel og det røres ved konstant temperatur 2 til 8 timer, foretrukket 3 til 6 timer. Som oksidasjonsmiddel anvendes foretrukket vanadiumpentoksid i blanding med H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, særlig foretrukket H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ureakompleks i kombinasjon med vanadiumpentoksid. Opparbeidingen skjer på vanlig måte. Rensingen av produktene kan avhengig av krystallasjonstendens foregå ved krystallasjon eller kromatografi.

30

Alternativt til dette blir forbindelsene med formelen 4, i hvilke R også betyr halogen tilgjengelig på den i Skjema 2 viste måte.

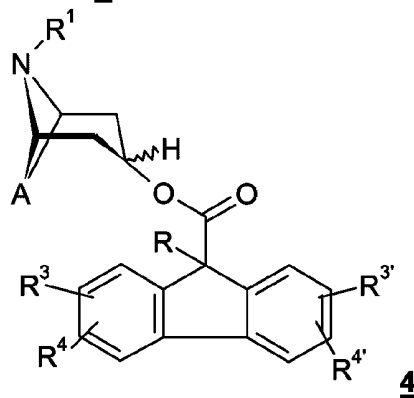


### Skjema 2:

For dette blir forbindelsene med formelen 4, i hvilke R for står hydroksy, under anvendelse av egnete halogeneringsreagenser overført i forbindelsene 4, i hvilke R betyr halogen. Gjennomføring av halogeneringsreaksjonen som skal gjennomføres etter Skjema 2 er tilstrekkelig kjent fra teknikkens stand.

Som vist i Skjema 1, har mellomproduktene med den generelle formel 4 en sentral betydning. Følgelig gjelder et videre aspekt av foreliggende oppfinnelse

10 mellomproduktene med formelen 4



hvor restene A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup> og R<sup>4'</sup> kan ha de forut nevnte betydninger, eventuelt i form av deres syreaddisjonssalter.

15 Med syreaddisjonssalter forstås derunder salter valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydroiodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrocitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuccinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluensulfonat, foretrukket hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og

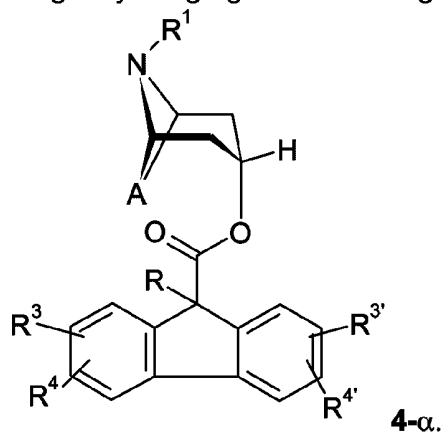
20 hydrometansulfonat.

Som i forbindelsene med den generelle formel 1 kan også i forbindelsene med den generelle formel 4 restene R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, såfremt de ikke betyr hydrogen, være anordnet orto, meta eller para i forhold til tilknytningen til "-C-R"-gruppen. Såfremt



ingen av restene  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{3'}$  og  $R^{4'}$  betyr hydrogen, er  $R^3$  og  $R^{3'}$  foretrukket tilknyttet i para-stilling og  $R^4$  og  $R^{4'}$  foretrukket i ortho- eller meta-stilling, særlig foretrukket i meta-stilling. Såfremt en av restene  $R^3$  og  $R^4$  og en av restene  $R^{3'}$  og  $R^{4'}$  betyr hydrogen, er den andre resten foretrukket tilknyttet i meta- eller para-stilling, særlig foretrukket i para-stilling. Såfremt ingen av restene  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{3'}$  og  $R^{4'}$  betyr hydrogen, er ifølge oppfinnelsen forbindelsene med den generelle formel 4 særlig foretrukket, i hvilke restene  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{3'}$  og  $R^{4'}$  har den samme betydning.

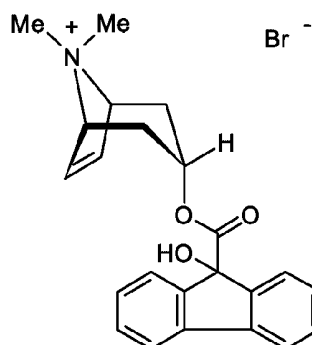
Ifølge oppfinnelsen foretrekkes forbindelsene med formelen 4 i  $\alpha$ -konfigurert form  
 10 anvendt som utgangsmaterialer. Disse  $\alpha$ -konfigurerte forbindelser er ifølge oppfinnelsen følgelig av særlig betydning og tilsvarer den generelle formel 4- $\alpha$ .



Et videre aspekt av foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av forbindelser  
 15 med den generelle formel 2 for fremstilling av forbindelsene med den generelle formel 4. Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av forbindelsene med den generelle formel 2 som utgangsmaterialer for fremstilling av forbindelsene med den generelle formel 1. Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av forbindelsene med den generelle formel 4 som  
 20 mellomprodukt ved fremstillingen av forbindelsene med den generelle formel 1.

De etterfølgende beskrevne syntese-eksempler tjener som videre illustrasjon for foreliggende oppfinnelse.

25 **Eksempel 1: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksyisyretropenolester-metobromid :**



**1.1.: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksyisyremetylester 3a:**

50,4 g (0,223 mol) 9-hydroksy-9-fluorenkarboksylsyre blir løst i 500 ml metanol, blandet med 5 ml (0,089 mol) kons. svovelsyre og oppvarmet 1 time under tilbakesløp.

- 5 Etter avkjøling blir 100 ml natriumhydrogenkarbonatløsning (ca. pH 8) tilsatt og metanolen hovedsakelig fordampet. Det blir ekstrahert med diklormetan og vann, den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. Rensingen skjer ved omkrystallisasjon fra etylacetat.

Utbytte: 50,0g hvite krystaller (= 93% av teoretisk utbytte).

10

**1.2: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksyisyretropenolester 4a:**

13,4 g (0,056 mol) metylester **3a**, 11,65 g (0,084 mol) tropenol og 0,3 g natrium blir oppvarmet som smelte ved 75 mbar 4 h på kokende vannbad under rysting innimellom. Etter avkjøling blir natriumrestene oppløst med acetonitril, løsningen

15 inndampet til tørrhet og resten ekstrahert med diklormetan/vann. Den organiske fasen blir vasket med vann, tørket over  $\text{MgSO}_4$  og løsningsmiddelet avdestillert. Rensingen av produktet skjer ved omkrystallisasjon fra dietyleter.

Utbytte: 11,40 g hvite krystaller (= 59 % av teoretisk utbytte).

20 **1.3: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksyisyretropenolester-metobromid :**

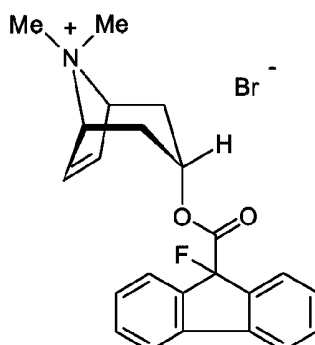
1,75 g (0,005 mol) **4a** blir tatt opp i 30 ml diklormetan og 15 ml acetonitril og blandet med 2,85 g (0,015 mol) 50% metylbromidløsning i acetonitril. Reaksjonsblandingen får stå ved romtemperatur over 3 dager, hvorunder produktet krystalliserer. De utfelte krystaller blir skilt fra og omkrystallisert fra dietyleter for rensing.

- 25 Utbytte: 1,95 g hvite krystaller (= 88 % av teoretisk utbytte); sm.p.: 250°C.

|                   |                     |          |           |
|-------------------|---------------------|----------|-----------|
| Elementæranalyse: | beregnet: C (62,45) | H (5,47) | N (3,17)  |
|                   | funnet.: C (61,53)  | H (5,84) | N (3,22). |

**Eksempel 2: 9-fluor-fluoren-9-karboksyisyretropenolester-metobromid :**

30



### **2.1: 9-fluor-fluoren-9-karboksylsyretropenolester 4b:**

1,66 ml (0,009 mol) bis-(2-metoksyetyl)-aminosulfurtrifluorid blir plassert i 10 ml diklormetan og blandet dråpevis i løpet av 20 minutter ved 15°–20° C med en løsning av 2,4 g (0,007 mol) **4a** i 25 ml diklormetan.

Det blir rørt 20 h ved romtemperatur, avkjølt til 0° C og blandet forsiktig med 80 ml vann under god røring. Deretter blir pH innstilt forsiktig med vandig NaHCO<sub>3</sub>-løsning på 8, den organiske fasen skilt fra, vannfasen ekstrahert på nytt med diklormetan, de sammenslåtte organiske faser vasket med vann, tørket over MgSO<sub>4</sub> og inndampet til tørrhet. Hydrokloridet utfelles og omkrystalliseres fra acetonitril/dietyler. Deretter blir igjen den fri basen frigjort ved hjelp av 10% vand. natriumkarbonatløsning. Utbytte: 1,05 g lysegule krystaller (= 53 % av teoretisk utbytte)

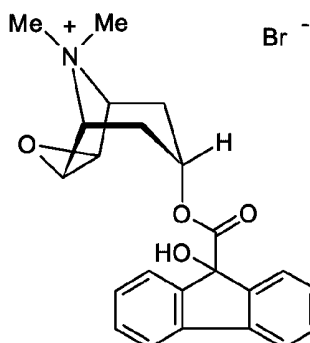
### **2.2: 9-fluor-fluoren-9-karboksylsyretropenolester -metobromid :**

1,05 g (0,003 mol) **4b** blir opptatt i 20 ml acetonitril og omsatt med 1,71 g (0,009 mol) 50% metylbromidløsning i acetonitril analogt med trinn 1.3. For rensing omkrystalliseres det fra acetonitril.

Utbytte: 0,80 g hvite krystaller (= 60 % av teoretisk utbytte); sm.p.: 252°C.

|                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
| Elementæranalyse: | beregnet: C (62,17) H (5,22) N (3,15) |
|                   | funnet.: C (62,04) H (5,23) N (3,15). |

### **Eksempel 3: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksylsyrescopinester -metobromid :**



**3.1: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksyisyrescopinester 4c:**

9,0 g (0,026 mol) Tropenolester **4a** oppslemmes i 90 ml dimetylformamid og blandes med 0,47 g (0,003 mol) vanadium-(V)-oksyd. Ved 60°C blir en løsning av 4,89 g (0,052 mol) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-urea i 20 ml vann tildryppet og rørt 6 timer ved 60°C. Etter avkjøling til 20°C blir den dannede fellingen frafiltrert, filtratet innstilt med 4 N saltsyre på pH 2 og blandet med Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> oppløst i vann. Den derved dannede løsning blir inndampet til tørrhet, resten ekstrahert med diklormetan/vann. Den sure vannfasen blir innstilt basisk med Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ekstrahert med diklormetan og den organiske fasen tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og konsentrert.

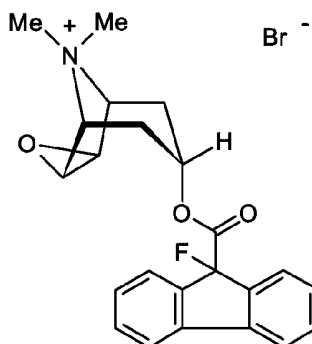
Deretter ble det tilsatt 1 ml acetylklorid ved romtemperatur og det ble rørt 1 time. Etter ekstraksjon med 1 N saltsyre ble vannfasen innstilt basisk, ekstrahert med diklormetan, den organiske fasen vasket med vann og tørket over MgSO<sub>4</sub>. Løsningsmiddelet ble til slutt fjernet destillativt. Rensingen av råproduktet fant sted ved omkrystallisering fra dietyler. Utbytte: 2,8 g hvite krystaller (= 30 % av teoretisk utbytte).

**3.2: 9-hydroksy-fluoren-9-karboksyisyrescopinester-metobromid :**

1,3 g (0,004 mol) **4c** blir tatt opp i 20 ml kloroform og 20 ml acetonitril og omsatt med 2,279 g (0,012 mol) 50% metylbromidløsning i acetonitril analogt med trinn 1.3. For rensing blir det omkrystallisert fra acetonitril.

Utbytte: 1,25 g lysbeige krystaller (= 68 % av teoretisk utbytte); sm.p.: 243-244°C.

Elementæranalyse:                      beregnet: C (60,27) H (5,28)        N (3,06)  
                                                      funnet.:    C (60,03) H (5,35)        N (3,55).

**Eksempel 4: 9-fluor-fluoren-9-karboksyisyrescopinester-metobromid :****4.1: 9-fluor-fluoren-9-karboksyisyrescopinester 4d:**

0,885 ml (0,005 mol) bis-(2-metoksyetyl)-aminosulfurtrifluorid blir plassert i 25 ml diklormetan og omsatt analogt med fremgangsmåten ifølge 2.1 med 1,42 g (0,004 mol) **4c**.

Utbytte: 1,1 g beige krystaller (= 75 % av teoretisk utbytte)

**4.2: 9-fluor-fluoren-9-karboksyisyrescopinester -metobromid :**

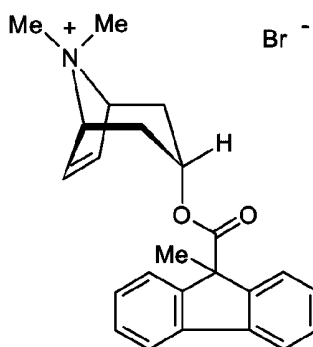
1,1 g (0,003 mol) **4d** blir tatt opp i 30 ml acetonitril og omsatt med 1,71 g (0,009 mol) 50% metylbromidløsning i acetonitril analogt med trinn 1.3. For rensing blir det omkrystallisert fra isopropanol.

- 5 Utbytte: 0,45 g hvite krystaller (= 33 % av teoretisk utbytte); sm.p.: 200-201°C.

Elementæranalyse:                      beregnet: C (60,01) H (5,04)      N (3,04)  
                                                      funnet.:    C (59,91) H (5,18)      N (3,10).

**Eksempel 5: 9-Metyl-fluoren-9-karboksyisyretropenolester-metobromid:**

10

**5.1.: 9-Metyl-fluoren-9-karboksyisyre 3b:**

a) 9-Metyl-fluoren-9-karboksyisyremetylester:

- Fra 7,6 g (0,33 mol) natrium og 300 ml etanol blir en natriumetylaløsning fremstilt,  
 15 hvortil 69,6 g (0,33 mol) 9-fluorenkarboksyisyre blir tilsatt porsjonsvis. Etter avsluttet tilsetning blir det rørt 2,5 timer ved romtemperatur. Deretter blir det inndampet til tørrhet, resten oppslemmet i 600 ml dimetylformamid og 93,96 g (0,662 mol) metyljodid blir tildryppet. Det blir rørt 3 timer til ved konstant temperatur. Den uklare løsningen blir rørt under kjøling i 500 ml vann og 300 ml dietyleter og ekstrahert, den  
 20 organiske fasen vasket med vann og 10%ig natriumkarbonatløsning, tørket og inndampet til tørrhet. Resten blir rensset ved hjelp av søylekromatografi, eluent: cykloheksan / etylacetat 96:4.

Utbytte: 12,61 g hvite krystaller (= 16% av teoretisk utbytte); sm.p.: 108°-109° C.

- 25 b) 9-Metyl-fluoren-9-karboksyisyre **3b**:

- 12,6 g (0,053 mol) 9-metyl-fluoren-9-karboksyisyremetylester og 53 ml 2 molar vandig natriumhydroksydløsning blir rørt i 120 ml 1,4-dioksan 24 timer ved romtemperatur. Dioksanet blir avdestillert, blandet med vann til 300 ml totalvolum og ekstrahert med dietyleter. Den vandige fase blir surgjort med 3 molar, vandig HCl,  
 30 krystallisert og filtrert.

Utbytte: 11,25 g hvite krystaller (= 95% av teoretisk utbytte); sm.p.: 168°-169° C.

**5.2: 9-metyl-fluoren-9-karboksytsyretropenolester 4e:**

6,73 g (0,03 mol) **3b** blir oppslemmet i 60 ml diklormetan, blandet med 5,0 g oksalyklorid og 1 dråpe dimetylformamid, deretter rørt en time ved romtemperatur og deretter løsningsmiddelet avdestillert. Det gjenværende syreklorid blir anvendt uten

5 ytterligere rensing i den neste trinn.

4,18 g (0,03 mol) Tropenol og 4,27 g (0,033 mol) diisopropyletylamin blir oppslemmet i 100 ml dikloretan, syrekloridet i 30 ml dikloretan tildryppet ved 35-40°C og deretter rørt 24 timer ved 40° C. Suspensjonen blir fortynnet med diklormetan og ekstrahert med fortynnet saltsyre. Den organiske fasen blir deretter vasket med vann, tørket over MgSO<sub>4</sub> og produktet overført med en løsning av HCl i dietyleter i sitt hydroklorid. Løsningsmiddelet blir deretter fjernet. For rensing blir det utfelte hydroklorid opptatt i vann og ekstrahert med dietyleter. Den vandige fasen blir innstilt basisk med 10% vand. natriumkarbonatløsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over MgSO<sub>4</sub> og løsningsmiddelet avdestillert.

15 Utbytte: 4,40 g gul olje (= 42% av teoretisk utbytte);

**5.3: 9-Metyl-fluoren-9-karboksytsyretropenolester-metobromid :**

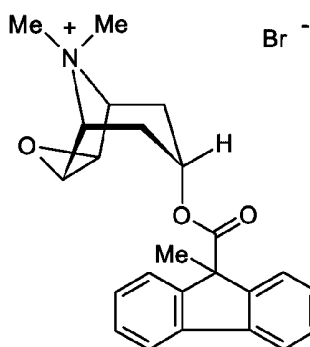
1,8 g (0,005 mol) av den fri base **4e** blir omsatt analogt med gjennomføringen under trinn 1.3. Rensingen skjer ved omkrystallisasjon fra aceton.

20 Utbytte: 1,80 g hvite krystaller (= 82 % av teoretisk utbytte); sm.p.: 258-259°C;

|                   |                     |          |           |
|-------------------|---------------------|----------|-----------|
| Elementæranalyse: | beregnet: C (65,46) | H (5,95) | N (3,18)  |
|                   | funnet.: C (64,15)  | H (5,95) | N (3,18). |

**Eksempel 6: 9-Metyl-fluoren-9-karboksytsyrescopinester-metobromid :**

25

**6.1: 9-Metyl-fluoren-9-karboksytsyrescopinester 4f:**

2,5 g (0,007 mol) Tropenolester **4e** blir omsatt med 0,13 g (0,001 mol) vanadium-(V)-oksid og 1,43 g (0,015 mol) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-urea analogt med fremgangsmåten ifølge trinn 3.1.

30 Utbytte: 1,8 g hvite krystaller (= 71 % av teoretisk utbytte).

**6.2: 9-metyl-fluoren-9-karboksytsyrescopinester-metobromid :**

1,8 g (0,005 mol) **4f** blir tatt opp i 30 ml acetonitril og omsatt med 2,848 g (0,015 mol) 50% metylbromidløsning i acetonitril analogt med trinn 1.3. Utbytte: 1,6 g hvite krystaller (= 70 % av teoretisk utbytte); sm.p.: 214°C.

Elementæranalyse:                      beregnet: C (62,13) H (5,93)      N (4,26)  
 5                                              funnet.:    C (62,23) H (6,05)      N (4,32).

Det ble funnet at forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formelen **1** er antagonister av M3-reseptoren (muskarin reseptorsubtype 3). Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser med hensyn til affinitet for M3-reseptor Ki-verdier på mindre enn 10nM. Disse  
 10 verdier ble bestemt tilsvarende fremgangsmåten beskrevet i det følgende.

#### Kjemikalier

3H-NMS ble levert fra firmaet Amersham, Braunschweig, med en spesifikk radioaktivitet på 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol). Alle videre reagenser ble levert fra  
 15 Serva, Heidelberg og fra Merck, Darmstadt.

#### Cellemembraner:

Vi anvender cellemembraner fra CHO-celler (Chinese hamster ovarie), som var transfektert med de tilsvarende gener fra de humane muskarine reseptorsubtyper  
 20 hm1 til hm5 (BONNER). Cellemembranene av den ønskete subtype ble tint opp, gjenoppslemmet for hånd med en glasshomogenisator og fortynnet med HEPES-buffer til en sluttkonsentrasjon på 20-30 mg protein/ml.

#### Reseptorbindingsstudier:

25 Bindingsmålingen ble utført i et sluttvolum på 1 ml og var sammensatt av 100 µl umerket substans i forskjellige konsentrasjoner, 100 µl radioligande (3H-N-metylsopolamin 2 nmol/l (3H-NMS), 200 µl membranpreparat og 600 µl HEPES buffer (20 mmol/l HEPES, 10 mmol/l MgCl<sub>2</sub>, 100 mmol/l NaCl, innstilt med 1 mol/l NaOH på pH 7,4).  
 30 Den uspesifikke binding målte vi med 10 µmol/l atropin.  
 Inkubasjonen av 45 min. forløp ved 37°C i 96-brønners mikrotiterplater (Beckman, polystyren, Nr. 267001) som dobbeltbestemmelse. Inkubasjonen sluttet med filtrering ved hjelp av Inotech cellehøster (Type IH 110) gjennom Whatman G-7 filter. Filteret ble vasket med 3 ml iskjølt HEPES buffer og tørket før målingen.

35

#### Bestemmelse av radioaktivitet:

Radioaktiviteten til filtermattene ble målt simultant ved hjelp av todimensional digital autoradiograf (Berthold, Wildbad, Typ 3052).

Bedømmelse:

Ki-verdien beregnet vi med implisitte likninger, som ble direkte avledet fra massevirkningsloven med modellen for 1 reseptor 2 ligandreaksjoner (SysFit - Software, SCHITTKOWSKI).

5

Litteratur:

BONNER TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors  
Trends Pharmacol. Sci. 10, Suppl.: 11-15 (1989); SCHITTKOWSKI K  
Parameter estimasjon in systems of nonlinear equations Numer Math. 68: 129-142  
10 (1994).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formelen 1 utmerket seg ved mangesidige anvendelsesmuligheter på det terapeutiske området.

Det må ifølge oppfinnelsen fremheves slike anvendelsesmuligheter, for hvilke

15 forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formelen 1 foretrukket kan anvendes på grunnlag av sin farmasøytiske virkning som anticholinergikum.

Dette er eksempelvis terapi av astma eller COPD (kronic obstructive pulmonary disease = kronisk obstruktiv lungesykdom). Forbindelsene med den generelle formel

1 kan videre anvendes for behandling av vagal betingete sinusbradykardier og for  
20 behandling av hjerterytmeforstyrrelser. Generelt lar forbindelsene ifølge oppfinnelsen seg videre anvende for behandling av spasmer, eksempelvis i gastrointestinalkanalen med terapeutisk nytte. De kan videre anvendes ved behandling av spasmer i urinveien samt eksempelvis ved menstruasjonssplager. Blant de forut eksempelvis oppførte indikasjonsområder kommer terapi av astma og  
25 COPD har ved hjelp av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formelen 1 særlig betydning.

Forbindelsene med den generelle formel 1 kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre virkestoffer med formelen 1 ifølge oppfinnelsen. Eventuelt kan

30 forbindelsene med den generelle formel 1 også anvendes i kombinasjon med ytterligere farmakologisk aktive virkestoffer.

Det dreier seg herunder særlig om betamimetika, antiallergika, PAF-Antagonister, PDE IV-inhibitorer, Leukotrien-Antagonister, p38 kinase-inhibitorer, EGFR-kinase-hemmere og corticosteroider, samt virkestoffkombinasjoner derav.

35

Som eksempel på betamimetika, som kan anvendes ifølge oppfinnelsen sammen med forbindelsene med formelen 1 som kombinasjon, nevnes forbindelser som er fra gruppen bestående av bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, heksoprenalin, Ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol,



sulfonterol, terbutalin, tolubuterol, 4-hydroksy-7-[2-{[3-(2-fenyletoksy)propyl]sulfonyl}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolon, 1-(2-fluoro-4-hydroksyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyltoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-kloro-5-trifluormetylfenyl)-2-tert.-butylamino]etanol og 1-(4-etoksykarbonylamino-3-cyano-5-fluorofenyl)-2-(tert.-butylamino]etanol, eventuelt i form av deres racemater, deres enantiomerer, deres diastereomerer, samt eventuelt deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater. Særlig foretrukket anvendes som betamimetika slike virkestoffer i kombinasjon med forbindelsene med formelen 1 ifølge oppfinnelsen, som er valgt fra gruppen bestående av fenoterol, formoterol, salmeterol, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyltoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, eventuelt i form av deres racemater, deres enantiomerer, deres diastereomerer, samt eventuelt deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller deres hydrater. Av de forut nevnte betamimetika har herunder forbindelsene formoterol og salmeterol, eventuelt i form av deres racemater, deres enantiomerer, deres diastereomerer, samt eventuelt deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater særlig betydning.

Ifølge oppfinnelsen foretrekkes syreaddisjonssaltene av betamimetika, eksempelvis valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, fumarat, metansulfonat og xinafoat. Særlig foretrukket er salter i tilfelle salmeterol valgt fra hydroklorid, sulfat og xinafoat, hvorav xinafoatet er særlig foretrukket. Særlig foretrukket er saltene i tilfelle formoterol valgt fra hydroklorid, sulfat og fumarat, hvorav hydrokloridet og fumaratet er særlig foretrukket. Ifølge oppfinnelsen er formoterolfumarat av helt spesiell betydning.

Innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse forstås med corticosteroider, som eventuelt kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formelen 1, forbindelser, de som er valgt fra gruppen bestående av flunisolide, beclometasone, triamcinolone, budesonid, fluticasone, mometasone, ciclesonide, rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 og dexametasone. Foretrukket er innefor rammen av den foreliggende oppfinnelse corticosteroidene valgt fra gruppen bestående av flunisolide, beclometasone, triamcinolone, budesonid, fluticasone, mometasone, ciclesonide og dexametasone, hvorunder budesonid, fluticasone, mometasone og ciclesonide, særlig budesonid og fluticasone får en særlig betydning. Eventuelt anvendes innefor rammen av den foreliggende patentsøknad i stedet for betegnelsen corticosteroider også bare betegnelsen steroider. En henvisning til steroider innbefatter innefor rammen av den foreliggende oppfinnelse en henvisning til salter eller derivater, som dannes kan av steroidene. Som mulige salter eller derivater nevnes eksempelvis: natriumsalter, sulfobenzoater, fosfater, isonicotinater, acetater, propionater, dihydrogenfosfater, palmitater, pivalate eller furoater. Eventuelt kan corticosteroidene også foreligge i form av deres hydrater.

Som eksempel på PDE-IV-inhibitorer, som ifølge oppfinnelsen kan anvendes sammen med forbindelsen med formelen 1 som kombinasjon, nevnes forbindelser, som er valgt fra gruppen bestående av enprofylline, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A og AWD-12-281. Foretrukne PDE-IV-inhibitorer er valgt fra gruppen bestående av enprofylline, roflumilast, ariflo og AWD-12-281, hvorunder AWD-12-281 er særlig foretrukket som kombinasjonspartner med forbindelsen med formelen 1 ifølge oppfinnelsen. En henvisning til de forut nevnte PDE-IV-inhibitorer innbefatter innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse en henvisning til deres eventuelt foreliggende farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter. Med de fysiologisk fordragelige syreaddisjonssalter, som kan dannes av de forut nevnte PDE-IV-inhibitorer, forstås ifølge oppfinnelsen farmasøytisk akseptable salter, som er valgt fra saltene av saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyrer, fumarsyre, ravsyrer, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre. Ifølge oppfinnelsen foretrekkes i denne sammenheng saltene valgt fra gruppen bestående av acetat, hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat og metansulfonat.

Innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse forstås under dopamin-agonister, som eventuelt kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formelen 1, forbindelser som er de valgt fra gruppen bestående av bromokriptin, cabergolin, alfa-dihydroergokriptin, lisurid, pergolid, pramipexol, roxyndol, ropinirol, talipexol, tergurid og viozan. Foretrukket anvendes innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse

dopamin-agonisten som kombinasjonspartner med forbindelsene med formelen 1, som er valgt fra gruppen bestående av pramipexol, talipexol og viozan, hvorunder pramipexol har en særlig betydning. En henvisning til de forut nevnte dopamin-agonister innbefatter innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse en

5 henvisning til deres eventuelt foreliggende farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og eventuelt deres hydrater. Med de fysiologisk fordragelige syreaddisjonssalter, som kan dannes av de forut nevnte dopaminagonister, forstås eksempelvis farmasøytisk akseptable salter, som er valgt fra salter med saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre,

10 ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre og maleinsyre.

Som eksempel på antiallergika, som kan anvendes ifølge oppfinnelsen med forbindelsene med formelen 1 som kombinasjon, nevnes epinastin, cetirizin, azelastin, fexofenadin, levocabastin, loratadin, mizolastin, ketotifen, emedastin,

15 dimetinden, clemastin, bamipin, cexklorfeniramin, feniramin, doxylamin, chlorfenoksamin, dimenhydrinat, difenhydramin, prometazin, ebastin, desloratidin og meclozin. Foretrukne antiallergika som kan anvendes innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formelen 1, er valgt fra gruppen bestående av epinastin, cetirizin, azelastin,

20 fexofenadin, levocabastin, loratadin, ebastin, desloratidin og mizolastin, hvorunder epinastin og desloratidin er særlig foretrukket. En henvisning til de forut nevnte antiallergika omfatter innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse en henvisning til deres eventuelt foreliggende farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter.

25

Som eksempel på PAF-antagonister, som kan anvendes ifølge oppfinnelsen sammen med forbindelsene med formelen 1 som kombinasjon nevnes

4-(2-klorfenyl)-9-metyl-2-[3(4-morfolinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-tieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

30 6-(2-klorfenyl)-8,9-dihydro-1-metyl-8-[(4-morfolinyl)karbonyl]-4H,7H-cyklo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

Som eksempel på EGFR-kinase-hemmere, som kan anvendes sammen med forbindelsene med formelen 1 ifølge oppfinnelsen som kombinasjon, nevnes som

35 særlig foretrukne 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-butyloksy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[4-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-butyloksy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-okso-tetrahydrofuran-5-yl)karbonyl]-piperazin-1-yl}-etoksy)-6-[(vinylkarbonyl)amino]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[2-

((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoksykarbonyl)-etyl]-N-[(etoksykarbonyl)metyl]amino}-1-okso-2-buten-1-yl)amino]-7-cyklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-[[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino]-

- 5 7-cyklopropylmetoksy-kinazolin og  
4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(morfolin-4-yl)-propyloksy]-7-metoksy-kinazolin. En henvisning til de forut nevnte EGFR-kinase-hemmere omfatter innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse en henvisning til deres eventuelt foreliggende farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter.
- 10 Med de fysiologisk hhv. farmakologisk fordragelige syreaddisjonssalter, som kan dannes av EGFR-kinase-hemmere, forstås ifølge oppfinnelsen farmasøytisk akseptable salter, som er valgt fra saltene med saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre. Ifølge oppfinnelsen foretrekkes saltene av
- 15 EGFR-kinase-hemmere valgt fra saltene med eddiksyre, saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre og metansulfonsyre.

- Som eksempel på p38 kinase-hemmere som kan anvendes sammen med forbindelser med formelen 1 ifølge oppfinnelsen som kombinasjon, nevnes som
- 20 særlig foretrukket 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)naftalin-1-yl]-urea; 1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oksoiomorfolin-4-yl)etoksy)naftalin-1-yl]-urea; 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-metylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-etoksy)naftalin-1-yl]-urea; 1-[5-*tert*-butyl-2-(2-metoksypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)naftalin-1-yl]-urea
- 25 eller 1-[5-*tert*-butyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morfolin-4-yl-etoksy)naftalen-1-yl]-urea. En henvisning til de forut nevnte p38-kinase-hemmere omfatter innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse en henvisning til deres eventuelt foreliggende farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter. Under de fysiologisk hhv. farmakologisk fordragelige syreaddisjonssalter, som kan dannes av p38-Kinase-
- 30 hemmerne, forstås ifølge oppfinnelsen farmasøytisk akseptable salter, som er valgt fra saltene med saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre.
- 35 Blir forbindelsene med formelen 1 anvendt i kombinasjon med andre virkestoffer, foretrekkes blant de forut nevnte forbindelsesklasser kombinasjonen med steroider, PDE IV-inhibitorer eller betamimetika særlig. Kombinasjonen med betamimetika, særlig med lengevirkende betamimetika har derunder en særlig betydning. Som

særlig foretrukket anses kombinasjonen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formelen 1 med salmeterol eller formoterol.

Egnete anvendelsesformer for applikasjon av forbindelsene med formelen 1 er

5 eksempelvis tabletter, kapsler, stikkpiller, løsninger etc.

Av særlig betydning ifølge oppfinnelsen er (særlig ved behandling av astma eller COPD) inhaleringsapplikasjonen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen . Andelen av den farmasøytisk virksomme forbindelsen bør ligge i området 0,05 til 90 vekt-%, foretrukket 0,1 til 50 vekt-% av den der totale sammensetning. Tilsvarende kan

10 tabletter eksempelvis fremstilles ved blanding av virkestoffet eller virkestoffene med kjente hjelpestoffer, eksempelvis inerte fortynningsmidler, så som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller melkesukker, sprengningsmidler, så som maisstivelse eller alginsyre, bindemidler, så som stivelse eller gelatin, smøremidler, så som magnesiumstearat eller talkum, og/eller midler for oppnåelse av depoteffekt, så som  
15 karboksymetylcellulose, celluloseacetatftalat, eller polyvinylacetat. Tablettene kan også bestå av flere sjikt.

Tilsvarende kan dragéer fremstilles ved belegging av analogt til tablettene fremstilte kjerner med vanlig anvendte midler i dragébelegg, eksempelvis kollidon eller

20 skjellakk, gummi arabicum, talkum, titandioksyd eller sukker. For oppnåelse av en depoteffekt eller for å unngå inkompatibiliteter, kan kjernen også bestå av flere sjikt. Likeledes kan også dragékappen for oppnåelse av en depoteffekt bestå av flere sjikt, hvorunder de ovenfor nevnte hjelpestoffer ved tablettene kan anvendes.

Safter av virkestoffer henholdsvis virkestoffkombinasjoner ifølge oppfinnelsen kan i

25 tillegg også innholde et søtningsmiddel, så som sakkarin, cyclamat, glyserol eller sukker samt et smaksforbedrende middel, f.eks. aromastoffer, som vanillin eller appelsinekstrakt,. De kan dertil innholde oppslemmingshjelpestoffer eller fortykningsmidler som natriumkarboksymetylcellulose, overflateaktivt middel, eksempelvis kondensasjonsprodukter av fettalkoholer med etylenoksyd, eller  
30 konserveringsmidler, som p-hydroksybenzoate,.

Løsninger fremstilles på vanlig måte, f.eks. under tilsetning av isotone midler, konserveringsmidler, så som p-hydroksybenzoater, eller stabilisatorer, så som alkalialter av etylendiamintetraeddiksyre, eventuelt under anvendelse av

35 emulgeringsmidler og /eller dispergeringsmidler, hvorunder eksempelvis ved anvendelsen av vann som fortynningsmiddel eventuelt organiske løsningsmidler kan anvendes som løsningsformidlere hhv. hjelpeløsningsmiddel, og fylles i injeksjonsflasker eller ampuller eller infusjonsflasker.

Kapslene inneholdende ett eller flere virkestoffer henholdsvis virkestoffkombinasjoner kan eksempelvis fremstilles ved at man blander virkestoffene med inerte bærere, som melkesukker eller sorbitol og innkapsler i gelatinkapsler.

Egnete stikkpiller lar seg eksempelvis fremstille ved blanding med de for dette

5 bestemte bæremidler, som nøytrale fett eller polyetylenglykol henholdsvis dets derivater.

Som hjelpestoffer nevnes eksempelvis vann, farmasøytisk ubetenkelige organiske løsningsmidler, som parafiner (f.eks. jordoljefraksjoner), oljer av planteopprinnelse (f.eks. jordnøtt- eller sesamolje), mono- eller polyfunksjonelle alkoholer (f.eks. etanol  
10 eller glyserol), bærestoffer som f.eks. naturlige steinmel (f.eks. kaoliner, leierer, talkum, kritt) syntetiske steinmel (f.eks. høydispers kiselsyre og silikater), sukkere (f.eks. rør-, melke- og druesukker) emulgeringsmidler (f.eks. lignin, sulfittavluter, metylcellulose, stivelse og polyvinylpyrrolidon) og glidemiddel (f.eks. magnesiumstearat, talkum, stearinsyre og natriumlaurylsulfat).

15

I tilfelle oral anvendelse kan tablettene selvfølgelig foruten de nevnte bærestoffer også inneholde tilsetninger, som f.eks. natriumcitrat, kalsiumkarbonat og dikalsiumfosfat sammen med forskjellige tilsetningsstoffer, som stivelse, fortrinnsvis potetstivelse, gelatin og lignede. Videre kan glidemidler, så som magnesiumstearat,  
20 natriumlaurylsulfat og talkum også anvendes for tableettering. I tilfelle av vandige suspensjoner kan virkestoffene også foruten de ovenfor nevnte hjelpestoffer blandes med forskjellige smaksforbedringsmidler eller fargestoffer.

Ved den foretrukne applikasjon av forbindelsene med formelen 1 ifølge oppfinnelsen  
25 for terapi av astma eller COPD anvendes særlig foretrukket inhalativt appliserbare administreringsformer hhv. farmasøytiske formuleringer. Som inhalerbare administreringsformer kommer inhalasjonspulvere, drivgassholdige doseringsaerosoler eller drivgassfrie inhalasjonsløsninger i betraktning. Innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse omfattes under begrepet drivgassfrie  
30 inhalasjonsløsninger også konsentrater eller sterile, bruksferdige inhalasjonsløsninger. De anvendelige administreringsformer innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse blir beskrevet detaljert i etterfølgende del av beskrivelsen.

Anvendelige inhalasjonspulvere kan inneholde 1 enten alene eller i blanding med  
35 egnete fysiologisk ubetenkelige hjelpestoffer.

Inneholdes virkestoffene 1 i blanding med fysiologisk akseptabel hjelpestoffer, kan det for fremstilling av dette inhalasjonspulver ifølge oppfinnelsen anvendes de følgende fysiologisk akseptable hjelpestoffer: monosakkarider (f.eks. glukose eller arabinose), disakkarider (f.eks. laktose, sakkarose, maltose), oligo- og polysakkarider

(f.eks. dekstraner), polyalkoholer (f.eks. sorbitol, mannitol, xylitol), salter (f.eks. natriumklorid, kalsiumkarbonat) eller blandinger av disse hjelpestoffer med hverandre. Foretrukket kommer mono- eller disakkarider til anvendelse, hvorunder anvendelsen av laktose eller glukose, særlig, men ikke utelukkende i form av deres hydrater, er foretrukket. Som særlig foretrukket i forbindelse med oppfinnelsen kommer laktose, sterkest foretrukket laktosemonohydrat som hjelpestoff, til anvendelse.

Hjelpestoffene har innenfor rammen av inhalasjonspulveret ifølge oppfinnelsen en maksimal midlere partikkelstrørrelse på opptil 250  $\mu\text{m}$ , foretrukket mellom 10 og 150  $\mu\text{m}$ , særlig foretrukket mellom 15 og 80  $\mu\text{m}$ . Eventuelt kan det synes hensiktsmessig å tilblende de forut nevnte hjelpestoffer finere hjelpestofffraksjoner med en midlere partikkelstørrelse på 1 til 9  $\mu\text{m}$ . Sistnevnte finere hjelpestoffer blir likeledes valgt fra den forut nevnte gruppe av anvendelige hjelpestoffer. Til slutt blir for fremstilling av mikronisert inhalasjonspulver ifølge oppfinnelsen virkestoffet 1, fortrinnsvis med en midlere partikkelstørrelse på 0,5 til 10  $\mu\text{m}$ , særlig foretrukket på 1 til 5  $\mu\text{m}$ , tilblandet hjelpestoffblandingen. Fremgangsmåte for fremstilling av inhalasjonspulveret ifølge oppfinnelsen ved maling og mikronisering samt med etterfølgende blanding av bestanddelene er kjent fra teknikkens stand.

Inhalasjonspulveret ifølge oppfinnelsen kan appliseres ved hjelp av kjente inhalatorer fra teknikkens stand.

Ifølge oppfinnelsen kan drivgassholdige inhalasjonsaerosoler inneholde 1 løst i drivgass eller i dispergert form. Herunder kan 1 foreligge i separate administreringsformer eller i en felles administreringsform, hvorunder begge enten kan være løst, begge dispergert eller bare en av komponentene løst og den andre inneholde 1 dispergert.

De for fremstilling av inhalasjonsaerosolene anvendelige drivgasser er kjent fra teknikkens stand. Egnete drivgasser er valgt fra gruppen bestående av hydrokarboner som n-propan, n-butan eller isobutan og halogenhydrokarboner som fluorerte derivater av metan, etan, propan, butan, cyklopropan eller cyklobutan. De forut nevnte drivgasser kan derunder anvendes alene eller i blandinger av disse. Særlig foretrukne drivgasser er halogenerte alkanderivater valgt fra TG134a og TG227 og blandinger av disse.

De drivgassholdige inhalasjonsaerosoler kan videre inneholde ytterligere bestanddeler som koløsningsmidler, stabilisatorer, overflateaktive midler (surfaktanter), antioksidanter, smøremidler samt midler for innstilling av pH-verdien. Alle disse bestanddeler er kjente i teknikkens stand.

De forut nevnte drivgassholdige inhalasjonaerosoler kan appliseres ved hjelp av kjente inhalatorer (MDIs = metered dose inhalers) fra teknikkens stand.

Videre kan applikasjon av virkestoffer 1 ifølge oppfinnelsen skje i form av drivgassfrie inhalasjonsløsninger og inhalasjonssuspensjoner. Som løsningsmiddel kommer hertil vandige eller alkoholiske, foretrukne etanoliske løsninger i betraktning.

Løsningsmiddelet kan være utelukkende vann eller det forligger en blanding av vann og etanol. Den relative andel av etanol i forhold til vann er ikke begrenset, foretrukket ligger den maksimale grense likevel ved opptil 70 volumprosent, særlig ved opptil 60

volumprosent og særlig foretrukket ved opptil 30 volumprosent. De resterende volumprosent blir fylt opp av vann. Løsningene eller suspensjonene inneholdende 1 blir innstilt med egnete syrer på en pH-verdi på 2 til 7, foretrukket på 2 til 5. For innstilling av denne pH-verdien kan syrer valgt fra uorganiske eller organiske syrer anvendes. Eksempler på særlig egnete uorganiske syrer er saltsyre,

bromhydrogensyre, salpetersyre, svovelsyre og/eller fosforsyre. Eksempler på særlig egnete organiske syrer er: Ascorbinsyre, sitronsyre, eplesyre, vinsyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre, eddiksyre, maursyre og/eller propionsyre og andre. Foretrukne uorganiske syrer er saltsyre, svovelsyre. Det kan også anvendes de syrer som allerede danner et syreaddisjonssalt med et virkestoff. Blant de organiske syrer foretrekkes ascorbinsyre, fumarsyre og sitronsyre. Eventuelt kan også blandinger av nevnte syrer anvendes, særlig i tilfelle av syrer, som ved siden av sine syreegenskaper også har andre egenskaper, f.eks. som smakstoffer, antioksidanter eller kompleksdannere, som eksempelvis sitronsyre eller ascorbinsyre. Ifølge oppfinnelsen anvendes særlig saltsyre for innstilling av pH-verdier.

I disse formuleringer kan man eventuelt gi avkall på tilsetning av editinsyre (EDTA) eller et av de kjente salter derav, natriumedetat, som stabilisator eller kompleksdanner. Andre administreringsformer inneholder denne forbindelsen. I en slik foretrukket administreringsform ligger innholdet i forhold til natriumedetat under 100 mg/100 ml, foretrukket under 50 mg/100 ml, særlig foretrukket under 20 mg/100ml. Generelt blir slike inhalasjonsløsninger foretrukket, i hvilke innholdet av natriumedetat ligger på 0 til 10 mg/100 ml.

De drivgassfrie inhalasjonsløsninger kan tilsettes koløsningsmidler og/eller ytterligere hjelpestoffer. Foretrukne koløsningsmidler er slike som inneholder hydroksylgrupper eller andre polare grupper, eksempelvis alkoholer - særlig isopropylalkohol, glykoler - særlig propylenglykol, polyetylenglykol, polypropylenglykol, glykoletere, glycerol, polyoksyetylenalkoholer og polyoksyetylen-fettsyreestere. Under hjelpe- og tilsetningsstoffer forstås i denne sammenheng ethvert farmakologisk akseptabelt stoff, som ikke er noe virkestoff, men tilsammen med virkestoff(ene) kan formuleres i det farmakologisk egnete løsningsmiddel formulert for å forbedre de kvalitative



egenskaper i virkestoffformuleringen. Foretrukket utøver disse stoffer ingen eller i sammenheng med den tilsiktete terapi ingen nevneverdig eller i det minste ingen uønsket farmakologiske virkning. Til de hjelpe- og tilsetningsstoffene hører f.eks. overflateaktive stoffer, som f.eks. sojalecithin, oljesyre, sorbitanestere, som

- 5 polysorbater, polyvinylpyrrolidon, øvrige stabilisatorer, kompleksdannere, antioksidanter og/eller konserveringsstoffer, for å gi eller forlenge anvendelsesvarigheten av den ferdige legemiddelformulering, smakstoffer, vitaminer og/eller andre kjente tilsetningsstoffer fra teknikkens stand. Til tilsetningsstoffene teller også farmakologisk ubetenkelige salter som eksempelvis natriumklorid som
- 10 isotoniske midler.

Til de foretrukne hjelpestoffer teller antioksidanter, som eksempelvis ascorbinsyre, såfremt de ikke allerede er anvendt for innstilling av pH-verdien, vitamin A, vitamin E, tokoferoler og lignende forekommende vitaminer eller provitaminer i den menneskelige organisme.

- 15 Konserveringsstoffer kan anvendes for å beskytte formuleringen mot kontaminasjon med kim. Som konserveringsstoffer er de som er kjente fra teknikkens stand egnet, særlig cetylpyridiniumklorid, benzalkoniumklorid eller benzosyre hhv. benzoater som natriumbenzoat i den kjente konsentrasjon fra teknikkens stand. De forut nevnte konserveringsstoffer foreligger fortrinnsvis i konsentrasjoner på opptil 50mg/100ml,
- 20 særlig foretrukket mellom 5 og 20 mg/100ml.

Foretrukne formuleringer inneholder foruten løsningsmiddelet vann og virkestoffet **1** bare benzalkoniumklorid og natriumedetat.

I en annen foretrukket administreringsform gis det avkall på natriumedetat.

- 25 Dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nødvendigvis sterk avhengig av applikasjonsformen og sykdomen som skal behandles. Ved inhalativ applikasjon utmerker forbindelsene med formelen **1** seg allerede ved doser i µg-området ved en høy virkningsgrad. Også over µg-området lar forbindelsene med formelen **1** seg anvende hensiktmessig. Doseringen kan da eksempelvis også ligge i gram-området.
- 30 Særlig ved ikke inhalativ applikasjon kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen appliseres ved høyere dosering (eksempelvis, men ikke begrenset til området på 1 til 1000 mg).

De etterfølgende formuleringseksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelse:

Farmasøytiske formuleringseksempeler

| A) | <u>tabletter</u>    | <u>per tablett</u> |
|----|---------------------|--------------------|
| 5  | virkestoff <u>1</u> | 100 mg             |
|    | melkesukker         | 140 mg             |
|    | maisstivelse        | 240 mg             |
|    | polyvinylpyrrolidon | 15 mg              |
|    | magnesiumstearat    | 5 mg               |
| 10 |                     | <hr/> <hr/> 500 mg |

Det finmalte virkestoff, melkesukker og en del av maisstivelsen blir blandet med hverandre. Blandingen blir siktet, hvorpå man fukter den med en løsning av polyvinylpyrrolidon i vann, knar, granulerer fuktig og tørker. Granulatet, resten av maisstivelsen og magnesiumstearatet blir siktet og blandet med hverandre. Blandingen blir presset til tabletter med egnet form og størrelse.

| B) | <u>tabletter</u>              | <u>per tablett</u> |
|----|-------------------------------|--------------------|
| 20 | virkestoff <u>1</u>           | 80 mg              |
|    | melkesukker                   | 55 mg              |
|    | maisstivelse                  | 190 mg             |
|    | mikrokrystallinsk cellulose   | 35 mg              |
| 25 | polyvinylpyrrolidon           | 15 mg              |
|    | natrium-karboksymetylstivelse | 23 mg              |
|    | magnesiumstearat              | 2 mg               |
|    |                               | <hr/> <hr/> 400 mg |

Det finmalte virkestoff, en del av maisstivelsen, melkesukker, mikrokrystallinsk cellulose og polyvinylpyrrolidon blir blandet med hverandre, blandingen siktet og behandlet med resten av maisstivelsen og vann til et granulat, hvilket blir tørket og siktet. Dertil setter man natriumkarboksymetylstivelsen og magnesiumstearatet, blander og presser blandingen til tabletter med egnet størrelse.

C) Ampulleløsning

|   |                     |       |
|---|---------------------|-------|
|   | virkestoff <u>1</u> | 50 mg |
| 5 | natriumklorid       | 50 mg |
|   | vann pro inj.       | 5 ml  |

Virkestoffet blir løst ved egen-pH eller eventuelt ved pH 5,5 til 6,5 i vann og blandet med natriumklorid som isotonans. Den oppnådde løsning blir filtrert pyrogenfritt og  
 10 filtratet fylt under aseptiske betingelser i ampuller, som deretter blir sterilisert og tilmeltet. Ampullene inneholder 5 mg, 25 mg og 50 mg virkestoff.

D) Doseringsaerosol

|    |                           |        |
|----|---------------------------|--------|
| 15 | virkestoff <u>1</u>       | 0,005  |
|    | sorbitantriøleat          | 0,1    |
|    | monofluortriklorometan og |        |
|    | difluordiklorometan 2 : 3 | ad 100 |

Suspensjonen blir fylt i en vanlig aerosolbeholder med en doseringsventil. Per  
 20 aktivering avgis fortrinnsvis 50 µl suspensjon. Virkestoffet kan om ønsket også doseres høyere (f.eks. 0,02 vekt-%).

E) Løsninger (i mg/100ml)

|    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
| 25 | virkestoff <u>1</u> | 333.3 mg  |
|    | formoterolfumarat   | 333.3 mg  |
|    | benzalkoniumklorid  | 10.0 mg   |
|    | EDTA                | 50.0 mg   |
|    | HCl (1n)            | ad pH 3.4 |

30

Denne løsning kan fremstilles på vanlig måte.

F) Inhalasjonpulver

|    |                     |          |
|----|---------------------|----------|
|    | virkestoff <u>1</u> | 6 µg     |
| 35 | formoterolfumarat   | 6 µg     |
|    | laktose-monohydrat  | ad 25 mg |

Fremstillingen av inhalasjonspulveret skjer på vanlig måte ved blanding av de enkelte bestanddeler.

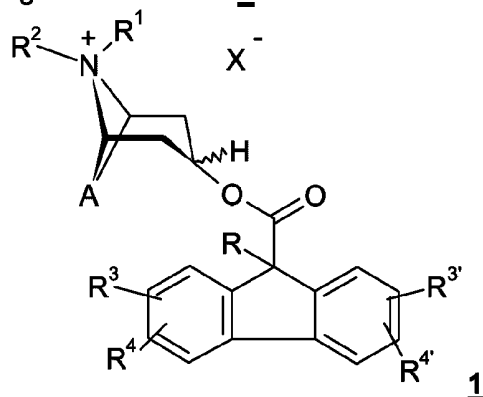
|    |                         |         |
|----|-------------------------|---------|
| G) | <u>Inhalasjonpulver</u> |         |
|    | virkestoff <u>1</u>     | 10 µg   |
|    | laktose-monohydrat      | ad 5 mg |

5

Fremstillingen av inhalasjonspulveret skjer på vanlig måte ved blanding av de enkelte bestanddeler.

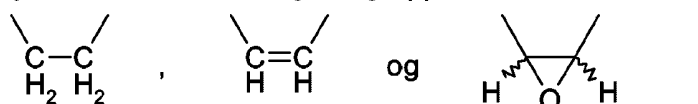
### Patentkrav

#### 1) Forbindelser med den generelle formel 1



5 hvori

A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



X<sup>-</sup> et enkelt negativt ladet anion,

R hydroksy, metyl, etyl, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> eller fluor;

10 R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> like eller forskjellige, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl, hvilket eventuelt kan være substituert med -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl, hydroksy eller halogen, eller

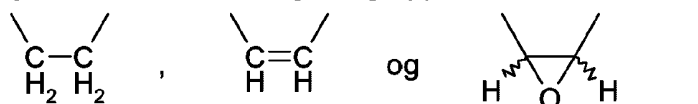
R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> sammen en -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkylen-bro;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, like eller forskjellige, hydrogen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

15 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloksy, hydroksy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> eller halogen.

#### 2) Forbindelser med formelen 1 ifølge krav 1, hvori

A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



20 X<sup>-</sup> et enkelt negativt ladet anion valgt fra gruppen klorid, bromid, 4-toluensulfonat og metansulfonat, foretrukket bromid;

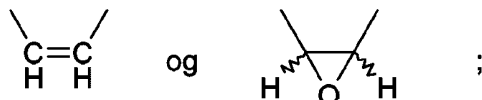
R hydroksy, metyl eller fluor;

R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> like eller forskjellige, metyl, etyl eller fluoretyl;

25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, like eller forskjellige, hydrogen, metyl, metyloksy, hydroksy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> eller fluor.

3) Forbindelser med den generelle formel 1 ifølge krav 1 eller 2, hvori

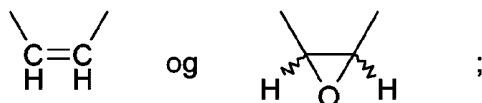
A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



- 5 X<sup>-</sup> et enkelt negativt ladet anion valgt fra gruppen  
klorid, bromid og metansulfonat, foretrukket bromid;  
R hydroksy, metyl eller fluor, foretrukket metyl eller hydroksy;  
R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> like eller forskjellige, metyl eller etyl, foretrukket metyl;  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, like eller forskjellige, hydrogen, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> eller fluor,  
10 foretrukket hydrogen eller fluor.

4) Forbindelser med den generelle formel 1 ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori

A betyr en divalent rest valgt fra gruppen bestående av



- 15 X<sup>-</sup> bromid;  
R hydroksy eller metyl, foretrukket metyl;  
R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> like eller forskjellige, metyl eller etyl, foretrukket metyl;  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3'</sup> og R<sup>4'</sup>, like eller forskjellige, hydrogen, eller fluor.

5) Forbindelser ifølge et av kravene 1 til 4, eventuelt i form de enkelte optiske isomerer, blandinger av de enkelte enantiomerer eller racemater.

6) Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel 1 ifølge et av kravene 1 til  
25 5 som legemiddel.

7) Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel 1 ifølge et av kravene 1 til  
5 til fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer, i hvilke  
anticholinergika kan gi en terapeutisk gevinst.

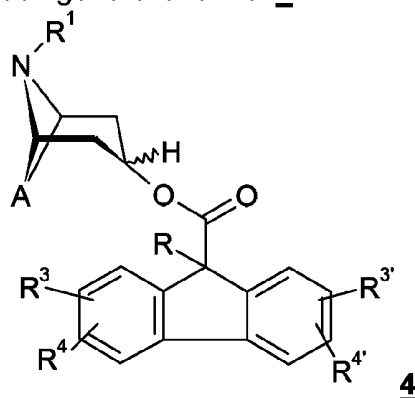
8) Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel 1 ifølge et av kravene 1 til  
5 til fremstilling av et legemiddel for behandling av astma, COPD, vagal betingete  
sinusbradykardier, hjerte-rytmeforstyrrelser, spasmer i gastrointestinalkanalen,  
spasmer i urinveiene og menstruasjonsplager.

9) Farmasøytiske preparater inneholdende som virkestoff én eller flere forbindelser med den generelle formel 1 ifølge et av kravene 1 til 5 eller deres fysiologisk akseptable salter, eventuelt i kombinasjon med vanlige hjelpe- og/eller bærerstoffer.

- 5 10) Farmasøytiske preparater ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at disse ved siden av én eller flere av forbindelsene med formelen 1 videre inneholder minst et ytterligere virkestoff, som er valgt fra gruppen betamimetica, antiallergika, PAF-antagonister, PDE IV-inhibitorer, leukotrien-antagonister, p38 kinase-inhibitorer, EGFR-kinase-hemmere og corticosteroider.

10

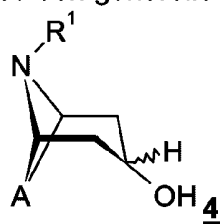
11) Mellomprodukter med den generelle formel 4



hvor restene A, R, R¹, R³, R³', R⁴ og R⁴' kan ha de i kravene 1 til 4 nevnte

- 15 betydninger, eventuelt i form av deres syreaddisjonssalter.

12) Anvendelse av forbindelser med den generelle formel 2



- 20 hvor restene A og R¹ kan ha de i kravene 1 til 4 nevnte betydninger, eventuelt i form av deres syreaddisjonssalter, for fremstilling av forbindelser med formelen 1 ifølge et av kravene 1 til 5.