

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. November 2005 (24.11.2005)

PCT

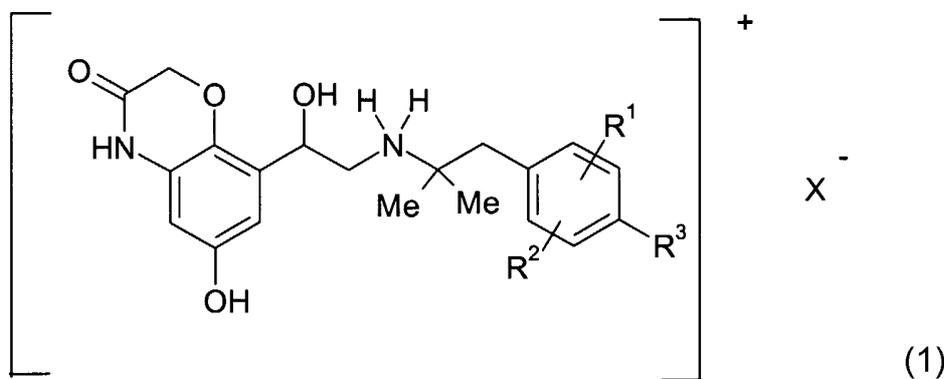
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/110421 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/536, A61P 11/06
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005028
- (22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2005 (10.05.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2004 024 452.9 14. Mai 2004 (14.05.2004) DE
- (71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).
- (71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **AVEN, Michael** [US/DE]; Rathenastr. 8, 55131 Mainz (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION OF BETA AGONISTS

(54) Bezeichnung: AEROSOLFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION VON BETAAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to a propellant-free aerosol formulation for inhalation, which comprises one or more compounds of general formula (1), wherein the groups R¹, R², R³ and X⁻ are defined as in the claims and in the description.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie Aerosolformulierung, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (1) worin die Reste R¹, R², R³ und X_i⁻ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, für die Inhalation.

WO 2005/110421 A2



EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

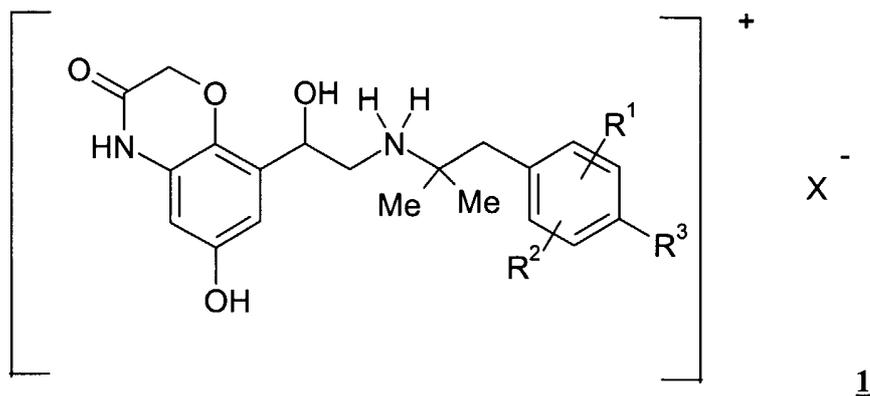
Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

AEROSOLFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION VON BETAAGONISTEN

Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie Aerosolformulierung, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1

5



worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 und X^- die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, für die Inhalation.

10

Hintergrund der Erfindung

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

15

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

20

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

25

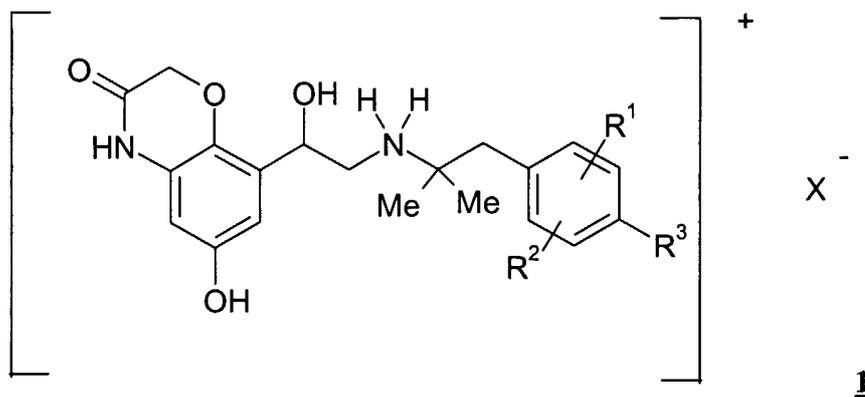
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittelformulierungen für die Inhalation bereitzustellen, die einerseits beispielsweise bei der Therapie von

Atemwegserkrankungen einen therapeutischen Nutzen entfalten und darüberhinaus durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können.

5 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Zur Lösung der vorstehend genannten Aufgaben schlägt die vorliegende Erfindung die nachstehenden Arzneimittelformulierungen vor.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen sind treibgasfreie
 10 Arzneimittelformulierungen, enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

- 15 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Halogen;
 R^2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Halogen;
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, OH,
 - O - C_1 - C_4 -Alkylen-COOH oder - O - C_1 - C_4 -Alkylen-COO- C_1 - C_4 -alkyl,
 20 X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein einfach negativ geladenes
 Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid,
 Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Benzoat, Citrat,
 Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-
 Toluolsulfonat,

bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der
 25 Enantiomere, Racemate oder Solvate,
 wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure, gegebenenfalls weitere
 pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner sowie als
 Lösungsmittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol.

Bevorzugt sind Arzneimittelformulierungen, die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, worin

- 5 R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor oder Chlor;
R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor oder Chlor;
R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, OH, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor,
Brom, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl oder -O-CH₂-COOethyl,
-O-CH₂-CH₂COOH, -O-CH₂-CH₂COOMethyl oder -O-CH₂-CH₂COOethyl,
10 -O-CH₂-CH₂-CH₂COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂COOMethyl oder
-O-CH₂-CH₂-CH₂COOethyl;
X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein einfach negativ geladenes
Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid,
Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Benzoat, Citrat,
15 Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-
Toluolsulfonat,

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

- 20 Bevorzugt sind Arzneimittelformulierungen, die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, worin

- R¹ Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff;
R² Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff;
R³ Methyl, OH, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom, -O-CH₂-COOH oder
25 -O-CH₂-COOethyl;
X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Sulfat,
Methansulfonat, Maleat, Acetat, Benzoat, Citrat, Salicylat, Trifluoracetat,
Fumarat, Tartrat und Succinat;

- 30 bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der Enantiomere, Racemate oder Solvate.

Bevorzugt sind ferner Arzneimittelformulierungen, die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, worin

- 35 R³ Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -O-CH₂-COOH,

-O-CH₂-COOMethyl oder -O-CH₂-COOethyl;

bedeuten und R¹, R² und X⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der Enantiomere, Racemate oder Solvate.

5

Bevorzugt sind ferner Arzneimittelformulierungen, die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, worin

R¹ und R² Wasserstoff;

R³ OH, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, -O-CH₂-COOH, bevorzugt OH, Fluor,

10 Chlor, Ethoxy oder Methoxy, bedeuten, und X⁻ eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der Enantiomere, Racemate oder Solvate.

Bevorzugt sind ferner Arzneimittelformulierungen, die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus, wobei HX eine Säure darstellt, in der X⁻ eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben kann:

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 20 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 25 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 30 - 8-{2-[2-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

- 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 5 - 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure;
- 10 - 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 15 - 8-{2-[2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 20 - 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Fluor-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 25 - 8-{2-[2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 30 - 8-{2-[2-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(2,6-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;

- 8-{2-[2-(2,5-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Fluor-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 5 - 8-{2-[2-(3,5-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 8-{2-[2-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on;
- 10 - 8-{2-[2-(3-Methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und
- 8-{2-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 15 jeweils in Form eines Säureadditionssalzes mit einer Säure HX, in der X⁻ eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, sowie gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der Enantiomere, Racemate oder Solvate.

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, n-Propylen oder n-Butylen.

Als Alkyloxygruppen (oder auch -O-Alkylgruppen oder Alkoxygruppen) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls

auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc.

5 Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

10

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

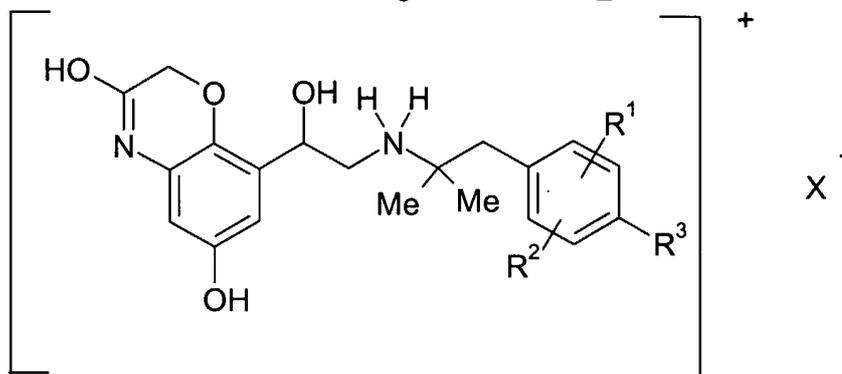
15 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen enthalten als Lösungsmittel reines Wasser, reines Ethanol oder Mischungen aus Ethanol und Wasser. Werden Ethanol-Wasser-Mischungen verwendet, so liegt der prozentuale Massenanteil von Ethanol in diesen Mischungen bevorzugt im Bereich zwischen 5 und 99 % Ethanol, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 96 % Ethanol. Ganz besonders bevorzugte

20 Arzneimittelformulierungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten als Lösungsmittel reines Wasser, reines Ethanol oder Ethanol-Wasser-Mischungen enthaltend zwischen 50 und 92 %, besonders bevorzugt zwischen 69 und 91% Ethanol. Gegebenenfalls können neben Ethanol und Wasser weitere Co-Solventien eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangt ein weiteres Lösungsmittel allerdings nicht
25 zum Einsatz.

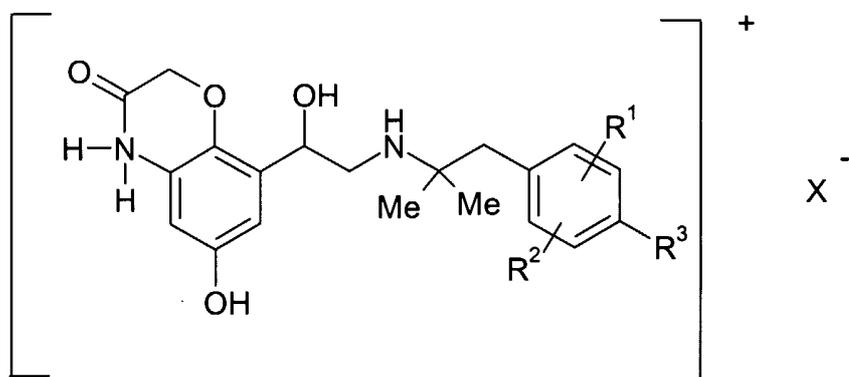
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen. Geeignete Herstellverfahren sind beispielsweise aus der US 4460581 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug
30 genommen wird.

Die Verbindungen der Formel 1 können in den erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere enthalten sein. Unter Tautomerie versteht man das Auftreten isomerer Verbindungen, die unter Verschiebung

von σ - oder π -Bindungen entstehen und im Gleichgewicht vorliegen können. Beispiele für mögliche tautomere Formen der Verbindungen der Formel 1 sind



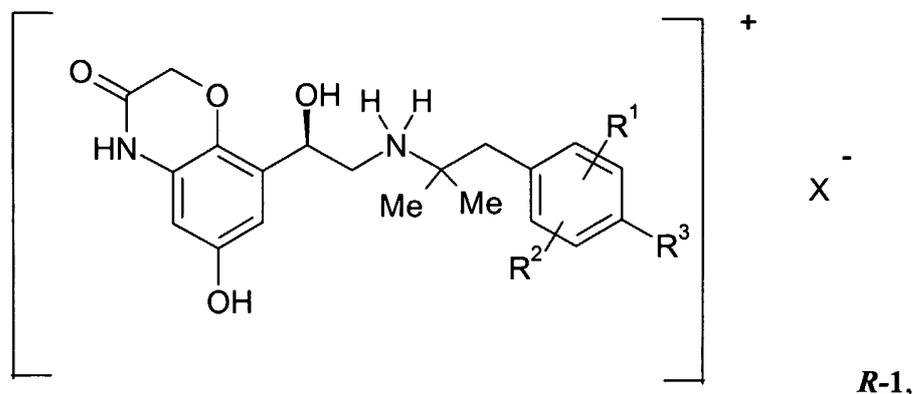
oder auch



5

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen, die die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 1 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate enthalten. Besonders bevorzugt sind hierbei Arzneimittelformulierungen die die vorstehend genannten

10 Verbindungen der Formel 1 in Form der enantiomerenreinen Verbindungen enthalten, wobei hierbei die R-Enantiomere der Verbindungen der Formel 1 erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist. Diese R-Enantiomere sind durch die allgemeine Formel R-1 darstellbar



worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 und X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben können.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der
 5 erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur
 Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend
 aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyseme
 unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle
 Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese,
 10 Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des
 Lungenödems.

Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels
 zur Behandlung von Obstruktive Lungenerkrankungen die ausgewählt sind aus der Gruppe
 15 bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter
 Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und chronisch obstruktive Lungenerkrankung
 (COPD), wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
 Asthma Bronchiale oder COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

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

25 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen
 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restriktiven
 Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische
 Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie

Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.

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

15 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

20 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

25 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

30 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

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

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der vorstehend
10 genannten erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen in therapeutisch wirksamen Mengen appliziert werden.

Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit inhalativ applizierbaren flüssigen Wirkstoffformulierungen dieser Verbindungen, wobei die erfindungsgemäßen flüssigen
15 Formulierungen hohen Qualitätsstandards genügen müssen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können dabei peroral oder pernasal inhaliert werden. Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden, Formulierung mittels dafür geeigneter Inhalatoren an. Die inhalative Applikation einer solchen Formulierung kann
20 sowohl auf oralem als auch auf nasalem Weg erfolgen. Besonders geeignet sind solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 Mikrolitern, bevorzugt
25 weniger als 50 Mikrolitern, ganz bevorzugt weniger als 25 Mikrolitern Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub oder zwei Hüben zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße (bzw. Teilchendurchmesser) von weniger als 20 Mikrometern, bevorzugt weniger als 10 Mikrometern, so vernebelt werden können, dass der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines
30 flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" als auch in der WO 97/12687, dort Figuren 6a und 6b und der dazugehörigen Beschreibung, ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels
35 hohen Drucks von bis zu 500 bar in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht.

Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen.

In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir gelagert. Dabei ist es notwendig, dass die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine ausreichende
5 Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, dass sie dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit dem Inhalator wechselwirken können, dass der Inhalator oder die pharmazeutische Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

10

Zur Vernebelung der Lösung wird eine spezielle Düse verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschreibt. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

15

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine wässrige, ethanolische oder wässrig-ethanolische Formulierung der Verbindung der Formel 1 bereitzustellen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind, um eine Lösung mittels der eingangs genannten Inhalatoren optimal vernebeln zu können. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine ausreichende pharmazeutische Qualität
20 aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch stabil sein. Diese treibgasfreien Lösungsformulierungen müssen ferner mittels eines Inhalators unter Druck vernebelt werden können, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen besonders bevorzugt jene Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, in denen X⁻ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Maleat, Salicylat, Fumarat oder Succinat, gegebenenfalls in Form Ihrer Hydrate und Solvate.

30

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen Formulierungen, die die Verbindung der Formel 1, in der X⁻ für Chlorid steht, enthalten.

Die Konzentration der Verbindung der Formel 1 bezogen auf den Anteil an pharmakologisch wirksamer freien Base 1' in der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung liegt erfindungsgemäß bei etwa 0,1 bis 1600 mg pro 100 ml, bevorzugt bei etwa 0,5 bis 1000 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt 0,75 bis 200 mg pro 100 ml. Besonders bevorzugt enthalten 100ml der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 1 bis etwa 100 mg 1'.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 2,0 und 6,5, bevorzugt zwischen 2,2 und 5,0, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,0 und 4,5.

Der pH-Wert wird durch Zugabe von pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt. Hierzu können pharmakologisch verträgliche anorganische oder organische Säuren zur Anwendung gelangen. Beispiele für bevorzugte anorganische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure, wobei der Salzsäure erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkalihydroxide und Alkalicarbonate. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, dass auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure pharmakologisch akzeptabel sind.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als weitere Bestandteile Komplexbildner enthalten. Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung

Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten als Komplexbildner bevorzugt Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salze davon, z.B. Natrium-EDTA, bzw. Dinatrium-EDTA. Bevorzugt wird Dinatriumedetat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Dihydrats eingesetzt. Werden im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen Komplexbildner verwendet, so liegt deren Gehalt bevorzugt in einem Bereich von 1 bis 50 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt in einem Bereich von 2 bis 15 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen einen Komplexbildner in einer Menge von etwa 4 bis 12 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt von etwa 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung.

Analoges wie bereits für Dinatriumedetat ausgeführt, gilt auch für mögliche, mit EDTA oder seinen Salzen vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitritriessigsäure und deren Salze.

Der erfindungsgemäßen Formulierung können weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe zugesetzt werden. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerten oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. Stabilisatoren, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern sowie Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E,

Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

5 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in den aus dem Stand der Technik bekannten Konzentrationen. Bevorzugt wird der erfindungsgemäßen Formulierung Benzalkoniumchlorid beigemischt. Die Menge des Benzalkoniumchlorids beträgt dabei
10 zwischen 1 mg und 50 mg pro 100 ml Formulierung, bevorzugt etwa 2 bis 15 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt etwa 3 bis 12 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt etwa 4 bis 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Benzalkoniumchlorid kann erfindungsgemäß auch im Gemisch mit anderen Konservierungsstoffen zum Einsatz gelangen.

15 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und den Verbindungen der Formel 1 nur noch Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat und die zum Einstellen des pH-Werts notwendige Säure.

20 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen mit Verbindungen der Formel 1 werden bevorzugt in einem Inhalator der vorstehend beschriebenen Art verwendet, um daraus die erfindungsgemäßen treibgasfreien Aerosole herzustellen. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal ausdrücklich auf die eingangs beschriebenen Patentdokumente verwiesen, auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

25 Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten Inhalators in der WO 97/12687 (siehe dort insbesondere Figuren 6a und 6b und die diesbezüglichen Beschreibungsteile) offenbart. Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole eingesetzt
30 werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so dass inhalierbare Aerosole entstehen.

35

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem
- 5 einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 10 - ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

15 Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile der o.g. Internationalen Patentanmeldung Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner

20 Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 10 bis 15 Mikroliter pro Hub.

25 Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik

30 hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-99/16530 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte

35 Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der

- Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.
- Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung
5 Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.
- 10 Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer. Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.
- 15 Die flüssige Arzneimittelformulierung trifft wie bereits erwähnt mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.
- 20 Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe,
25 z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.
- 30 Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das
35 Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied

verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspanwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebeane, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebeane verformt. Konstruktive Details des Sperrspanwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

5

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

10 Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb
15 des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der
20 Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des
25 Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

30 Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können. Figur 6 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 6 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

5

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

25

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hub oder Hübe) einer definierten

35

Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

- 5 Die erfindungsgemäße Formulierung kann auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelformulierung geeigneten Inhalator.

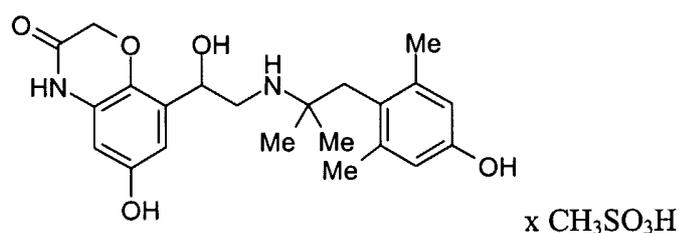
Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und dem vorstehend beschriebenen Inhalator Respimat®.

- 15 Die nachstehend ausgeführten Formulierungsbeispiele dienen der weitergehenden Erläuterung ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf die exemplarisch dargestellten Zusammensetzungen zu beschränken.

I. Darstellung der Verbindungen der Formel 1

20

Beispiel 1: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Methansulfonat

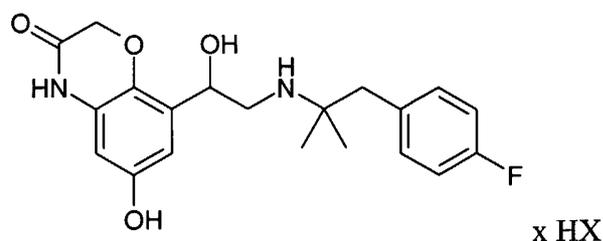


- 25 Die Verbindung ist aus der US 4460581 bekannt.

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

30

Beispiel 2: 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz



5

300 mg (0.91 mmol) 6-Benzyl-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 183 mg (1.09 mmol) 2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin wurden in 3 ml Ethanol gelöst. Es wurde Molsieb zugegeben und 30 Minuten auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 35 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid zugegeben.

10 Man ließ 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren, gab dann zur Reaktionsmischung Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Ethylacetat. Die organischen Phasen wurden eingengt und der Rückstand chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat/Methanol). Das so erhaltene Ethanolamin (223 mg) wurde zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe in Methanol gelöst und mit 150 mg

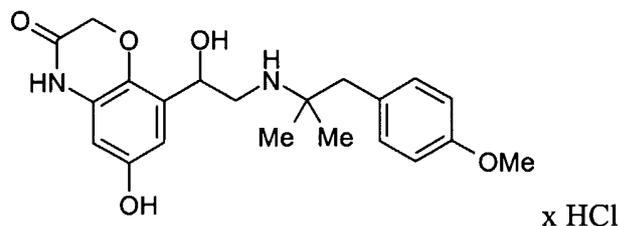
15 Palladiumhydroxid als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde mittels Filtration über Celite® abgetrennt, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol). Beigefarbener Feststoff. Ausbeute: 76 mg (22%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 375$. Das Produkt kann durch Umsetzung mit der

20 entsprechenden Säure HX in das gewünschte Säureadditionssalz überführt werden.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

25

Beispiel 3: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 5 Zu einer Lösung von 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-ethylamin in 100 mL Ethanol werden bei 70°C 7.5 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat gegeben und man läßt 15 Minuten rühren. Anschließend werden innerhalb von 30 Minuten bei 10 bis 20°C 1 g Natriumborhydrid zugesetzt. Es wird eine Stunde gerührt, mit 10 mL Aceton versetzt und über weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 10
15 150 mL Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 mL Methanol und 100 mL Ethylacetat gelöst und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Nach Zugabe von 100 mL Diethylether fällt das Produkt aus. Die Kristalle werden abfiltriert, gewaschen und in 50 mL Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 7 g (68%; Hydrochlorid); Schmp. = 232-234°C.

15

b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

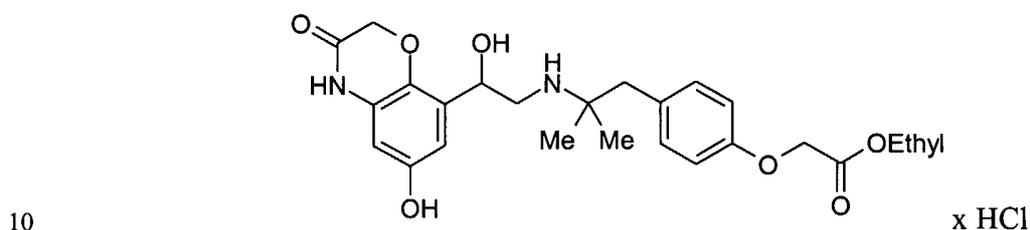
- 6.8 g der vorstehend erhaltenen Benzylverbindung werden in 125 mL Methanol unter Zusatz von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck
20 hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation des Rückstandes in 50 mL Aceton und etwas Wasser wird ein Feststoff erhalten, der abfiltriert und gewaschen wird. Ausbeute: 5.0 g (89 %; Hydrochlorid); Schmp. = 155-160°C.

- 25 Die (R)- und (S)-Enantiomere von Beispiel 3 können aus dem Racemat beispielsweise mittels chiraler HPLC erhalten werden (z.B. Säule: Chirobiotic T, 250 x 22.1 mm von der Firma Astec). Als mobile Phase kann Methanol mit 0.05 % Triethylamin und 0.05% Essigsäure verwendet werden. Kieselgel mit einer Korngröße von 5 µm, an das kovalent das Glykoprotein Teicoplanin gebunden ist, kann als Säulenmaterial zum Einsatz gelangen.
30 Retentionszeit (R-Enantiomer) = 40.1 min, Retentionszeit (S-Enantiomer) = 45.9 min. Die beiden Enantiomere werden nach dieser Methode in Form der freien Basen erhalten und

sind durch Umsetzung mit der gewünschten Säure (z.B. Salzsäure) nach im Stand der Technik allgemein bekannten Vorgehensweisen in die entsprechenden Säureadditionssalze überführbar.

- 5 Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist das R-Enantiomer des Beispiels 3.

Beispiel 4: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

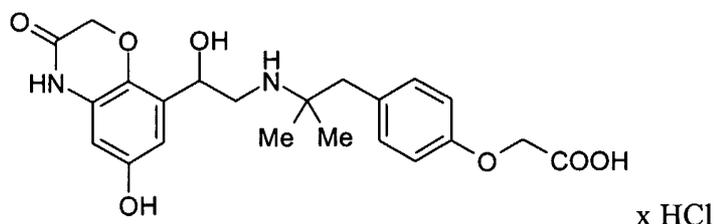
- In Analogie zur unter Beispiel 3a) beschriebenen Vorgehensweise wird aus 15 g (6-
15 Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 11.8 g 1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamin Hydrochlorid die Titelverbindung erhalten.
Ausbeute: 16.5 g (69%, Hydrochlorid); Schmp. = 212-214°C.

b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

- 8 g des vorstehend erhaltenen Benzylalkohols werden in 100 mL Ethanol, 100 mL
Methanol und 10 mL Wasser gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig)
hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge Wasserstoff wird der
Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das beim Abdestillieren der Lösungsmittel
25 auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und gewaschen.
Ausbeute: 5.5 g (81%; Hydrochlorid); Schmp. = 137-140°C.

- Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des
Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten
30 werden.

Beispiel 5: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



5

11 g 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on hydrochlorid (Beispiel 4a) werden in 125 mL Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert. Zum Filtrat werden 2.6 g Natriumhydroxid gelöst in 20 mL Wasser gegeben. Man läßt 30 Minuten refluxieren, destilliert das Methanol ab und versetzt mit 10 mL Wasser, 20 mL n-Butanol und 3.9 mL Essigsäure. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

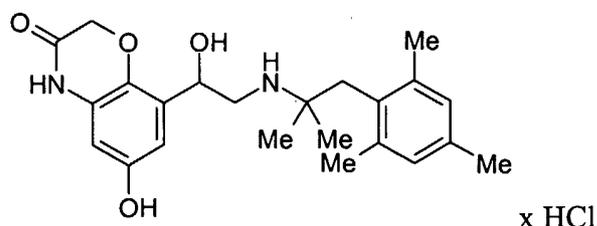
10 Ausbeute: 7 g (87%). Durch Umkristallisation aus 0.5 molarer Salzsäure wird das Hydrochlorid erhalten. Schmp. = 152°C.

15

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

20

Beispiel 6: 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



25

a) 1-(6-Benzoyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylimino]-ethanon

7.2 g (6-Benzoyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 3.6 g 1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamin werden eine Stunde in 100 mL Ethanol auf 70°C erwärmt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 8.6 g (94%); Schmp. = 175°C.

b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzoyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

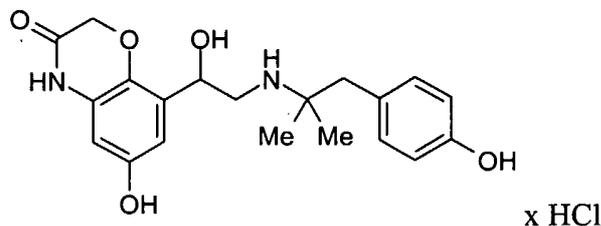
8.6 g der nach der Vorschrift 6a) erhaltenen Schiffschen Base werden in 100 mL Ethanol und 20 mL THF gelöst, innerhalb von 30 min bei 10-20°C mit 0.7 g Natriumborhydrid versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Aceton wird 30 Minuten nachgerührt und dann mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Das beim Ansäuern mit konz. Salzsäure auskristallisierende Produkt wird abfiltriert und gewaschen. Ausbeute: 7.4 g (80%, Hydrochlorid); Schmp. = 235°C (Zersetzung).

c) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

7.4 g der unter Stufe b) erhaltenen Benzylverbindung werden in 125 mL Methanol unter Zusatz von 1 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das bei Zugabe von Aceton auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und mit Aceton und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 5 g (78%, Hydrochlorid); Schmp. 160°C (Zersetzung).

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 7: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



a) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 5 Die Titelverbindung wird aus 10 g (6-Benzyloxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on)-glyoxalhydrat und 4.6 g 1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamin analog zur Vorschrift für Beispiel 3a) hergestellt.

Ausbeute: 9.0 g (64%, Hydrochlorid); Schmp. = 255-258°C.

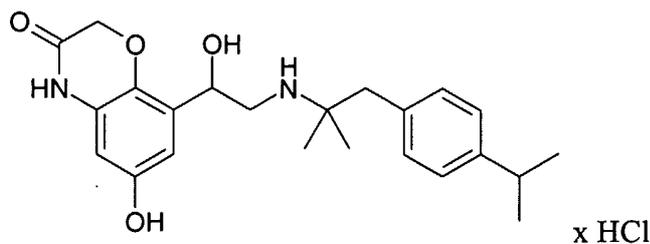
- 10 b) 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

- 5.7 g des vorstehend erhaltenen Kupplungsproduktes werden in Gegenwart von 0.6 g Palladium auf Kohle (5%ig) in 100 mL Methanol hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird unter Erwärmung in Ethanol gelöst und dann mit Diethylether versetzt. Das ausfallende Produkt wird abgesaugt und einmal in Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 3.6 g (72%, Hydrochlorid); Schmp. = 159-162°C.

- Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 8: 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

25

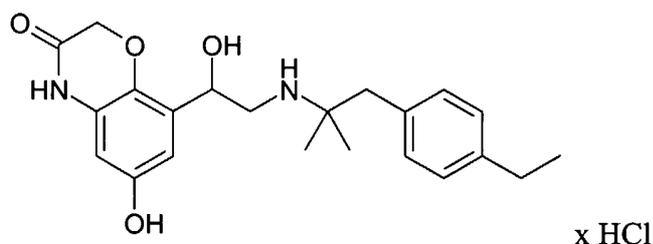


Palladium auf Kohle als Katalysator bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Isopropanol auskristallisiert. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.1 g (85%, Hydrochlorid); Smp. 248-250°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 399$.

5

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

10 **Beispiel 9: 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid**



15 **a) 1-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol**

Zu 39 mL einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether werden unter Kühlung mit dem Eisbad 14.8 g (90 mmol) 1-(4-Ethyl-phenyl)-propan-2-on, gelöst in Diethylether, so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Nach beendeter Zugabe lässt man die Reaktionsmischung 1.5 Stunden refluxieren und hydrolysiert dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Öl wird direkt weiter umgesetzt. Ausbeute: 15.5 g (90%).

25 **b) N-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid**

Zu 15.5 g (87 mmol) 1-(4-Ethyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol in 4.8 mL (91 mmol) Acetonitril und 15 mL Eisessig werden innerhalb von 15 Minuten 6.2 mL konz.

Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur auf 65°C ansteigt. Anschließend wird eine Stunde gerührt, mit Eiswasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt.

30 Nach weiteren Rühren über 30 Minuten wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst, mit Natriumsulfat

getrocknet und eingeeignet. Das zurückbleibende Öl versetzt man mit Petrolether, wobei ein Feststoff ausfällt, der abfiltriert und getrocknet wird. Ausbeute: 16.3 g (85%); Schmp. 90-92°C.

5 c) 2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

16.3 g (74 mmol) N-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid und 8.0 g Kaliumhydroxid werden über 15 Stunden in 60 mL Ethylenglykol unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit
10 Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Zur Herstellung des Hydrochlorids wird das Rohprodukt in Acetonitril gelöst und nacheinander mit etherischer Salzsäure und Diethylether versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 11.0 g (69%, Hydrochlorid); Schmp. 165-167°C.

15 d) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

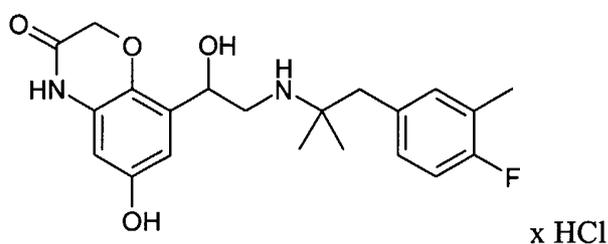
Die Zielverbindung wird in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8d) aus 2.14 g (6.0 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.0 g (5.6 mmol) 2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin hergestellt. Weißer Feststoff. Ausbeute:
20 1.7 g (54%, Hydrochlorid); Smp. 210-214°C.

e) 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

Die Hydrogenolyse von 1.45 g (2.75 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on nach der Vorschrift für
25 Beispiel 8e) liefert die Zielverbindung in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute: 1.07 g (92%; Hydrochlorid); Smp. 266-269°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 385$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des
30 Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 10: 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



5

a) 1-Fluor-2-methyl-4-(2-methyl-propenyl)-benzol

100 mL einer 0.5 molaren Lösung von 4-Fluor-3-methyl-phenylmagnesiumbromid in THF werden innerhalb von 30 Minuten mit 4.7 mL (50 mmol) Isopropylaldehyd versetzt, wobei die Temperatur auf 45°C ansteigt. Es wird 30 Minuten gerührt, 1 Stunde refluxiert und
 10 dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man mit Diethylether. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Alkohol wird in 100 mL Toluol gelöst, mit 1 g
 p-Toluensulfonsäure Monohydrat versetzt und drei Stunden am Wasserabscheider unter
 15 Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird diese mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Eine fraktionierte Destillation des Rückstandes liefert das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 80-85°C/10 mbar). Ausbeute: 4.1 g (50%).

20

b) N-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

Zu 1.5 g (31 mmol) Natriumcyanid in 5 mL Eisessig werden bei 5-15°C 4.9 mL konz. Schwefelsäure getropft. Anschließend wird die Mischung mit 3.9 g (24 mmol) 1-Fluor-2-methyl-4-(2-methyl-propenyl)-benzen, gelöst in 10 mL Eisessig, versetzt und 1 Stunde bei
 25 50-60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser verdünnt, mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmitteln befreit. Das so erhaltene leicht gelbe Öl wird direkt weiter umgesetzt. Ausbeute: 4.3 g (87%).

c) 2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

4.3 g (20.6 mmol) N-[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid, 20 mL konz. Salzsäure und 20 mL Wasser werden über 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit Wasser, stellt mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit etherischer Salzsäure versetzt und gekühlt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Weißer Feststoff. Ausbeute: 3.9 g (87%, Hydrochlorid); Schmp. 196-198°C.

10

d) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

1.10 g (3.1 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.50 g (2.8 mmol) 2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden analog zu der Vorschrift für Beispiel 8d) umgesetzt und aufgearbeitet. Weißer Feststoff. Ausbeute: 0.75 g (47%, Hydrochlorid); Smp. 228-230°C.

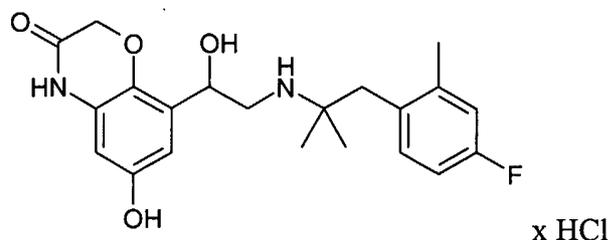
15

e) 8-{2-[2-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

20 Die Hydrierung von 0.70 g (1.4 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.50 g (87%, Hydrochlorid); Smp. 278-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 389$.

25 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 11: 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



5

a) Essigsäure-1-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methyl-propyl ester

500 mL einer 0.5 molaren Lösung von 4-Fluor-6-methylphenylmagnesiumbromid und 23.2 mL (260 mmol) Isopropylaldehyd werden analog zu Beispiel 10a) umgesetzt. Nach Hydrolyse mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Alkohol wird dann in 50 mL Acetanhydrid gelöst, mit 1 mL konz. Schwefelsäure versetzt und drei Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, eine weitere Stunde gerührt und alkalisch gestellt. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen mit Natriumsulfat und destilliert die Lösungsmittel ab. Eine fraktionierte Destillation des Rückstands liefert das Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit (Sdp. 105-110°C/8 mbar). Ausbeute 29.0 g (52%).

b) N-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

29.0 g (130 mmol) Essigsäure-1-(4-fluor-2-methyl-phenyl)-2-methyl-propyl ester werden analog zur Vorschrift für Beispiel 10b) umgesetzt und aufgearbeitet. Gelbes Öl. Ausbeute: 27.0 g (99%).

c) 2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Zur Herstellung des Amins werden 27.0 g (130 mmol) N-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid wie in der Vorschrift für Beispiel 10c) beschrieben umgesetzt. Weißer Feststoff. Ausbeute: 15.5 g (55%, Hydrochlorid); Smp. 277-280°C.

a) 1-(4-Isopropyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Die Umsetzung einer Grignardverbindung, hergestellt aus 20 g (119 mmol) 4-Isopropylbenzylchlorid, mit 11.4 ml (155 mmol) Aceton liefert die Zielverbindung als farbloses Öl. Ausbeute: 13.0 g (57%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 193$.

5

b) N-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid

Es wird eine Ritter-Reaktion mit 10.2 g (53 mmol) 1-(4-Isopropyl-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol in der für Beispiel 9b) beschriebenen Weise durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt, wobei ein Feststoff ausfällt. Dieser wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 9.90 g (80%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 234$.

10

c) 2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 9.80 g (42 mmol) N-[2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-acetamid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 9c). Ausbeute: 7.00 g (71%, Hydrochlorid); Smp. 202-206°C.

15

d) 6-Benzyloxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

2.18 g (6.1 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.1 g (5.8 mmol) 2-(4-Isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden eine Stunde bei 50-80°C in 40 mL Ethanol gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 0.24 g (6.3 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Man läßt eine Stunde rühren, verdünnt mit 5 mL Aceton und läßt weitere 30 Minuten rühren. Die Reaktionsmischung wird mit Salzsäure angesäuert, mit 100 mL Wasser und 80 mL Ethylacetat versetzt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure sauer gestellt und mit Diethylether verdünnt. Nach Zugabe einer Kristallisationshilfe wird der ausfallende Feststoff abgesaugt und gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 1.7 g (52 %, Hydrochlorid); Smp. 220-222°C.

20

25

30

e) 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

1.6 g (3.0 mmol) 6-Benzyloxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on werden in Methanol gelöst und mit

35

d) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-[4-fluor-2-methyl-phenyl]-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

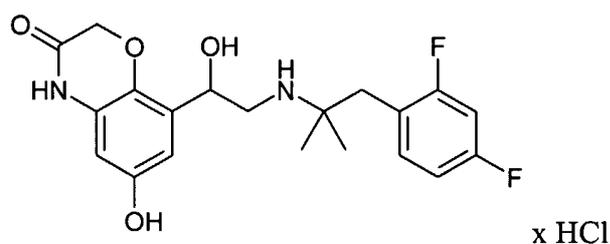
Darstellung in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8d) aus 0.95 g (2.66 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.43 g (2.37 mmol) 2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Ausbeute: 0.75 g (55%, Hydrochlorid); Smp. 233-236°C.

e) 8-{2-[2-(4-Fluor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

Die Debenzylierung von 0.70 g (1.36 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-[4-fluor-2-methyl-phenyl]-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung in Form eines weißen Feststoffs. Ausbeute: 0.50 g (87%, Hydrochlorid); Smp. 278-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 389$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 12: 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



a) 1-(2,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Zu einer Lösung von 500 mL 0.25 molarem 2,4-Difluorbenzylmagnesiumbromid in Diethylether werden innerhalb von 20 Minuten 11.0 mL Aceton, verdünnt mit 50 mL Diethylether, zugegeben. Anschließend wird 1.5 Stunden unter Rückfluß gerührt und dann mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Etherphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die fraktionierte Destillation des Rückstands liefert den Alkohol als farblose Flüssigkeit (Sdp. 70-73°C/ 2 mmbar). Ausbeute: 20.0 g (86%).

b) N-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

Ritter-Reaktion mit 20 g (110 mmol) 1-(2,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol nach dem für Beispiel 10b) beschriebenen Verfahren. Gelbes Öl. Ausbeute: 22.0 g (94%).

5

c) 2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 22.0 g (100 mmol) N-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 10c). Ausbeute: 16.0 g (72%, Hydrochlorid); Smp. 201-203°C.

10

d) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Umsetzung von 0.89 g (2.49 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.40 g (2.16 mmol) 2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in der für Beispiel 8d) beschriebenen Weise. Ausbeute: 0.80 g (62%, Hydrochlorid); Smp. 245-247°C.

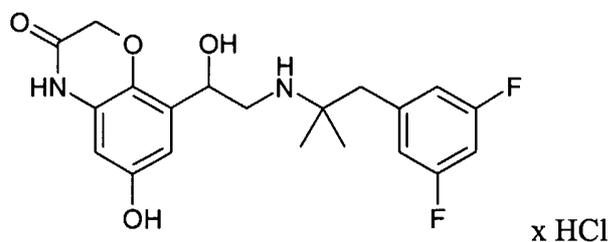
15

e) 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

20 Die Hydrogenolyse von 0.70 g (1.35 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.48 g (83%, Hydrochlorid); Smp. 279-280°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

25 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 13: 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



5

a) 1-(3,5-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Die Zielverbindung wird durch Umsetzung einer Grignardverbindung, hergestellt aus 25.0 g (121 mmol) 3,5-Difluorbenzylbromid, mit 12.6 mL (171 mmol) Aceton erhalten. Gelbes Öl. Ausbeute: 13.5 g (60%).

10

b) 2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Die Ritter-Reaktion von 5.5 g (29.5 mmol) 1-(3,5-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol und 1.8 g Natriumcyanid liefert 7.0 g Formamid, das zur Abspaltung der Formylgruppe mit Salzsäure behandelt wird. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 4.6 g (75%).

15

c) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(3,5-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Darstellung aus 1.73 g (4.84 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.80 g (4.32 mmol) 2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in der üblichen Weise. Ausbeute: 1.50 g (58 %, Hydrochlorid); Smp. 240-244°C.

20

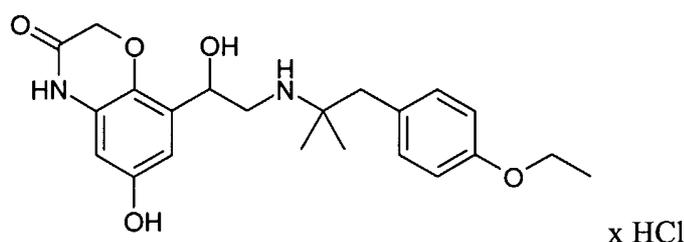
d) 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

25

Hydrogenolyse von 1.30 g (2.43 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(3,5-difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on liefert die Zielverbindung als weißen Feststoff. Ausbeute: 0.90 g (86%, Hydrochlorid); Smp. 150-158°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

- 5 **Beispiel 14:** 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



- 10 a) [2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester
 15.0 g (50 mmol) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester werden mit 7.5 mL (92 mmol) Ethyliodid und 21 g (150 mmol) Kaliumcarbonat über 10 Stunden bei 90-100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat versetzt, zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem
- 15 Abdestillieren der Lösungsmittel bleibt ein gelbes Öl (15.0 g, 92%) zurück, das direkt weiter umgesetzt wird.
- b) 2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin
 Eine Lösung von 15.0 g (49 mmol) [2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-
- 20 carbaminsäure benzyl ester in 100 mL Eisessig wird mit 2 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und anschließend bei 5 bar und 40 bis 50°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und
- 25 eingeengt. Das Rohprodukt wird in Acetonitril gelöst und mit etherischer Salzsäure angesäuert. Der nach Zugabe von Diethylether ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 8.8 g (Hydrochlorid, 84%); Schmp. 198-200°C.

c) 6-Benzylloxy-8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

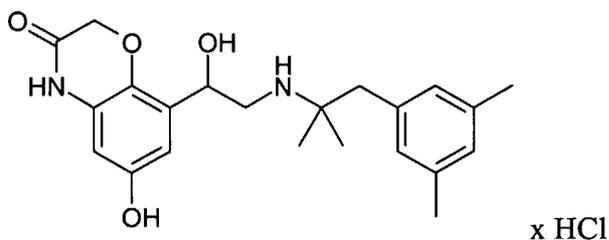
2.14 g (6.0 mmol) 6-Benzylloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 1.0 g (5.2 mmol) 2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden in 40 mL
5 Ethanol eine Stunde bei 50-80°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 0.23 g (6.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und man läßt über eine weitere Stunde rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 5 ml Aceton versetzt, 30 Minuten gerührt, mit Eisessig angesäuert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat versetzt und alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser
10 gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird wieder in Ethylacetat und Wasser gelöst, mit konz. Salzsäure versetzt und mit Diethylether verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute: 2.0 g (61 %, Hydrochlorid); Smp. 214-216°C.

15 d) 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

1.5 g (2.8 mmol) 6-Benzylloxy-8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on in 80 mL Methanol werden mit 250 mg
20 Palladium auf Kohle (10 %ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 mL Ethanol durch Erwärmen gelöst, angeimpft und mit Ethylacetat verdünnt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und gewaschen. Weißer Feststoff. Ausbeute 1.0 g (83%, Hydrochlorid); Smp. 232-235°C; Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 401$.

25 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

Beispiel 15: 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid



5

a) 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-propanol-2-ol

Erhalten aus der Umsetzung von (3,5-Dimethyl-phenyl)-essigsäureethylester mit Methylmagnesiumbromid.

10 b) 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Durch Umsetzung von 6.00 g (34 mmol) 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-methyl-propanol-2-ol und 2.00 g (41 mmol) Natriumcyanid in einer Ritter-Reaktion werden 2.40 g 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylformamid (35% Ausbeute) erhalten. Zur Freisetzung des Amins wird das Formamid (2.40 g, 11.7 mmol) mit Salzsäure behandelt. Die

15 Durchführung und Aufarbeitung erfolgen in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 10c). Öl. Ausbeute: 1.70 g (82%); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 178$.

c) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

20 Darstellung in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 8d) aus 1.47 g (4.1 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.65 g (3.7 mmol) 2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Ausbeute: 1.1 g (51 %, Hydrochlorid); Smp. 220-222°C.

25 d) 8-{2-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Hydrochlorid

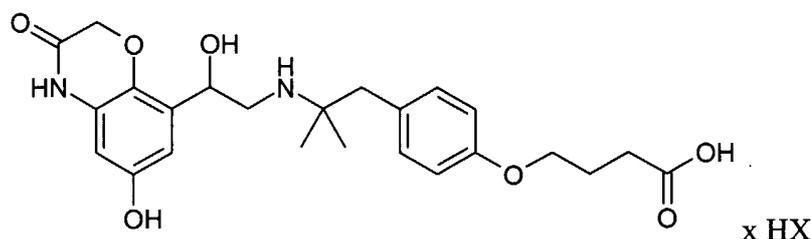
Die Zielverbindung wurde nach Hydrogenolyse von 0.90 g (1.71 mmol) 6-Benzyloxy-8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und Umkristallisation des Rohproduktes aus Isopropanol erhalten.

30 Weißer Feststoff. Ausbeute: 0.50 g (69%, Hydrochlorid); Smp. 235-238°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 385$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

5

Beispiel 16: 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure-Säureadditionssalz



10

a) 4-[4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenoxy]-buttersäureethylester

4.5 g (15.0 mmol) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure benzyl ester, 2.3 mL (16.0 mmol) 4-Brom-buttersäureethylester, 2.3 g (16.6 mmol) Kaliumcarbonat und 0.3 g (1.8 mmol) Kaliumiodid in 20 mL Dimethylformamid werden 13 h Stunden bei 120°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser, Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Den Rückstand reinigt man chromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1). Es werden 5.0 g eines gelben Öls isoliert, das in 50 mL Essigsäure gelöst wird und mit 1.0 g Palladium auf Kohle als Katalysator bei 40°C und 3 bar hydriert wird. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 2.9 g (66% über zwei Stufen, Hydrochlorid); Smp. = 103-105°C.

25

b) 4-(4-{2-[2-(6-Benzyloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäureethylester

1.20 g (3.36 mmol) Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 0.90 g (3.22 mmol) 4-[4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenoxy]-buttersäureethylester werden in der für Beispiel 8d) beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wird in 10 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser gelöst und unter Rühren mit Oxalsäure versetzt. Die

30

Lösung verdünnt man mit Diethylether und der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 1.20 g (54%, Oxalat); Smp. 223-227°C.

5 c) 4-(4-{2-[2-(6-Benzylloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure

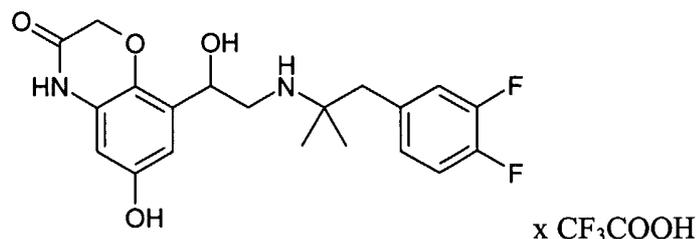
Eine Lösung von 1.00 g (1.73 mmol) 4-(4-{2-[2-(6-Benzylloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäureethylester in 25 mL Methanol wird mit 2.5 mL 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt, 30 Minuten refluxiert und dann mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird
10 eingeeengt und das zurückbleibende Öl durch Erwärmen in 5 mL n-Butanol gelöst. Nach Zugabe einer Kristallisationshilfe fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt und mit Aceton und Diethylether gewaschen wird. Ausbeute: 0.75 g (79%); Smp. 216-218°C.

15 d) 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure

0.70 g (1.28 mmol) 4-(4-{2-[2-(6-Benzylloxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure werden in 25 mL Methanol und 2 mL Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 150 mg Palladium auf Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert
20 und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt erhält man durch Kristallisation aus einem Methanol/Aceton-Gemisch. Ausbeute: 0.40 g (68%); Smp. 201-204°C; Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 459$. Das Produkt kann durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure HX in das gewünschte Säureadditionssalz überführt werden.

25 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

30 Beispiel 17: 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Trifluoracetat



a) 1-(3,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Aus 23.0 g (111 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid wird ein Grignard hergestellt, den man dann mit 11.6 mL (158 mmol) Aceton umsetzt. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 9.7 g (47%);
 5 R_f -Wert: 0.55 (Ethylacetat/Petrolether = 1:3).

b) N-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

Die Zielverbindung wird über eine Ritter-Reaktion mit 4.0 g (21.5 mmol) 1-(3,4-Difluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol erhalten. Leicht gelbes Öl. Ausbeute: 4.0 g (87%);
 10 Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 214$.

c) 2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

4.00 g (18.5 mmol) N-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid werden in
 15 Ethanol gelöst, mit konz. Salzsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluß erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen, mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt und mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Gelbes Öl. Ausbeute: 3.2 g (92%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 186$.

20

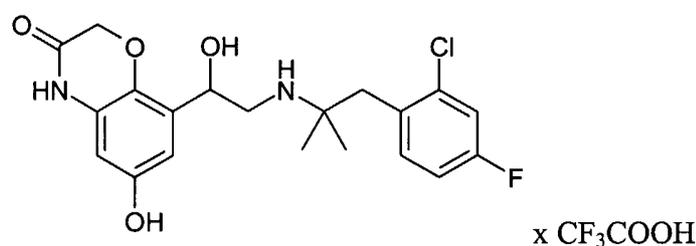
d) 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

357 mg (1 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
 und 185 mg (1 mmol) 2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden 30 Minuten
 25 in 5 mL Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft unter Argonatmosphäre 1.5 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran zu. Es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann über Extrelut[®] filtriert. Das das Ethanolamin enthaltende Eluat wird vom Lösungsmittel befreit.
 30 Der Rückstand wird in Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei 2.5 bar und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator

abgetrennt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Acetonitril/Wasser/0,1% Trifluoressigsäure). Weißer Feststoff. Ausbeute: 31 mg (6%, Trifluoracetat);
Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 393$.

- 5 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

10 **Beispiel 18:** 8-{2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Trifluoracetat



a) 1-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol

Herstellung aus 20 g (97 mmol) (2-Chlor-4-fluor-phenyl)-essigsäuremethylester und 98
15 mL einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Analogie zur Vorschrift für
Beispiel 8a).

b) N-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-formamid

7.5 g (37 mmol) 1-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol wurden nach der für
20 Beispiel 10b) beschriebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Öl
wurde zur weiteren Reinigung an einer kurzen Kieselgelsäule chromatographiert
(Petrolether/Ethylacetat = 9:1). Öl. Ausbeute 7.4 g (87%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ =$
230/232.

25 c) 2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

Umsetzung von 7.4 g (32 mmol) N-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-
formamid wie in der Vorschrift für Beispiel 17c) beschrieben. Braunes Öl. Ausbeute: 5.14
g (79%); Massenspektrometrie: $[M+H]^+ = 202/204$.

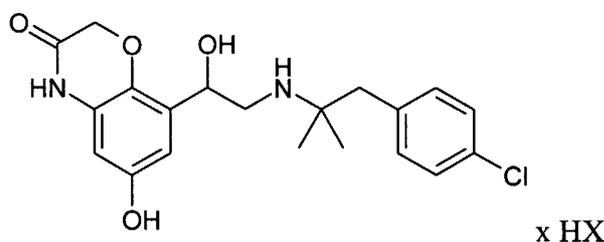
30 d) 8-{2-[2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

357 mg (1 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2-ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 202 mg (1 mmol) 2-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin werden in Analogie zur Vorschrift für Beispiel 10d) mit Lithiumborhydrid umgesetzt. Zur Debenzylierung des so erhaltenen Ethanolamins wird dieses in 3 mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 2 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zu und läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10 mL Dichlormethan und 3 mL Wasser versetzt und über Extrelut® filtriert. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mittels Chromatographie gereinigt (Acetonitril/Wasser/0,1% Trifluoressigsäure). Weißer Feststoff. Ausbeute: 70 mg (13%, Trifluoracetat); Massenspektroskopie: $[M+H]^+ = 409/11$.

Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15

Beispiel 19: 8-{2-[2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz



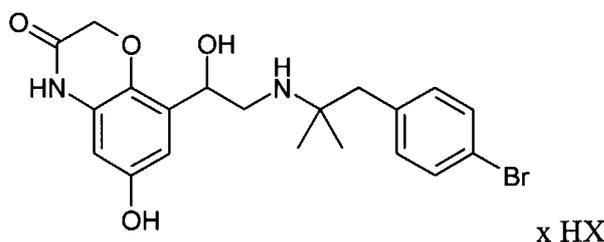
20

Eine Lösung von 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 200 mg (1.09 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin in 3 mL Ethanol wurde mit Molsieb versetzt und 90 Minuten bei 80°C gerührt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, fügte 35 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid hinzu und ließ 1 Stunde rühren. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat/Methanol), wobei 305 mg Ethanolamin gewonnen werden konnten. Dieses wurde in 3 mL Dichlormethan gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Es wurden 3 mL einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zugetropft und man ließ eine Stunde bei -78°C und 20

Minuten bei Raumtemperatur Rühren. Dann tropfte man bei -78°C 3 mL konz. Ammoniak-Lösung zu und ließ 5 Minuten rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und der Rückstand zur weiteren Reinigung chromatographiert (Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol + 1% Ammoniak).
 5 Beigefarbener Feststoff: 93 mg (26%); Massenspektrometrie: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 391$. Das Produkt kann durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure HX in das gewünschte Säureadditionssalz überführt werden.

10 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

15 **Beispiel 20:** 8-{2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz



Die Ethanolamindarstellung und Debenzylierung erfolgten in der für Beispiel 19 beschriebenen Weise aus 300 mg (0.91 mmol) 6-Benzyloxy-8-(2,2-dihydroxy-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on und 250 mg (1.09 mmol) 2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin. Beigefarbener Feststoff. Ausbeute: 54 mg (14%); Massenspektrometrie: $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 435, 437$. Das Produkt kann durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure HX in das gewünschte Säureadditionssalz überführt werden.

25 Die (R)- und (S)-Enantiomere dieses Ausführungsbeispiels können durch Auftrennung des Racemats in Analogie zu gängigen, im Stand der Technik bekannten Methoden erhalten werden.

30 In Analogie zu den vorstehend beschriebenen Synthesebeispielen können ferner die nachfolgenden, erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 erhalten werden:

Beispiel 21: 8-{2-[2-(3-Methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

5 **Beispiel 22:** 8-{2-[2-(4-Fluor-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 23: 8-{2-[2-(4-Fluor-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

10

Beispiel 24: 8-{2-[2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

15 **Beispiel 25:** 8-{2-[2-(4-Chlor-3-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 26: 8-{2-[2-(4-Chlor-2-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

20 **Beispiel 27:** 8-{2-[2-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 28: 8-{2-[2-(2,6-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

25

Beispiel 29: 8-{2-[2-(2,5-Difluor-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

30 **Beispiel 30:** 8-{2-[2-(4-Fluor-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 31: 8-{2-[2-(3,5-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 32: 8-{2-[2-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 33: 8-{2-[2-(3,4,5-Trifluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz;

Beispiel 34: 8-{2-[2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-Säureadditionssalz.

10 II. Formulierungsbeispiele

A) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 1 zusammengefasst:

15 100 ml Arzneimittelformulierung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1'</u> -CH ₃ SO ₃ H) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	90	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,7	10	10	3
11	0,5	15	10	2

20 B) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 3 zusammengefasst:

100 ml Arzneimittelformulierung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1'</u> -HCl) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	90	10	10	3
9	23	10	10	3
10	2,7	10	10	3
11	0,5	15	10	2

- 5 C) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 7 zusammengefasst:

100 ml Arzneimittelformulierung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

10

Beispiel	<u>1</u> (<u>1'</u> -HCl) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3

9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

D) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 9 zusammengefasst:

- 5 100 ml Arzneimittelformulierung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1'</u> -HCl) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

- 10 E) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 14 zusammengefasst:

100 ml Arzneimittelformulierung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1'</u> -HCl) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	10	10	-	3

2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

F) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 17 zusammengefasst:

- 5 100 ml Arzneimittelformulierung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1</u> '-CF ₃ COOH) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	10	10	-	3
2	1,0	15	-	5
3	100	-	-	5
4	10	-	5	3
5	1,0	-	10	3
6	0,5	5	7	2
7	1000	5	15	4
8	100	5	12	3
9	10	5	10	4
10	2,5	10	10	3
11	0,5	15	10	2

- 10 G) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 3 zusammengefasst:

100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1</u> '-HCl) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatrium- edetat- Dihydrat (mg)	Zitronen- säure (mg)	Auf 100 ml mit Ethanol/Wasser Mischung (% m/m)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

- 5 H) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 1 zusammengefasst:

100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1</u> '-CH ₃ SO ₃ H) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatrium- edetat- Dihydrat (mg)	Zitronen- säure (mg)	Auf 100 ml mit Ethanol/Wasser Mischung (% m/m)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30

5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

I) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 17 zusammengefasst:

5 100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten:

Beispiel	<u>1</u> (<u>1</u> '-CF ₃ COOH) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatrium- edetat- Dihydrat (mg)	Zitronen- säure (mg)	Auf 100 ml mit Ethanol/Wasser Mischung (% m/m)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

J) In der nachstehenden Tabelle sind erfindungsgemäße Formulierungsbeispiele des R-Enantiomers der Verbindung Beispiel 13 zusammengefasst:

100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten:

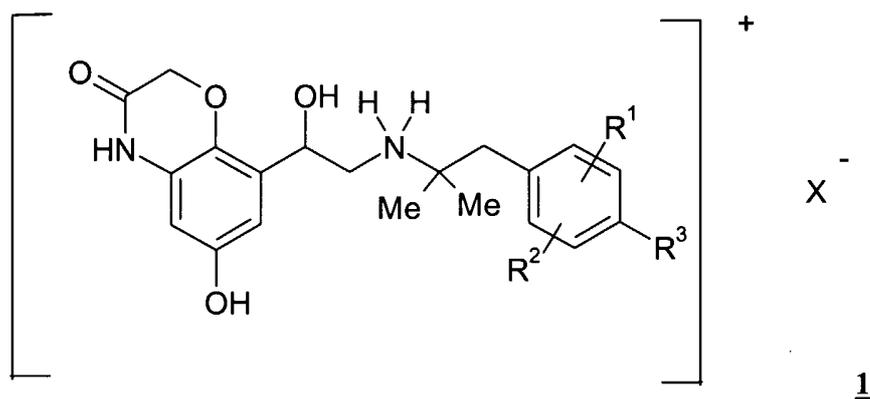
5

Beispiel	<u>1</u> (<u>1'</u> -HCl) (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatrium- edetat- Dihydrat (mg)	Zitronen- säure (mg)	Auf 100 ml mit Ethanol/Wasser Mischung (% m/m)
1	10	10	10	3	20/80
2	10	10	10	3	50/50
3	1,0	5	-	3	70/30
4	100	-	10	5	70/30
5	10	-	20	2	70/30
6	1,0	-	10	3	90/10
7	0,5	-	10	2	90/10
8	1000	-	-	4	90/10
9	100	-	-	3	90/10
10	10	-	-	4	95/5
11	2,5	-	-	3	95/5
12	0,5	5	-	3	95/5
13	10	-	5	3	100/0
14	10	5	-	3	100/0

Patentansprüche

- 1) Arzneimittelformulierung, enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1

5



worin

- R¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen;
 R² Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder Halogen;
 10 R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, OH,
 -O-C₁-C₄-Alkylen-COOH oder -O-C₁-C₄-Alkylen-COO-C₁-C₄-alkyl,
 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein einfach negativ geladenes
 Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid,
 Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Benzoat, Citrat,
 15 Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-
 Toluolsulfonat;

bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der Enantiomere, Racemate oder Solvate,

- wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure, gegebenenfalls weitere
 20 pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner sowie als
 Lösungsmittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol.

- 2) Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass sie eine oder mehrere Verbindungen der Formel 1 enthält, worin

- 25 R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor oder Chlor;
 R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor oder Chlor;
 R³ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, OH, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor,
 Brom, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOMethyl oder -O-CH₂-COOethyl,

-O-CH₂-CH₂COOH, -O-CH₂-CH₂COOMethyl oder -O-CH₂-CH₂COOethyl,
 -O-CH₂-CH₂-CH₂COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂COOMethyl oder
 -O-CH₂-CH₂-CH₂COOethyl;

5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein einfach negativ geladenes
 Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid,
 Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Benzoat, Citrat,
 Salicylat, Trifluoracetat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-
 Toluolsulfonat,
 bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der
 10 Enantiomere, Racemate oder Solvate.

3) Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass sie eine
 oder mehrere Verbindungen der Formel 1 enthält, worin
 R¹ Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff;
 15 R² Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff;
 R³ Methyl, OH, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom, -O-CH₂-COOH oder
 -O-CH₂-COOethyl;
 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Sulfat,
 20 Methansulfonat, Maleat, Acetat, Benzoat, Citrat, Salicylat, Trifluoracetat,
 Fumarat, Tartrat und Succinat;
 bedeuten, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der
 Enantiomere, Racemate oder Solvate.

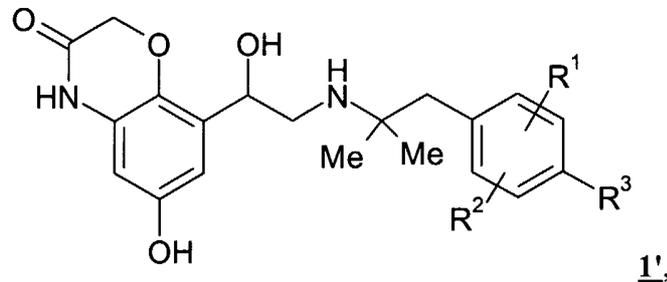
25 4) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin die
 pharmakologisch verträgliche Säure ausgewählt ist aus den anorganischen Säuren
 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder
 aus den organischen Säuren Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure,
 Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure.

30 5) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch
 einen pH von 2,5 bis 6,5.

6) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
 35 gekennzeichnet, dass sie als Hilfsstoff Benzalkoniumchlorid enthalten.

- 7) Arzneimittelformulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet dass der Gehalt an Benzalkoniumchlorid 1 bis 50 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 5 8) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet dass der Gehalt an 1' etwa 0,1 bis 1600 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 9) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weiteren Bestandteil einen Komplexbidner enthalten.
- 10 10) Arzneimittelformulierung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet dass der Gehalt an Komplexbidner 1 bis 50 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 11) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch
15 gekennzeichnet dass sie als Lösungsmittel reines Wasser enthalten.
- 12) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet dass sie als Lösungsmittel reines Ethanol enthalten.
- 20 13) Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet dass sie als Lösungsmittel eine Gemisch aus Wasser und Ethanol enthalten.
- 25 14) Arzneimittelformulierung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet dass sie als Lösungsmittel eine Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält, in dem der prozentuale Massenanteil von Ethanol im Bereich zwischen 5 und 99 % Ethanol liegt.

15) Arzneimittelformulierung enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine freie Base der Formel 1'



worin die Reste R¹, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 3 genannten Bedeutungen
 5 haben können, gegebenenfalls in Form Ihrer Tautomere, Enantiomere, Mischungen der Enantiomere, Racemate oder Solvate,
 wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure, gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner sowie als Lösungsmittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol.

10

16) Verwendung einer Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

17) Inhalationskit bestehend aus einer Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelformulierung geeigneten Inhalator.

15

18) Inhalationskit nach Anspruch 17, wobei der Inhalator der Respimat[®] ist.