



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 355 278**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07122802 .7**

(96) Fecha de presentación : **13.01.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1911749**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

(54) Título: **Nuevos agonistas β -2 de acción prolongada y su uso como medicamento.**

(30) Prioridad: **23.01.2004 DE 10 2004 003 428**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.03.2011

(73) Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.
KG.**

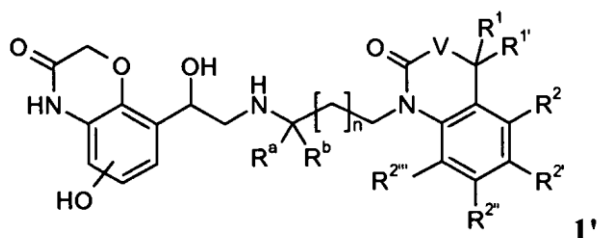
(72) Inventor/es: **Hoenke, Christoph;
Rudolf, Klaus;
Bouyssou, Thierry;
Konetzki, Ingo;
Lustenberger, Philipp;
Mack, Juergen;
Schnapp, Andreas y
Wiedenmayer, Dieter**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1'



donde los grupos R^a, R^b, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R^{2''}, R^{2'''}, V y n pueden tener los significados
 5 indicados en las reivindicaciones y en la descripción, así como a su uso como medi-
 camentos, en especial para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructi-
 vas de las vías respiratorias.

Antecedentes de la invención

10

Los betamiméticos (sustancias β-adrenérgicas) son conocidos del estado de la técnica. Por ejemplo, se remite al respecto a la publicación del documento EP 43 940 o también del documento WO 01/83462, los cuales proponen betamiméticos para la terapia de las más diversas enfermedades.

15

Para la terapia medicamentosa de enfermedades a menudo es deseable proporcionar medicamentos con una acción más prolongada. Generalmente, mediante esto puede garantizarse que se administra la concentración necesaria del principio activo para lograr el efecto terapéutico en el organismo durante un periodo de tiempo más largo, sin tener que llevarse a cabo una dosis repetida, demasiado frecuente, del fármaco. Por lo demás, la administración de un principio activo en distancias tempora-
 20 les más largas contribuye en gran medida al bienestar del paciente.

20

Se desea en especial la preparación de un medicamento que se pueda emplear convenientemente desde un punto de vista terapéutico en una única aplicación por día (dosis única). Una aplicación que tiene lugar una vez al día tiene la ventaja de que el paciente puede acostumbrarse de manera relativamente rápida a la ingesta regular del medicamento a determinadas horas del día.

25

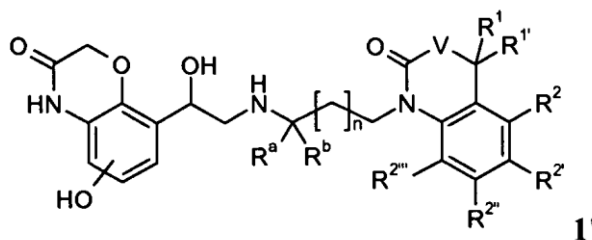
Por ello, es misión de la presente invención poner a disposición betamiméticos que estén caracterizados por una acción más prolongada y así se puedan usar para la preparación de medicamentos con una acción más prolongada. En especial, es misión de la presente invención poner a disposición betamiméticos que se puedan emplear

30

debido a su prolongada acción para la preparación de un medicamento de una única aplicación diaria. Otra finalidad de la presente invención es la preparación de nuevos betamiméticos que se pueden emplear debido a su prolongada eficacia para la preparación de un medicamento de una única aplicación diaria para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. Además de las misiones anteriormente mencionadas, también es objetivo de la presente invención preparar betamiméticos de este tipo que no sólo se caractericen por ser extraordinariamente potentes, sino también por un alto grado de selectividad frente al β 2-adrenoceptor.

Descripción detallada de la invención

Se encontró de manera sorprendente que las misiones anteriormente mencionadas se alcanzan mediante los compuestos de fórmula **1'**. Conforme a ello, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula **1'**



en los que significan

V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH₂ y O, con preferencia, CH₂ y O; con preferencia especial, O;

R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halógeno-alquilo C₁₋₄,

o

R^a y R^b juntos un puente de alquilenos C₂₋₅, en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar eventualmente sustituidos con halógeno;

R¹ y R^{1'} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-cicloalquilo C₃₋₆ o alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, o

R¹ y R^{1'} juntos un puente de alquilenos C₂₋₅, en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar eventualmente sustituidos con halógeno;

R², R^{2'}, R^{2''} y R^{2'''} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilen C₁₋₆, OH, HO-alquilen C₁₋₆,

- O-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₆-O-, COOH, COO-alquilo C₁₋₆, O-alquilen C₁₋₆-COOH, O-alquilen C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆, NHSO₂-alquilo C₁₋₆, CN, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, NO₂, S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO-alquilo C₁₋₆, O(CO)alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, NHCO-alquilo C₁₋₆ o halógeno;
- 5 n 0, 1 ó 2; con preferencia, 1;
- eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.
- 10 Se prefieren los compuestos de la fórmula **1'**, donde significan
- V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH₂ y O, con preferencia, CH₂ y O, con preferencia especial, O;
- R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoro-alquilo C₁₋₄,
- 15 o
- R^a y R^b juntos un grupo seleccionado de -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar eventualmente reemplazados por flúor o cloro, con preferencia, flúor;
- 20 R¹ y R^{1'} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆,
- o
- R¹ y R^{1'} juntos un grupo seleccionado de -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar eventualmente reemplazados por flúor o cloro, con preferencia, flúor;
- 25 R², R^{2'}, R^{2''} y R^{2'''} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, -O-alquilo C₁₋₄, fenilo, feniletilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, COOH, COO-alquilo C₁₋₄, OCH₂COOH, OCH₂COO-alquilo C₁₋₄, NHSO₂-alquilo C₁₋₄, flúor, cloro o bromo;
- 30 n 0, 1 ó 2; con preferencia, 1;
- eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos

enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula **1'**, donde significan

- | | | |
|----|---|--|
| 5 | V | un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH ₂ y O, con preferencia, O; |
| | R ^a y R ^b | iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo y CF ₃ , con preferencia hidrógeno, metilo o etilo, o |
| 10 | R ^a y R ^b | juntos un grupo seleccionado de -CH ₂ -CH ₂ - y -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -, con preferencia, -CH ₂ -CH ₂ -; |
| | R ¹ y R ^{1'} | iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo o metilciclopropilo, o |
| | R ¹ y R ^{1'} | juntos -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -; |
| 15 | R ² , R ^{2'} , R ^{2''} y R ^{2'''} | iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, CF ₃ , CHF ₂ , CH ₂ F, OH, metiloxi, etiloxi, propiloxi, COOH, COOCH ₃ , COOCH ₂ CH ₃ , OCH ₂ COOH, OCH ₂ COOCH ₃ , NHSO ₂ -CH ₃ , flúor, cloro o bromo; |
| | n | 0, 1 ó 2; con preferencia, 1 |
| 20 | | eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos. |

Se prefieren los compuestos de la fórmula **1'**, donde R^a y R^b tienen los significados precedentemente mencionados y donde significan

- | | | |
|----|------------------------------------|--|
| 25 | V | un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH ₂ y O, con preferencia, O; |
| | R ¹ y R ^{1'} | iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo, o |
| 30 | R ¹ y R ^{1'} | juntos -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -; |
| | R ² y R ^{2'''} | hidrógeno, |
| | R ^{2'} y R ^{2''} | iguales o diferentes, un radical seleccionado de hidrógeno, metilo, CF ₃ , OH, metiloxi, benciloxi, COOH, COOCH ₃ o flúor; |
| | n | 0, 1 ó 2; con preferencia, 1 |

eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

De acuerdo con la invención, se prefieren los compuestos de la fórmula **1'**,
 5 donde R^a y R^b pueden tener los significados precedentemente mencionados y donde significan

V	un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH_2 y O, con preferencia, O;
R^1 y $R^{1'}$	iguales o diferentes, hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo,
10	o
R^1 y $R^{1'}$	juntos $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;
R^2 y $R^{2''}$	hidrógeno,
$R^{2'}$ y $R^{2''}$	iguales o diferentes, un radical seleccionado de hidrógeno, metilo, CF_3 , OH, metiloxi, benciloxi o flúor;
15	n
	0, 1 ó 2; con preferencia, 1

eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

De igual importancia de acuerdo con la invención son, además, los compuestos
 20 de la fórmula **1'**, donde R^a y R^b pueden tener los significados precedentemente mencionados y donde significan

V	el grupo divalente O;
R^1 y $R^{1'}$	iguales o diferentes, hidrógeno, metilo, etilo o propilo;
R^1 y $R^{1'}$	juntos $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;
25	R^2 , $R^{2''}$ y $R^{2'''}$
	hidrógeno;
$R^{2'}$	hidrógeno, OH, metiloxi o benciloxi;
n	0, 1 ó 2; con preferencia, 1

eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.
 30

De extraordinaria importancia de acuerdo con la invención son, además, los compuestos de la fórmula **1'**, donde R^a y R^b pueden tener los significados precedentemente mencionados y donde significan

V	el grupo divalente O;
---	-----------------------

R^1 y $R^{1'}$ son, en cada caso al mismo tiempo, hidrógeno, metilo, etilo o propilo;

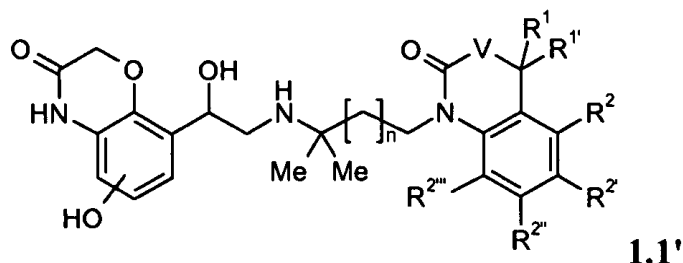
R^2 , $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ hidrógeno;

$R^{2'}$ hidrógeno, OH o metiloxi;

n 0, 1 ó 2; con preferencia, 1

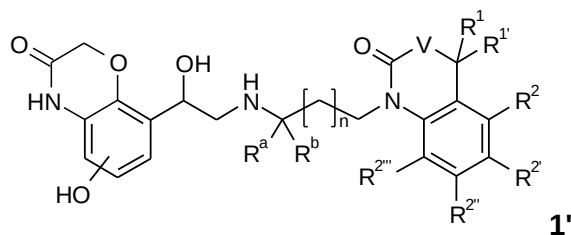
- 5 eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

Son de particular importancia de acuerdo con la invención los compuestos de la fórmula **1'**, en los que R^a y R^b significan ambos metilo. Estos compuestos se pueden
10 representar a través de la siguiente fórmula general **1.1'**



donde los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ y V pueden tener los significados antes mencionados.

- 15 Son de particular importancia según la invención los compuestos de la fórmula **1**, donde X corresponde al grupo $-\text{CH}_2-\text{O}-$. Estos compuestos se pueden obtener a través de la fórmula **1'**



donde los grupos R^a , R^b , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ y V tienen el significado anterior.

- 20 Se prefieren los compuestos de la fórmula **1'**, donde R^a y R^b pueden tener los significados antes mencionados y donde significan

V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH_2 y O, con preferencia, O;

R^1 y $R^{1'}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo,

25 0

R^1 y $R^{1'}$ juntos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 R^2 y $R^{2''}$ hidrógeno;
 $R^{2'}$ y $R^{2''}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
 hidrógeno, metilo, CF_3 , OH, metiloxi, benciloxi, COOH , COOCH_3 o flúor;
 5 n 0, 1 ó 2, preferentemente 1;

eventualmente en forma de cada uno de los isómeros ópticos, mezclas de cada uno de los enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

Se prefieren según la invención los compuestos de la fórmula **1'**, donde R^a y R^b
 10 pueden tener los significados antes mencionados y donde significan

V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH_2 y O, con
 preferencia, O;
 R^1 y $R^{1'}$ iguales o diferentes hidrógeno metilo, etilo, propilo o ciclopropilo,
 o

15 R^1 y $R^{1'}$ juntos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 R^2 y $R^{2''}$ hidrógeno;
 $R^{2'}$ y $R^{2''}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
 hidrógeno, metilo, CF_3 , OH, metiloxi, benciloxi o flúor;
 n 0, 1 ó 2, preferentemente 1;

20 eventualmente en forma de cada uno de los isómeros ópticos, mezclas de cada uno
 de los enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondien-
 tes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

Son de igual importancia según la invención también los compuestos de la
 fórmula **1'**, donde R^a y R^b pueden tener los significados antes mencionados y donde
 25 significan

V el grupo divalente O;
 R^1 y $R^{1'}$ iguales o diferentes, con preferencia, iguales a hidrógeno, metilo, etilo o
 propilo;
 R^2 , $R^{2''}$ y $R^{2''}$ hidrógeno;
 30 $R^{2'}$ hidrógeno, OH, metiloxi o benciloxi,
 n 0, 1 ó 2, preferentemente 1;

eventualmente en forma de cada uno de los isómeros ópticos, mezclas de cada uno de los enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

Son de destacada importancia según la invención los compuestos de la fórmula **1'**, donde R^a y R^b pueden tener los significados antes mencionados y donde significan

V el grupo divalente O;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno, al mismo tiempo, hidrógeno, metilo, etilo o propilo;

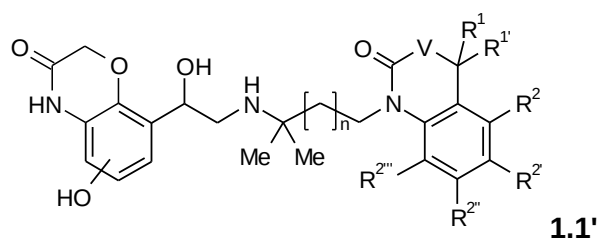
5 R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ hidrógeno;

$R^{2'}$ hidrógeno, OH o metiloxi,

n significa 0, 1 ó 2, preferentemente 1;

eventualmente en forma de cada uno de los isómeros ópticos, mezclas de cada uno de los enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

También tienen especial importancia según la invención aquellos compuestos de la fórmula **1'**, en los que R^a y R^b significan ambos metilo. Estos compuestos se pueden representar a través de la fórmula **1.1'**



15 donde los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ y V pueden tener los significados antes mencionados.

También son de destacada importancia según la invención los compuestos de la fórmula **1'**, donde

R^1 y $R^{1'}$ son en cada caso, al mismo tiempo, hidrógeno, metilo o etilo, con preferencia, metilo o etilo, con preferencia especial, etilo;

y los grupos R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$, V y n pueden tener uno de los significados mencionados con anterioridad, eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

25 También son de destacada importancia según la invención los compuestos de la fórmula **1'**, donde

n es 1

y los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ y V pueden tener uno de los significados mencionados con anterioridad, eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de

las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

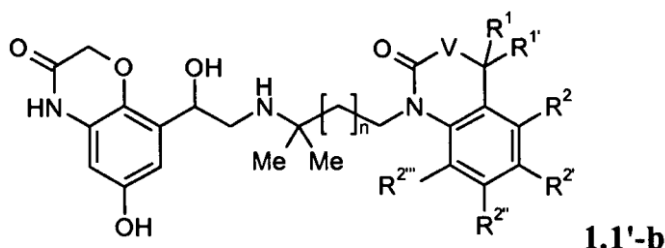
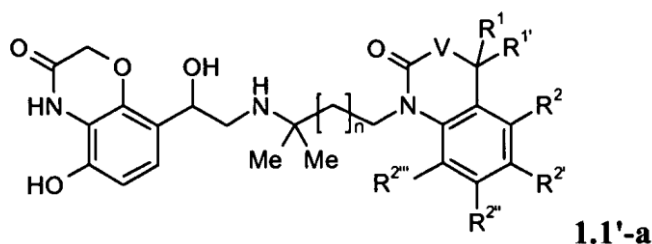
Compuestos de la fórmula general **1'** de particular preferencia están seleccionados del grupo compuesto por:

- 5 - 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 6-hidroxi-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 10 - 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona,
- 4-etil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona,
- 15 - 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 4,4-dimetil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 20 - 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 25 - 4,4-dietil-7-fluoro-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 30 - 1-(2-{1-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 1-(2-{1-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,
- 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-

- 3-metil-butil}-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona,
- 1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona;
 - 4,4-dimetil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-propil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona;
 - 4,4-dimetil-1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-propil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona,

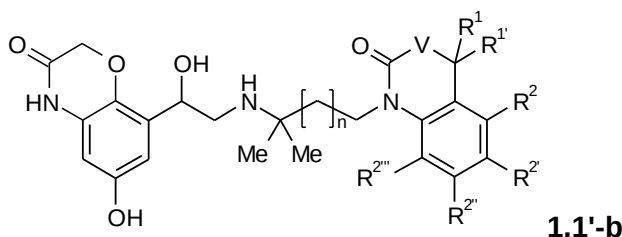
eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

El grupo OH puede estar configurado en los compuestos de la fórmula **1'** antes definido en tres posiciones diferentes. Los isómeros preferidos se pueden representar a través de las siguientes fórmulas generales **1.1'-a** y **1.1'-b**,



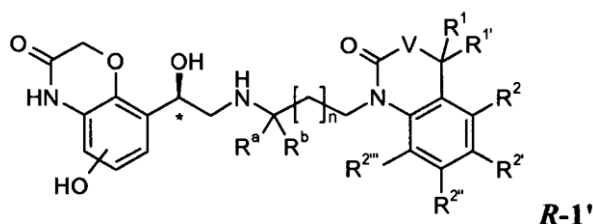
donde los grupos R^a , R^b , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$, V y n pueden tener los significados antes mencionados.

Compuestos de especial preferencia son en particular también aquellos de la fórmula general **1.1'-b**



donde los grupos R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ y V pueden tener los significados antes mencionados.

Los compuestos de la fórmula **1'** pueden emplearse eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos. Se emplean con preferencia especial en forma de compuestos enantioméricamente puros, en donde los compuestos de la fórmula **1'**, en los que el centro del carbono asimétrico bencílico respecto del anillo fenilo "-CH(OH)-" tiene configuración R. Los enantiómeros R de especial preferencia de los compuestos de la fórmula general **1'** se pueden representar a través de la fórmula general **R-1'**,



10

donde los grupos R^a , R^b , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$, V y n pueden tener los significados antes mencionados.

En este sentido, por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos se entienden, por ejemplo, sales seleccionadas del grupo formado por clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Halógeno representa, en el marco de la presente invención, flúor, cloro, bromo o yodo. Siempre que no se indique otra cosa, flúor y bromo se consideran como halógenos preferidos, prefiriendo en general el flúor.

Como grupos alquilo (alquilo) se denominan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6, con preferencia 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o incluso butilo también se usan eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propilo y butilo comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*.-butilo, etc.

30

Como grupos alquileo (alquileo) se denominan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquileo ramificados y no ramificados con 1 a 6, con preferencia, 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: metileno, etileno, propileno o butileno. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propileno y butileno comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales.

Como grupos cicloalquilo (cicloalquilo) se denominan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquilo cíclicos con 3 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como grupos alquilo (O-alquilo) se denominan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6, con preferencia 1 a 4 átomos de carbono que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Como ejemplos se mencionan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi, también se usan eventualmente las abreviaturas -OMe, -OEt, -OProp u -OBu. Siempre que no se describa de otra manera, las definiciones propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas isoméricas imaginables de los correspondientes radicales. De esta manera, por ejemplo, propiloxi comprende *n*-propiloxi e *iso*-propiloxi, butiloxi comprende *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi, etc. Eventualmente también se usa en el marco de la presente invención el término alcoxi, en lugar de alquilo. Conforme a ello, para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o incluso butiloxi también se emplean eventualmente los términos metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Como grupos halógeno-alquileo se designan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, en los que uno o varios átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, con preferencia, por flúor. Como ejemplos se mencionan: CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 . Como grupos arilo se denominan, siempre que no se indique otra cosa, sistemas cíclicos aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono. Grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, prefiriendo especialmente el fenilo según la invención.

Como grupos arilalquileo se denominan, siempre que no se indique otra cosa, los grupos arilo antes mencionados que están unidos a través de grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo. Los grupos alquilo en puente se denominan también puentes de alquileo en el marco de la presente invención.

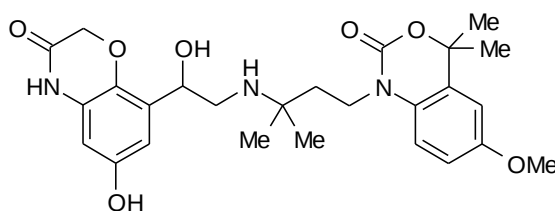
Como grupos ariloxi (O-arilo) se denominan, siempre que no se indique otra cosa, grupos arilo con 6 a 10 átomos de carbono que están unidos a través de un puente de oxígeno. Grupos preferidos en este contexto son, por ejemplo, feniloxi o naftiloxi que, en el marco de la presente invención, también se pueden denominar eventualmente fenoxi o naftoxi.

Como grupos arilalquilenoxi (arilalquilen-O-) se denominan, siempre que no se indique otra cosa, grupos arilo que están unidos a través de grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan benciloxi, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo.

La preparación de los compuestos según la invención puede llevarse a cabo por analogía a las formas de proceder ya conocidas en el estado de la técnica. Procedimientos apropiados de preparación se conocen, por ejemplo, del documento EP 43 940 o también del documento WO 01/83462, de los que se hace referencia aquí en su totalidad.

Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para una mayor ilustración de nuevos compuestos según la invención. Sin embargo, sólo se deben entender como formas de proceder ejemplares para una mayor explicación de la invención, sin limitar los mismos al objeto descrito a continuación a modo de ejemplo.

Ejemplo 1: 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) Éster etílico del ácido (2-acetil-4-metoxi-fenil)-carbámico

A una solución de 82,5 g (0,5 mol) de 2-amino-5-metoxiacetofenona en 400 mL de piridina se vierten gota a gota 65,1 g (0,6 mol) de éster etílico del ácido clorofórmico bajo enfriamiento, de modo que la temperatura no suba a más de 10-15 °C. Luego se agita la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y más tarde se vierte en hielo. El precipitado producido se filtra

por succión, se lava con agua y se recrystaliza en isopropanol. Rendimiento: 102 g (86%); punto de fusión = 97-100 °C.

b) 6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

- 5 a) A una solución de 0,5 moles de yoduro de metilmagnesio en 200 mL de éter dietílico se vierten 47,4 g (0,2 mol) de éster etílico del ácido (2-acetil-4-metoxi-fenil)-carbámico, disuelto en 275 mL de THF, bajo enfriamiento de modo que la temperatura no supere 0 °C. Se deja bajo agitación a reflujo durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en hie-
- 10 lo y se mezcla con cloruro de amonio. Después de separar la fase orgánica, se extrae repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se disuelve en metanol y la solución se concentra y luego se mezcla con agua. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con agua y se recrystaliza en isopropanol. Rendimiento:
- 15 31,1 g (75%); punto de fusión = 178-180 °C.

c) 1-(3-amino-3-metil-butil)-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

- Una solución de 31 g (0,15 mol) de 6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona en 120 mL de HMPT se vierte a 65-70 °C en 7,2 g de
- 20 hidruro de sodio (al 55-60%) en 30 mL de HMPT. Después de terminada la liberación de hidrógeno, se agita durante otros 20 minutos y luego se enfría hasta temperatura ambiente. A esta temperatura se vierten 37,7 g (0,18 mol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-bencilidenamina, disuelta en 40 mL de HMPT. Después de agitar durante 3 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae con
- 25 acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El residuo se disuelve bajo calentamiento en ácido clorhídrico 1 N y después de enfriar se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa y se agita con acetato de etilo. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente. Se aísla el producto del resi-
- 30 duio después de disolver en acetonitrilo y añadir ácido clorhídrico etérico en forma de su hidrocloreuro. Rendimiento: 34,3 g (70%).

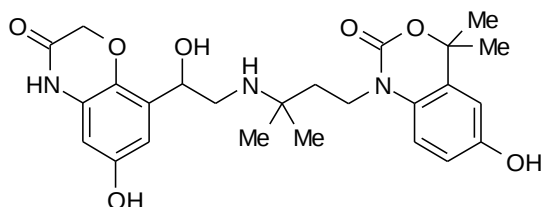
d) d) 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxietilamino]-3-metil-butil}-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

Se suspenden 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 292 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona en 5 mL de etanol y se calientan hasta 70 °C. La disolución formada se agita durante una hora a 70°C y luego se enfría a temperatura ambiente. Después de la adición de 113 mg (3 mmol) de hidruro de sodio, se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 0,7 ml de disolución saturada de carbonato de potasio y se agita durante otros 30 minutos. Se filtra sobre óxido de aluminio (básico), se lava posteriormente de forma repetida con cloruro de metileno/metanol 15:1 y se concentra. El producto crudo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía (cloruro de metileno con gradiente de metanol/amoníaco (9:1)). Sólido de color beige. Rendimiento: 340 mg (58%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 590$.

e) e) 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona
340 mg (0,58 mmol) de 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-6-metoxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona se disuelven en 10 mL de metanol y se hidrogenan con paladio sobre carbón como catalizador a 1 bar de presión de hidrógeno. Luego se filtra el catalizador y se concentra el filtrado. Sólido de color beige. Rendimiento: 273 mg (95%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 500$; valor $R_f = 0,33$ (cloruro de metileno : metanol: amoníaco = 9 : 1 : 0,1).

Ejemplo 2: 6-hidroxi-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

25



a) 6-benciloxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

La preparación se realiza por analogía a la disposición para el Ejemplo 1b) a partir de 15,7 g (50 mmol) de éster etílico del ácido (2-acetil-4-benciloxi-fenil)-carbámico y 125 mmol de yoduro de metilmagnesio. Rendimiento: 10,8 g (76%); punto de fusión = 134 °C.

30

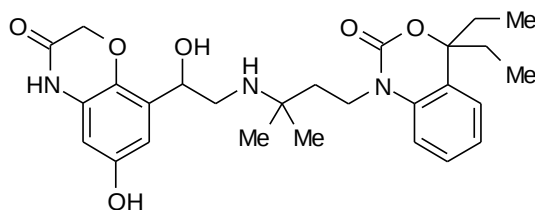
b) b) 1-(3-amino-3-metil-butil)-6-benciloxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

Se prepara análogamente a la disposición para el Ejemplo 1c) a partir de 10,5 g (37 mmol) de 6-benciloxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona y 9,3 g (44 mmol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-bencilidenamina. Rendimiento: 10,9 g (73%); punto de fusión = 233°C (hidrocloruro).

c) 6-hidroxi-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

La reacción de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 368 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-6-benciloxi-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona por analogía a las disposiciones para el Ejemplo 1 proporciona el compuesto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento 355 mg (73%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 486$.

Ejemplo 3: 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) 4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

Obtenida de la reacción de 67 g (0,3 mol) de éster metílico del ácido 2-etoxycarbonilamino-benzoico y 1,14 mol de yoduro de etilmagnesio por analogía a la prescripción para el Ejemplo 1b). Rendimiento: 48,5 g (79%); punto de fusión = 160 - 162 °C.

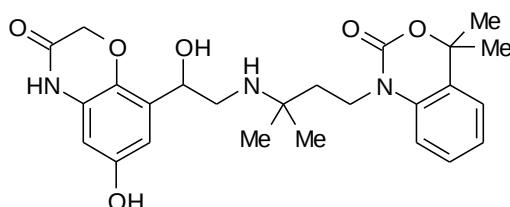
b) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

Preparada a partir de 47,5 g (0,23 mol) de 4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona y 57,5 g (0,27 mol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-bencilidenamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1c). Rendimiento: 38,1 g (50%); punto de fusión = 208-210 °C (hidrocloruro).

c) 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona y 290 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona se hacen reaccionar análogamente a las disposiciones para el Ejemplo 1. Después de una posterior desbencilación, se obtiene un sólido de color
c) beige. Rendimiento: 367 mg (74%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 498$.

10 Ejemplo 4: 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) 4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

15 Se introducen 112 g (1,13 mol) de fosgeno en 500 mL de THF. Luego se añade una solución de 52 g (0,34 mol) de 2-(2-amino-fenil)-propan-2-ol, preparada a partir de 2-aminoacetofenona y yoduro de metilmagnesio, en 300 mL de THF. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche, se concentra y se mezcla con 500 mL de piridina. Tras destilar la piridina, se mezcla con agua y se extrae con éter dietílico. Las
20 fases orgánicas se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N, solución de hidróxido de sodio y agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo que queda (46 g) se hace reaccionar directamente sin posterior purificación. punto de fusión (tolueno/éter de petróleo) = 109-110 °C.

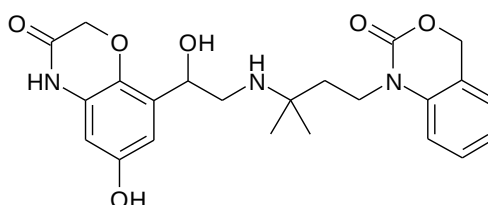
25 b) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

b) Obtenida a partir de 43 g (0,24 mol) de 4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona y 54 g (0,26 mol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-bencilidenamina análogamente al procedimiento descrito para el Ejemplo 1c). Rendimiento 41 g (57%); punto de fusión (tras recristalización en etanol) = 262 °C (hidrocloruro).
30

- c) 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butyl}-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 262 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butyl)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona se hacen reaccionar de la manera señalada para el Ejemplo 1. Después de una posterior hidrogenación, se aísla un sólido de color beige. Rendimiento: 285 mg (61%); espectrometría de masas: $[M+H]^+ = 470$.

Ejemplo 5: 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butyl}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona



a) 1-(3-amino-3-metil-butyl)-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

Se hacen reaccionar 2,70 g (18 mmol) de 1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona y 4,35 g (21 mmol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-(1-fenil-metiliden)-amina de la manera descrita para el Ejemplo 6a). Para la elaboración, se vierte la mezcla de reacción en agua helada y se extrae con acetato de etilo. Las fases de éter combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se mezcla con 25 mL de ácido clorhídrico 2 N y se calienta hasta 70 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se concentra y se mezcla con acetonitrilo. El precipitado producido se filtra por succión y se lava con acetonitrilo y éter dietílico. Rendimiento: 2,65 g (54%, hidrocloreto); intervalo de fusión: 220 °C (descomposición).

b) 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butyl}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

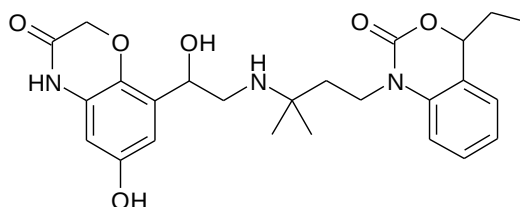
357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 234 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butyl)-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona en 5 mL de tetrahidrofurano se agitan durante 15 minutos a 60 °C. Se enfría hasta 0 °C y se añaden gota a gota bajo una atmósfera de argón 1,5 mL de una disolución 2 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita durante

15 min a 0 °C, se mezcla con 10 mL de diclorometano y 3 mL de agua, se agita durante otra hora y luego sobre kieselguhr. Se eluye con diclorometano y se destila el disolvente. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,1%). Rendimiento: 196 mg (30%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas: $[M]^+ = 532$.

c) 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

Se disuelven 196 mg (0,3 mmol) de 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona en 5 mL de etanol y se hidrogena con paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador a 3 bar y temperatura ambiente. El catalizador se separa y se recristaliza el producto crudo en acetonitrilo/éter dietílico. Rendimiento: 48 mg (29%, trifluoroetilacetato); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 442$.

Ejemplo 6: 4-etil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona



a) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4-etil-1,4-dihidro-benzo[1,4]oxazina

Una solución de 17,7 g (0,10 mol) de 4-etil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona en 85 mL de HMPT se mezcla con 4,8 g de hidruro de sodio (55-60%) y se calienta lentamente hasta 60 °C. Después de terminado el desprendimiento de hidrógeno, se agita durante otros 30 min a 80 °C y luego se enfría hasta temperatura ambiente. Se añaden 25 g (0,12 mol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-(1-fenil-metiliden)-amina, disuelta en 25 mL de HMPT, y se deja bajo agitación durante tres horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en agua helada y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se calienta junto con 240 mL de ácido clorhídrico 1 N a 60 °C y tras enfriar se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa conc. y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan so-

bre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se disuelve bajo calentamiento en acetato de etilo, se mezcla con una cantidad equimolar de ácido maleico y se enfría lentamente. El precipitado producido se filtra por succión, se lava con acetato de etilo y se seca. Rendimiento: 26,1 g (69%, maleato); intervalo de fusión: 134 °C.

5

b) 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4-etil-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 530 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4-etil-1,4-dihidro-benzo[1,4]oxazina se hacen reaccionar análogamente a la prescripción 5b) y se elaboran. Rendimiento: 308 mg (46%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas: $[M]^+ = 560$.

10

c) 4-etil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etil-amino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[1,3]oxazin-2-ona

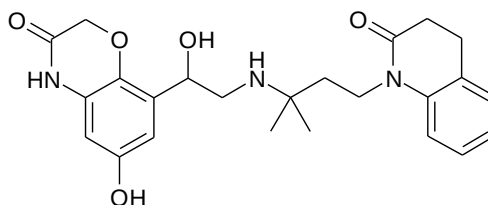
15

308 mg (0,46 mmol) de 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4-etil-1,4-dihidro-benzo[1,3]-oxazin-2-ona se hidrogenan con paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador a temperatura ambiente y 3 bar de presión de hidrógeno. El catalizador se separa, el filtrado se concentra y el residuo se cromatografía (fase inversa; gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 14 mg (5%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas: $[M]^+ = 470$.

20

Ejemplo 7: 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25



a) 1-(3-amino-3-metil-butil)-3,4-dihidro-quinolin-2-ona

La preparación se lleva a cabo análogamente al procedimiento descrito para el Ejemplo 6a) a partir de 15,7 g (107 mmol) de 3,4-dihidro-quinolin-2-ona y 24,9 g (119 mmol) de (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-(1-fenil-metiliden)-amina. Apartándose de la dis-

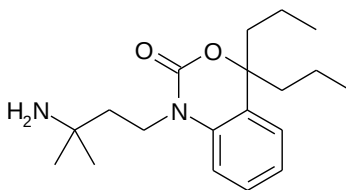
30

posición previamente mencionada, se precipita el producto no como maleato, sino como hidrocloreto. Rendimiento: 6,9 g (24%, hidrocloreto); intervalo de fusión: 200 -203 °C.

5 **b) 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**

Preparación a partir de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 232 mg (1 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-3,4-dihidro-quinolin-2-ona análogamente al procedimiento descrito para el Ejemplo 5c). La posterior purificación del producto se realiza por medio de HPLC preparativa (fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,1%). Rendimiento: 94 mg (17%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas: $[M]^+ = 440$.

15 **Producto intermedio 1: Hidrocloreto de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona**



a) 4-(2-amino-fenil)-heptan-4-ol

A una solución de 7,00 mL (54,04 mmol) de éster metílico del ácido antranílico en THF abs. (70 mL) se añaden gota a gota a 0°C en un lapso de 30 min 90,0 mL (180,00 mmol) de cloruro de propilmagnesio (2 M en éter). La mezcla se agita durante 1 h a TA y luego se mezcla con 100 mL de solución acuosa 3 M de cloruro de amonio y EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc. Las fases org. combinadas se lavan con KHCO_3 acuoso y NaCl saturado acuoso y se secan con sulfato de sodio. El producto crudo se emplea sin ulterior purificación en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 6,70 g (60%).

b) Éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-1-propil-butil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

A una solución de 3,10 g (14,05 mmol) de 4-(2-amino-fenil)-heptan-4-ol y 3,60 g (17,88 mmol) de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico en MeOH (40 mL) y AcOH (6 mL) se añaden 1,40 g (22,27 mmol) de cianoborhidruro de

sodio. La mezcla se agita durante 16 h a TA, se diluye con EtOAc y se lava con KHSO_4 acuoso 0,5 M y NaCl saturado acuoso, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto crudo se emplea sin ulterior purificación en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 6,00 g (rendimiento cuantitativo).

5

c) Éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-1-il)-propil]-carbámico

A una solución de 6,00 g (15,28 mmol) de éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-hidroxil-1-propil-butil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico y 5,32 mL (38,21 mmol) de trietilamina en THF abs. (80 mL) se añaden lentamente gota a gota a 0 °C 8,85 mL (16,81 mmol) de solución de fosgeno (al 20% en peso en tolueno). La mezcla se agita durante 2 h a TA, se diluye con EtOAc, se mezcla con hielo y se alcaliniza con solución acuosa saturada de amoníaco. La fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc y las fases org. combinadas se lavan con NaCl saturado acuoso, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Después de la cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc 6:1) se obtiene el producto en forma de aceite de color amarillo. Rendimiento: 4,57 g (71%).

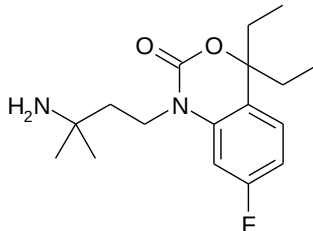
20

d) Hidrocloruro de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ona

Una solución de 4,20 g (10,03 mmol) de éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-1-il)-propil]-carbámico en 35 mL de ácido fórmico se agita durante 24 h a TA y luego se vierte en hielo. La fase acuosa se alcaliniza con solución saturada acuosa de amoníaco y se extrae con EtOAc hasta agotar. Los extractos org. combinados se lavan con NaCl saturado acuoso, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. El residuo se recoge en EtOAc (50 mL) y se mezcla con 4 mL de solución de HCl (sat. en EtOAc). La solución se evapora y se mezcla dos veces con un poco de EtOH y se concentra al vacío. La trituración del residuo con éter diisopropílico da como resultado el producto como sal higroscópica de hidrocloruro. Rendimiento: 2,60 g (73%).

30

Producto intermedio 2: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-7-fluoro-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



5 a) 3-(2-amino-4-fluoro-fenil)-pentan-3-ol

El producto se obtiene análogamente al producto intermedio 1a por reacción de éster metílico del ácido 2-amino-4-fluoro-benzoico y bromuro de etilmagnesio en diclorometano a - 78 °C → TA. Rendimiento: 4,1 g (99%).

10 b) Éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-5-fluoro-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

El producto se obtiene análogamente al producto intermedio 1b a partir de 3-(2-amino-4-fluoro-fenil)-pentan-3-ol y éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/MeOH 100:0 → 98:2). Rendimiento: 7,70 g (99%).

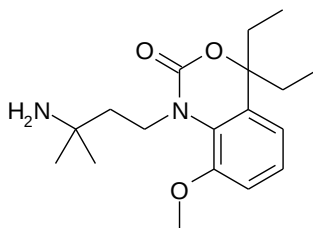
15 c) Éster terc-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-7-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

El producto se obtiene análogamente al producto intermedio 1c a partir de éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-5-fluoro-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Rendimiento: 4,20 g (51%).

d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-7-fluoro-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

El producto se prepara análogamente al producto intermedio 1d a partir de éster terc-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-7-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico en forma de base libre. Rendimiento: 2,90 g (96%); ESI-MS: $[M+H]^+ = 309$.

Producto intermedio 3: 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) 3-(2-amino-3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol

El producto se obtiene análogamente al producto intermedio 1a por reacción de éster metílico del ácido 2-amino-3-metoxi-benzoico y bromuro de etilmagnesio en di-
 5 clorometano a - 78 °C → TA. Rendimiento: 5,20 g (92%); HPLC-MS: $R_t = 12,85$ min (Método A); ESI-MS: $[M+H]^+ = 210$.

b) Éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-6-metoxi-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

10 El producto se obtiene análogamente al producto intermedio 1b a partir de 3-(2-amino-3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol y éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc 4:1). Rendimiento: 4,60 g (47%).

15 c) Éster terc-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

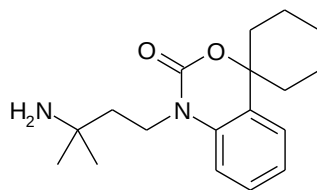
El producto se obtiene análogamente al producto intermedio 1c a partir de éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-etil-1-hidroxi-propil)-6-metoxi-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Rendimiento: 4,60 g (94%).

20

d) 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

El producto se prepara análogamente al producto intermedio 1d a partir de éster terc-butílico del ácido [3-(4,4-dietil-8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico en forma de base libre. Rendimiento: 3,00 g (93%); ESI-
 25 MS: $[M+H]^+ = 321$.

Producto intermedio 4: 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona



a) 1-(2-nitro-fenil)-ciclohexanol

A una solución de 20,0 g (80,32 mmol) de 2-nitro-yodobenceno en THF abs. (150 ml) se añaden gota a gota a -50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno 40,16 mL (80,32 mmol) de cloruro de fenilmagnesio (2 M en THF). Después de agitar durante 15 min, se añaden rápidamente 9,98 mL (96,30 mmol) de ciclohexanona. La mezcla se calienta hasta TA y se agita durante otras 2 h. Se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae la fase acuosa con EtOAc hasta agotar. Los extractos org. combinados se lavan con solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. Después de la cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 20:1) se obtiene el producto en forma de aceite de color parduzco. Rendimiento: 5,20 g (29%); $R_f = 0,26$ (gel de sílice, hexano/EtOAc 10:1); ESI-MS: $[M+H-H_2O]^+ = 204$.

b) 1-(2-amino-fenil)-ciclohexanol

Una suspensión de 5,20 g (16,45 mmol) de 1-(2-nitro-fenil)-ciclohexanol y 500 mg de níquel Raney en EtOH (70 mL) se hidrogena a TA y a 3 bar de presión de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se filtra sobre Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recristaliza en hexano. Rendimiento: 1,53 g (49%); $R_f = 0,38$ (gel de sílice, hexano/EtOAc 4:1); ESI-MS: $[M+H-H_2O]^+ = 174$.

c) Éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-ciclohexil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

El producto se prepara análogamente al producto intermedio 1b a partir de 1-(2-amino-fenil)-ciclohexanol y éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-3-oxo-propil)-carbámico. Después de la cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 7:1) se obtiene el producto en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 2,65 g (66%); $R_f = 0,50$ (gel de sílice, hexano/EtOAc 4:1).

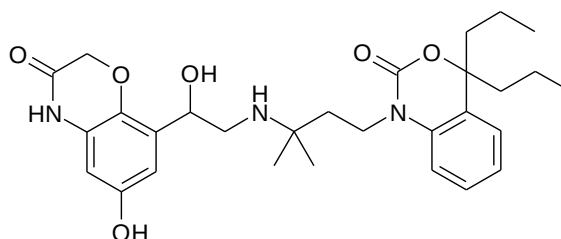
d) Éster terc-butílico del ácido [3-(espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico

El producto se prepara análogamente al producto intermedio 1c a partir de
 5 éster terc-butílico del ácido {3-[2-(1-hidroxi-ciclohexil)-fenilamino]-1,1-dimetil-propil}-carbámico. Rendimiento: 2,60 g (92%); $R_f = 0,38$ (gel de sílice, hexano/EtOAc 4:1).

e) 1-(3-amino-3-metil-butil)-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona

El producto se prepara análogamente al producto intermedio 1d a partir de
 10 éster terc-butílico del ácido [3-(espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-oxo-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico. Rendimiento: 1,80 g (92%); $R_f = 0,10$ (gel de sílice, diclorometano/MeOH/amoníaco saturado acuoso 95:5:0.5); ESI-MS: $[M+H]^+ = 303$.

Ejemplo 7: 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

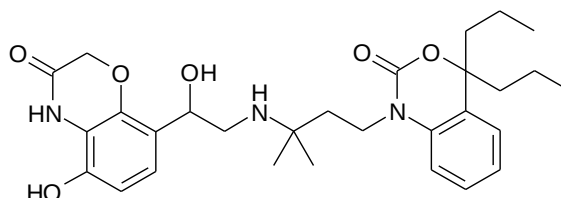
A una solución de 200 mg (0,564 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-amino-3-metil-
 20 butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en THF abs. (5 mL) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno se añaden 86 μ L (0,619 mmol) de trietilamina y se agita durante 30 min. Se agregan 200 mg (0,560 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y se agita durante otras 2 h a TA. La mezcla se enfría hasta 10 °C, se mezcla con 51 mg (2,34 mmol) de borohidruro de litio, se calienta
 25 hasta TA y se agita durante 1 h a TA. Se vuelve a enfriar hasta 10 °C y se mezcla lentamente con 15 mL de agua y 20 mL de diclorometano. Las fases se separan y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases org. combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (8 mL) y se acidifica por adición de solución de HCl (sat. en EtOAc) a pH 2. El precipitado formado
 30 se filtra, se lava con EtOAc y se seca al vacío. Rendimiento: 270 mg (74%; hidrocloreto-

ro), HPLC-MS: R_t = 18,7 min (Método A).

b) 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

5 Una suspensión de 270 mg (0,438 mmol) de 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona y 27 mg de Pd/C (al 10%) en MeOH (8 mL) se hidrogena a TA y 1 bar de presión de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se filtra sobre Celite y se lava con MeOH (5 mL) y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se
10 disuelve en EtOAc/diclorometano (1:1, 10 mL), se acidifica por adición de solución de HCl (sat. en EtOAc) a pH 2 y se evapora al vacío. El residuo se tritura con éter, se filtra y se seca al vacío. Rendimiento: 80 mg (33%; hidrocloreto), HPLC-MS: R_t = 12,8 min (Método A), ESI-MS: $[M+H]^+$ = 526.

15 Ejemplo 8: 1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



20 a) 1-{3-[2-(5-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

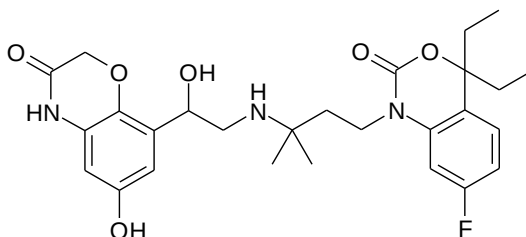
El producto se prepara análogamente al Ejemplo 12a a partir de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona e hidrocloreto de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona. El producto crudo se disuelve
25 en EtOAc, se lava con solución de NaOH saturada al 5% y se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/MeOH 98:2 → 90:10). Rendimiento: 170 mg (49%); HPLC-MS: R_t = 18,9 min (Método A).

b) 1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

30 El producto se prepara análogamente al Ejemplo 12b a partir de 1-{3-[2-(5-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-

4,4-dipropil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona. Rendimiento: 30 mg (19%, hidroclo-
ruro); HPLC-MS: $R_t = 13,0$ min (Método A); ESI-MS: $[M+H]^+ = 526$.

Ejemplo 9: 4,4-dietil-7-fluoro-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



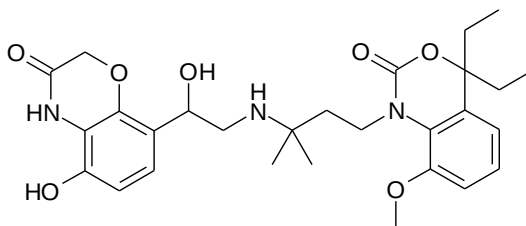
a) 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dietil-7-fluoro-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

Una solución de 232 mg (0,649 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 200 mg (0,649 mmol) de 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-7-fluoro-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en THF abs. (5 ml) se agita durante 2,5 h a TA. La mezcla se enfría hasta 5 °C, se mezcla con 60 mg (2,755 mmol) de borohidruro de litio, se calienta hasta TA y se agita durante 1 h. Se enfría de nuevo hasta 5 °C y se diluye lentamente con 15 mL de agua y 20 mL de diclorometano. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases org. combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/MeOH 95:5). Rendimiento: 257 mg (65%); HPLC-MS: $R_t = 16,5$ min (Método A).

b) 4,4-dietil-7-fluoro-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

El producto se prepara análogamente al Ejemplo 12b a partir de 1-{3-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dietil-7-fluoro-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona. Rendimiento: 170 mg (78%; hidrocloreto); HPLC-MS: $R_t = 10,6$ min (Método A); ESI-MS: $[M+H]^+ = 516$.

Ejemplo 10: 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



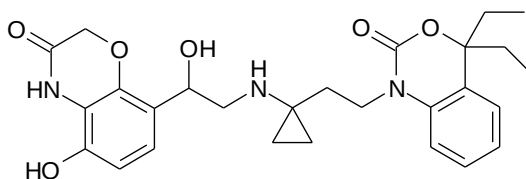
a) 1-{3-[2-(5-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

El producto se prepara análogamente al Ejemplo 14a a partir de 5-benciloxi-8-
 5 (2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(3-amino-3-metil-butil)-4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/MeOH 95:5). Rendimiento: 70 mg (18%); HPLC-MS: $R_t = 16,5$ min (Método A).

10 b) 4,4-dietil-1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

El producto se obtiene análogamente al Ejemplo 12b a partir de 1-{3-[2-(5-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-
 4,4-dietil-8-metoxi-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona. Rendimiento: 40 mg (62%);
 15 HPLC-MS: $R_t = 13,3$ min (Método A); ESI-MS: $[M+H]^+ = 528$.

Ejemplo 11: 1-(2-{1-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



20 a) 3-(4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propionitrilo

A una solución de 20,0 g (112 mmol) de 4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona y 17,4 g (126 mmol) de carbonato de potasio en 250 mL de acetonitrilo se vierten gota a gota 10,2 mL (123 mmol) de propionitrilo de bromo y se
 25 agita a reflujo durante la noche. Se añaden otros 4 mL (48 mmol) de propionitrilo de bromo y se agita a reflujo durante otras 2 horas. El sólido se filtra por succión, el filtrado se concentra y el residuo se recristaliza en éter diisopropílico. Sólido blanco. Ren-

dimiento: 22,8 g (88%); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 231$.

b) 1-[2-(1-amino-ciclopropil)-etil]-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

Una suspensión de 6,0 g (26 mmol) de 3-(4,4-dimetil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propionitrilo en 120 mL de éter dietílico se mezcla bajo enfriamiento con un baño de hielo con 16,5 mL (56 mmol) de tetra-isopropilato de titanio. Luego se añaden gota a gota 18,5 mL de una solución 3 molar de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico de modo que la temperatura no supere los 20 °C. Se deja agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añaden en porciones 7,0 mL (55 mmol) de trifluoruro de boro-éter dietílico bajo enfriamiento con un baño de hielo. Se agita durante una hora a temperatura ambiente y se añaden gota a gota bajo enfriamiento 150 mL de solución de hidróxido de sodio 1 molar. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se agitan con solución de sulfito de sodio y nuevamente con ácido clorhídrico 1 molar. Las fases de ácido clorhídrico se combinan, se agitan con éter dietílico, se alcalinizan con solución de hidróxido de sodio y se extrae hasta agotar con diclorometano. Las fases de diclorometano se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento: 1,5 g (22%); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 261$.

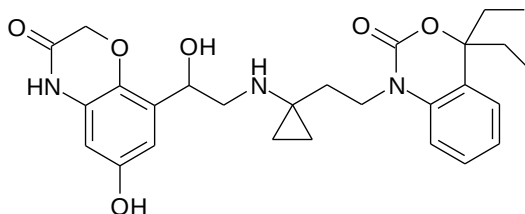
c) 1-(2-{1-[2-(5-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

Se disuelven 900 mg (2,5 mmol) de 5-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 700 mg (2,7 mmol) de 1-[2-(1-amino-ciclopropil)-etil]-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en 20 mL de etanol y se agitan durante 30 minutos a 80 °C y 50 °C. La mezcla de reacción se enfría, se combina con 200 mg (5,3 mmol) de borohidruro de sodio y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade ácido acético glacial, se agita durante 10 minutos y se concentra. El residuo se recoge en diclorometano y se lava sucesivamente con solución de hidrógeno-sulfato de potasio, solución de carbonato de potasio al 15% y solución de hidrógeno-carbonato de sodio. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo/metanol/amoníaco). Recristalización en éter diisopropílico. Sólido blanco. Rendimiento: 690 mg (49%); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 558$.

d) 1-(2-{1-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

Se disuelven 650 mg (1,17 mmol) de 1-(2-{1-[2-(5-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona en 30 mL de metanol, se mezclan con paladio sobre carbón (al 10%) y se hidrogena a temperatura ambiente y 3 bar de presión de hidrógeno. Rendimiento: 240 mg (44%); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 468$.

10 Ejemplo 12: 1-(2-{1-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



a) 1-(2-{1-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

Preparación a partir de 900 mg (2,5 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 700 mg (2,7 mmol) de 1-[2-(1-amino-ciclopropil)-etil]-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona análogamente al procedimiento descrito para el Ejemplo 16a. Sólido blanco. Rendimiento: 630 mg (45%); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 558$.

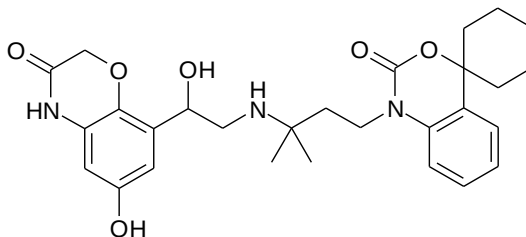
b) 1-(2-{1-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

590 mg (1,06 mmol) de 1-(2-{1-[2-(6-benciloxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-2-hidroxi-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona se disuelven en 30 mL de metanol y se hidrogena en presencia de paladio sobre carbón (al 10%) a temperatura ambiente y 3 bar de presión de hidrógeno. Rendimiento: 180 mg (36%); espectroscopia de masas: $[M+H]^+ = 468$.

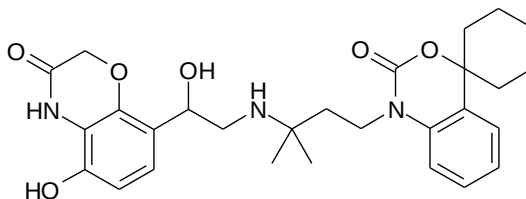
Los ejemplos enumerados a continuación se obtienen análogamente a los procedimientos descritos con anterioridad.

Ejemplo 13: 1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-ciclopropil}-etil)-4,4-dimetil-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

etilamino]-3-metil-butil}-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona

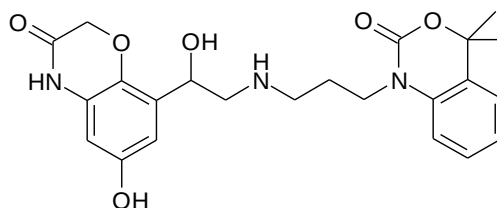


Ejemplo 14: 1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-3-metil-butil}-espiro(ciclohexan-1,4'-2H-3',1'-benzoxazin)-2'-ona



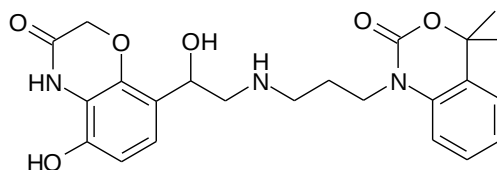
5

Ejemplo 15: 4,4-dimetil-1-{3-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-propil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona



Ejemplo 16: 4,4-dimetil-1-{3-[2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-propil}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

10



Como se encontró, los compuestos de la fórmula general **1'** se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Se deben destacar aquellas posibilidades de aplicación para las que se pueden usar preferentemente los compuestos de la fórmula **1'** según la invención en virtud de su eficacia farmacéutica como betamimético.

15

Son, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia, la terapia del asma o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la inhibición de dolores de parto precoces en obstetricia (tocólisis), la reconstitución del ritmo sinusoidal en el corazón en el bloqueo atrioventri-

20

cular, así como la subsanación de trastornos bradicárdicos del ritmo cardíaco (antiarrítmico), la terapia del shock circulatorio (engrosamiento de los vasos y aumento del volumen del ritmo cardíaco), así como el tratamiento de prurito e inflamaciones de la piel.

- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula **1'** como medicamentos. Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula **1'** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que dosis de acción terapéutica de un beta-mimético pueden desplegar un beneficio terapéutico. Tiene preferencia especial en
- 10 este caso el uso de compuestos de la fórmula **1'** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia especial asma o EPOC, para la inhibición de dolores de parto precoces en obstetricia (tocólisis), para la restauración del ritmo sinusoidal en el corazón en caso de bloqueo atrioventricular, para subsanar los trastornos bradicárdicos del ritmo cardíaco, para la terapia del shock circulatorio (engrosamiento de los va-
- 15 sos y aumento del volumen del ritmo cardíaco), así como para el tratamiento de prurito e inflamaciones de la piel. Se prefiere en especial según la invención el uso de compuestos de la fórmula **1'** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia
- 20 especial para el tratamiento de asma o EPOC. Además, es de especial importancia el uso previamente mencionado de compuestos de la fórmula **1'** para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una vez al día de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, con preferencia especial para el tratamiento de una vez al día de asma o EPOC.
- 25 Formas de aplicación adecuadas para la administración de los compuestos de fórmula **1'** son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, disoluciones, polvos, etc. La proporción del o de los compuestos farmacéuticamente eficaces debería estar, respectivamente, en el intervalo de 0,05 hasta 90% en peso, preferentemente de 0,1 a 50% en peso de la composición total. Los comprimidos correspondientes pueden obtener-
- 30 se, por ejemplo, por mezcladura de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito,

tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

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

Los jarabes de los principios activos según la invención todavía pueden contener adicionalmente un edulcorante como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente para mejorar el sabor, por ejemplo aromatizantes como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

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

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos pueden prepararse, por ejemplo, mezclando los principios activos con excipientes inertes como lactosa o sorbitol, y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

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

Como excipientes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de maní o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (por ejemplo, etanol o glicerina), vehículos tales como, por ejemplo, harinas naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, grada), harinas

sintéticas (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejías de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

5 En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con otros agregados tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar también lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato
10 sódico y talco para formar los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, pueden mezclarse con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

En el caso de la aplicación preferida según la invención de los compuestos de la fórmula **1'** para la terapia del asma o EPOC, se emplean con preferencia especial
15 formas de administración o formulaciones farmacéuticas que se aplican por inhalación. Como formas de administración inhalables se consideran polvos para inhalación, aerosoles dosificables con contenido de gas propelente o disoluciones para inhalación sin gas propelente. En el marco de la presente invención, por la expresión soluciones de inhalación exentas de gases propulsores quedan abarcados también concentrados
20 o soluciones de inhalación estériles, listas para ser usadas. Las formas de administración que pueden utilizarse en el marco de la presente invención se describen detalladamente en la siguiente parte de la descripción.

Los polvos para inhalación que se pueden aplicar según la invención pueden contener **1'** ya sea solo o en mezcla con excipientes apropiados fisiológicamente ino-
25 cuos.

Si los principios activos **1'** están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos pueden aplicarse para la síntesis de estos polvos para inhalación según la invención: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, malto-
30 sa), oligo- y poli-sacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. En especial se utilizan mono- o di-sacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida,

utilizándose de manera sumamente preferida la lactosa monohidrato como coadyuvante.

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

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

Los aerosoles para inhalación que contienen gases propelentes según la invención pueden contener **1'** disuelto en el gas o en forma dispersa. En este caso, **1'** pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración combinada, en donde **1'** pueden estar ambos disueltos, ambos en dispersión o sólo un componente disuelto y el otro en dispersión.

A partir del estado de la técnica se conocen los gases propulsores que pueden utilizarse para la fabricación de aerosoles de inhalación. Los gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo formado por hidrocarburos como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados como derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes previamente mencionados pueden ser utilizados aquí solos o en mezclas de ellos. Gases propelentes especialmente preferidos son los derivados de alcano halogenados seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

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

Los aerosoles para inhalación con contenido de gas propelente previamente

mencionados pueden aplicarse por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDI = metered dose inhalers, 'inhaladores de dosis medidas').

Además, la aplicación de los principios activos **1'** según la invención puede realizarse en forma de soluciones y suspensiones inhalables sin gas propelente. Para esto se consideran como disolventes disoluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol con respecto a agua no está limitada, sin embargo el límite máximo es preferentemente de hasta el 70 por ciento en volumen, especialmente de hasta el 60 por ciento en volumen y de manera especialmente preferida de hasta el 30 por ciento en volumen. Los demás porcentajes en volumen son completados por agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen **1'** se ajustan con ácidos adecuados a un valor de pH desde 2 hasta 7, preferentemente desde 2 hasta 5. Para ajustar este valor de pH pueden usarse ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También pueden usarse los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

Eventualmente, en estas formulaciones puede renunciarse a la adición de ácido edítico (EDTA) o de una de las sales conocidas del mismo, edetato sódico, como estabilizante o formador de complejos. Otras formas de realización contienen este o estos compuestos. En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido respecto de edetato sódico está por debajo de 100 mg/100 ml, con preferencia por debajo de 50 mg/100 ml, con preferencia especial por debajo de 20 mg/100 ml. En general, se prefieren aquellas disoluciones para inhalación en las que el contenido en edetato sódico varía entre 0 y 10 mg/100 ml.

Pueden añadirse codisolventes y/u otros coadyuvantes a las disoluciones para inhalación sin gases propelentes. Codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes -en especial alcohol isopropílico, glicoles -en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, como agentes isotónicos.

Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que aparecen en el organismo humano.

Se pueden emplear conservantes para proteger a la formulación de una contaminación con gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos, tales como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica. Los conservantes mencionados precedentemente están contenidos, con preferencia, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con preferencia especial entre 5 y 20 mg/100 ml.

Formulaciones preferidas tan sólo contienen, además del disolvente agua y el principio activo 1', cloruro de benzalconio y edetato sódico.

En otra forma de realización preferida se prescinde de edetato sódico.

La dosificación de los compuestos según la invención es, por naturaleza, fuer-

temente dependiente del tipo de aplicación y de la enfermedad a tratar. En el caso de la aplicación por inhalación, los compuestos de fórmula **1'** ya destacan por una alta eficacia a dosis en el intervalo de μg . Los compuestos de fórmula **1'** también pueden utilizarse de manera útil por encima del intervalo de μg . Entonces, la dosificación también puede estar, por ejemplo, en el intervalo de miligramos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas previamente mencionadas como tales que se caracterizan por un contenido de un compuesto de la fórmula **1'**, con preferencia especial, las formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación previamente mencionadas.

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

A)	Comprimidos	por comprimido
	Principio activo de la fórmula 1'	100 mg
	Lactosa	140 mg
	Almidón de maíz	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de una forma y tamaño apropiados.

B)	Comprimidos	por comprimido
	Principio activo de la fórmula 1'	80 mg
	Lactosa	55 mg
	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

400 mg

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado, el cual se seca y se tamiza. Para ello se agrega el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se mezcla y se comprime la mezcla para formar comprimidos de un tamaño apropiado.

C) Solución en ampollas

	Principio activo de la fórmula 1'	50 mg
10	Cloruro de sodio	50 mg
	Agua para iny.	5 ml

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

D) Aerosol de dosificación

20	Principio activo de la fórmula 1'	0,005
	Trioleato de sorbitano	0,1
	Monofluorotriclorometano y	
	TG134a : TG227 2:1 hasta	100

La suspensión se envasa en un recipiente de aerosol con válvula dosificadora usual. Por cada disparo se liberan preferentemente 50 µl de suspensión. El principio activo puede dispararse, si se desean, en mayores dosis (por ejemplo, 0,02% en peso).

F) Polvo inhalable

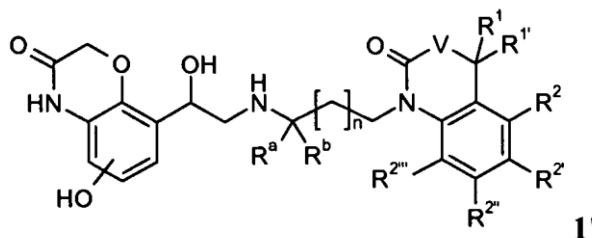
30	Principio activo de la fórmula 1'	12 µg
	Lactosa monohidrato hasta	10 mg

La preparación del polvo inhalable se realiza de una forma usual, por mezcla

de cada uno de los componentes.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula 1'



- 5 en los que significan
 V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH₂ y O;
 R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
 hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halógeno-alquilo C₁₋₄, o
 R^a y R^b juntos un puente de alquilenos C₂₋₅, en el que uno o varios átomos de hidrógeno
 10 pueden estar eventualmente sustituidos con halógeno;
 R¹ y R^{1'} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-cicloalquilo
 C₃₋₆ o alquilen C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, o
 R¹ y R^{1'} juntos un puente de alquilenos C₂₋₅, en el que uno o varios átomos de hidrógeno
 15 pueden estar eventualmente sustituidos con halógeno;
 R², R^{2'}, R^{2''} y R^{2'''} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilenos C₁₋₆, OH, HO-alquilen C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆,
 arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₆-O-, COOH, COO-alquilo C₁₋₆,
 O-alquilen C₁₋₆-COOH, O-alquilen C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆, NHSO₂-alquilo C₁₋₆, CN, NH₂,
 20 NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, NO₂, S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO-alquilo C₁₋₆,
 O(CO)alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, NHCO-alquilo C₁₋₆ o halógeno;
 n 0, 1 ó 2;
 eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos
 enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sa-
 25 les por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

2.- Compuestos de la fórmula 1' según la reivindicación 1, donde significan

- V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH₂ y O;
 R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
 30 hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoro-alquilo C₁₋₄, o

- R^a y R^b juntos un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar eventualmente reemplazados por flúor o cloro, con preferencia, flúor;
- R^1 y $R^{1'}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por
- 5 hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} o alquilen C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , o
- R^1 y $R^{1'}$ juntos un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar eventualmente reemplazados por flúor o cloro, con preferencia, flúor;
- 10 R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_{1-4} , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, feniletilo, bencilo, feniloxi, benciloxi, COOH , COO -alquilo C_{1-4} , OCH_2COOH , OCH_2COO -alquilo C_{1-4} , NHSO_2 -alquilo C_{1-4} , flúor, cloro o bromo;
- n 0, 1 ó 2;
- 15 eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

- 3.- Compuestos de la fórmula **1'** según una de las reivindicaciones 1 ó 2, donde
- 20 significan
- V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH_2 y O ;
- R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo y CF_3 , con preferencia hidrógeno, metilo o etilo, o
- R^a y R^b juntos un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, con
- 25 preferencia, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- R^1 y $R^{1'}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo, o
- R^1 y $R^{1'}$ juntos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- R^2 y $R^{2'''}$ hidrógeno;
- 30 $R^{2'}$ y $R^{2''}$ iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, CF_3 , OH , metiloxi, benciloxi, COOH , COOCH_3 o flúor;
- n 0, 1 ó 2; con preferencia, 1
- eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sa-

les por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

4.- Compuestos de la fórmula **1'** según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde significan

- 5 V un grupo divalente seleccionado del grupo compuesto por CH₂ y O;
 R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo y CF₃, con preferencia hidrógeno, metilo o etilo, o
 R^a y R^b juntos un grupo seleccionado de -CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, con preferencia, -CH₂-CH₂-;
- 10 R¹ y R^{1'} iguales o diferentes, hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo, o
 R¹ y R^{1'} juntos -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;
 R² y R^{2'''} hidrógeno;
 R^{2'} y R^{2''} iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, CF₃, OH, metiloxi, benciloxi o flúor;
- 15 n 0, 1 ó 2; con preferencia, 1;
 donde los grupos R^a, R^b, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R^{2''}, R^{2'''} y V pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 3.

5.- Compuestos de la fórmula **1'** según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde significan

- 20 V el grupo divalente O;
 R^a y R^b iguales o diferentes, un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo o etilo, o
 R^a y R^b juntos un grupo seleccionado de -CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, con preferencia, -CH₂-CH₂-;
- 25 R¹ y R^{1'} iguales o diferentes, hidrógeno, metilo, etilo o propilo;
 R², R^{2''} y R^{2'''} hidrógeno;
 R^{2'} hidrógeno, OH, metiloxi o benciloxi;
 n 0, 1 ó 2; con preferencia, 1,
- 30 eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

6.- Compuestos de la fórmula **1'** según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde

R^a y R^b significan ambos metilo, eventualmente en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos.

5

7.- Compuestos de la fórmula **1'** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamentos.

10

8.- Uso de los compuestos de la fórmula **1'** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que dosis de acción terapéutica de un betamimético pueden desplegar un beneficio terapéutico.

15

9.- Formulaciones terapéuticas caracterizadas por el contenido de uno o varios compuestos de la fórmula **1'** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6.

20

10.- Formulación farmacéutica de aplicación por inhalación, caracterizada por un contenido de un compuesto de la fórmula **1'** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6.

11.- Formulación farmacéutica de aplicación por inhalación de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque está seleccionada del grupo compuesto por polvos para inhalación, aerosoles dosificadores con contenido de gas propelente y soluciones para inhalación sin gas propelente.