

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 833**

51 Int. Cl.:
C07D 277/68 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05821742 .3**
96 Fecha de presentación: **28.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1819686**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **DERIVADOS DEL 5-HIDROXI-BENZOTIAZOL QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL ADRENORECEPTOR BETA-2.**

30 Prioridad:
29.11.2004 GB 0426164

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
FAIRHURST, Robin, Alec

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 370 833 T3

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

DESCRIPCIÓN

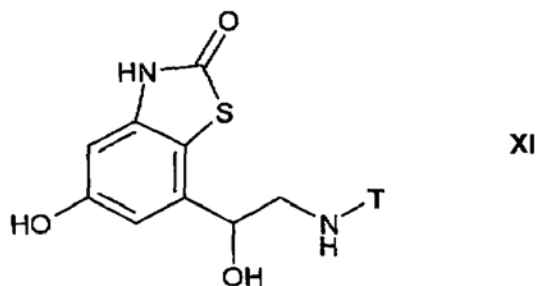
Derivados del 5-hidroxi-benzotiazol que tienen actividad agonista del adrenoreceptor beta-2

Esta invención se relaciona con los compuestos orgánicos, su preparación y uso como productos farmacéuticos.

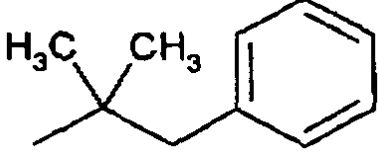
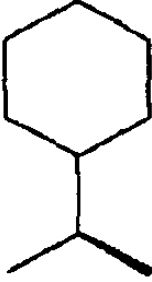
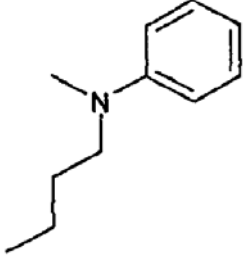
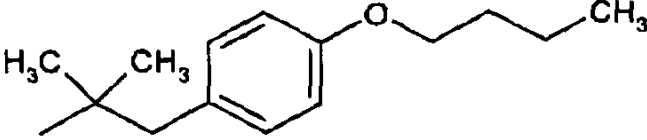
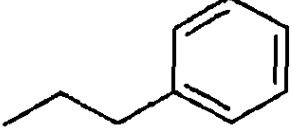
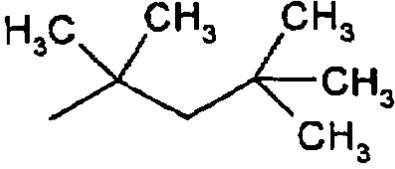
5 WO 99/09018 revela los derivados de la benzotiazolona que tienen actividades agonistas selectivas del receptor beta-2.

WO 2004/016601 revela los derivados del benzotiazol que tienen actividad agonista del adrenoreceptor beta-2.

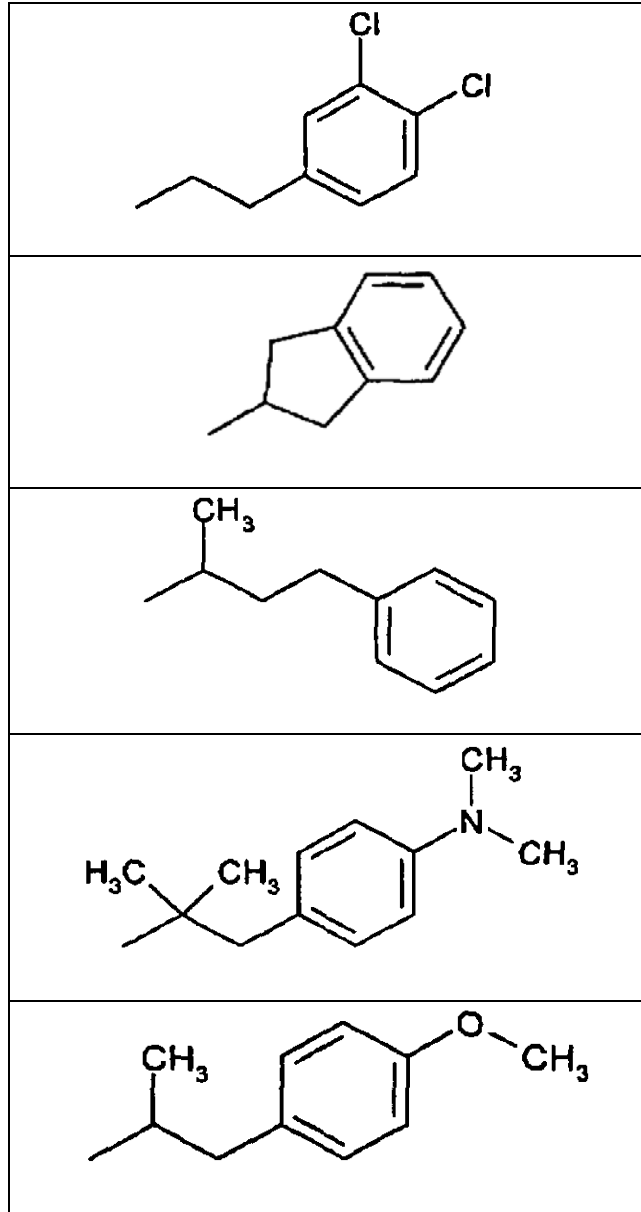
La invención proporciona en un aspecto un compuesto de fórmula XI



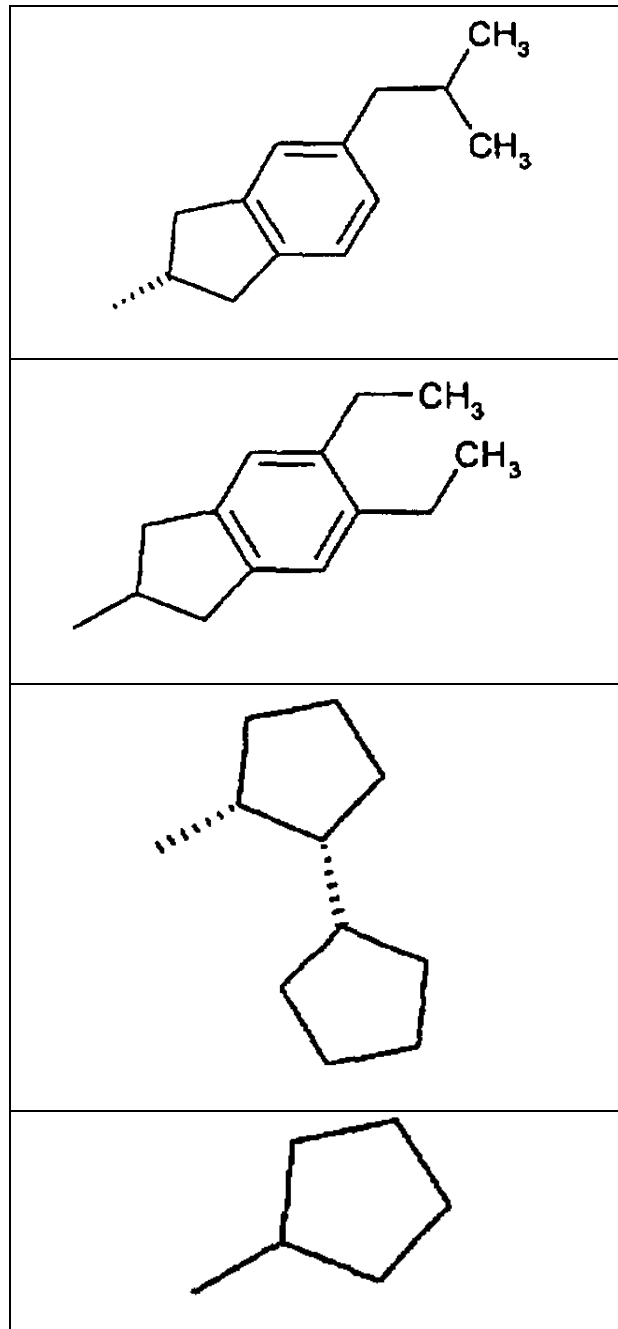
en su forma libre o de sal o de solvato, en donde T es como se muestra en la siguiente tabla

T
 <p>Chemical structure of 1-phenyl-2,2-dimethylpropane (tert-butylbenzene). It consists of a benzene ring attached to a central carbon atom, which is also bonded to two methyl groups (labeled H₃C and CH₃) and a hydrogen atom.</p>
 <p>Chemical structure of 1-isopropylcyclohexane. It consists of a cyclohexane ring attached to an isopropyl group.</p>
 <p>Chemical structure of N-ethyl-N-phenylpropan-1-amine. It consists of a benzene ring attached to a nitrogen atom, which is also bonded to an ethyl group and a propyl group.</p>
 <p>Chemical structure of 1-(4-(tert-butyl)phenoxy)propane. It consists of a benzene ring with a tert-butyl group (labeled H₃C and CH₃) at the para position and a propoxy group (O-CH₂-CH₂-CH₃) at the other para position.</p>
 <p>Chemical structure of propylbenzene. It consists of a benzene ring attached to a propyl group.</p>
 <p>Chemical structure of 2,2,4-trimethylpentane. It consists of a five-carbon chain with two methyl groups (labeled H₃C and CH₃) on the second carbon and two methyl groups (labeled CH₃ and CH₃) on the fourth carbon.</p>

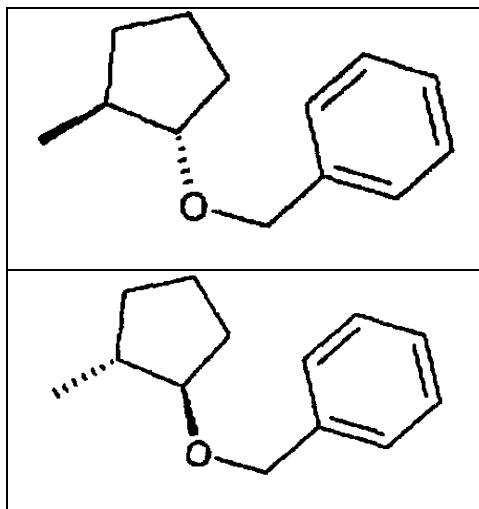
(continuación)



(continuación)



(continuación)



Los términos utilizados en esta especificación tienen los siguientes significados:

- 5 "Opcionalmente sustituido en una, dos o tres posiciones" como se utiliza en este documento significa que el grupo al que se refiere puede ser sustituido en una, dos o tres posiciones por una o cualquier combinación de los radicales que figuran a continuación.
- 10 "Halo" o "halógeno" como se utiliza en este documento indica un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, el cual puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente halo o halógeno es cloro.
- "Alquilo C₁-C₁₀" como se utiliza en este documento indica un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.
- "Alcoxi C₁-C₁₀" como se utiliza en este documento indica un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.
- 15 "Cicloalquilo C₃-C₁₀" como se utiliza en este documento indica un cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. Preferiblemente el cicloalquilo C₃-C₁₀ es un cicloalquilo C_{3,6}, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.
- 20 "Halo-alquilo C₁-C₁₀" como se utiliza en este documento indica un alquilo C₁-C₁₀ como se ha definido anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno. Preferiblemente un halo-alquilo C₁-C₁₀ es el fluoro-alquilo C₁-C₄.
- 25 "Ariilo C₆-C₁₀" como se utiliza en este documento indica un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene de 6 a 10 átomos de carbono y el cual puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico tal como fenilo o un grupo bicíclico tal como naftilo. Preferiblemente un ariilo C₆-C₁₀ es el ariilo C₆-C₈, especialmente fenilo. "grupo carbocíclico C₃-C₁₅" como se utiliza en este documento indica un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico, ya sea aromático o no-aromático, tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o fenilo, o un grupo bicíclico tal como biciclooctilo, biciclónonilo, biciclodecilo, indanilo o indenilo.
- 30 "anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene al menos un anillo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre" como se utiliza en este documento puede ser, por ejemplo, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, tiadiazol, isotiazol, tiofeno, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol. Los anillos heterocíclicos de 5- o 6- miembros preferidos incluyen anillos insaturados tales como piridina, furano y tiofeno.
- 35 "Solvato" como se utiliza en este documento indica un complejo molecular que comprende un compuesto de la presente invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando el solvente es agua.

A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto exija otra cosa, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

- 5 Los compuestos representados por la fórmula XI, son capaces de formar las sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I, incluyen aquellos de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxil alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético, ácido *para*-bifenil benzoico o ácido trifenilacético, ácidos hidroxil aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno- ácido 2-carboxílico o 3-hidroxinaftaleno-ácido 2-carboxílico, ácidos cinámicos tales como ácido 3-(2-naftalenil)propenoico, ácido *para*-metoxi cinámico o ácido *para*-metil cinámico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula XI, mediante conocidos procedimientos que forman sales.

Los compuestos representados por la fórmula XI, pueden existir en formas de solvato o no solvato. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y solvatos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido de forma isotópica, por ejemplo D₂O, d₆-acetona o d₆-DMSO.

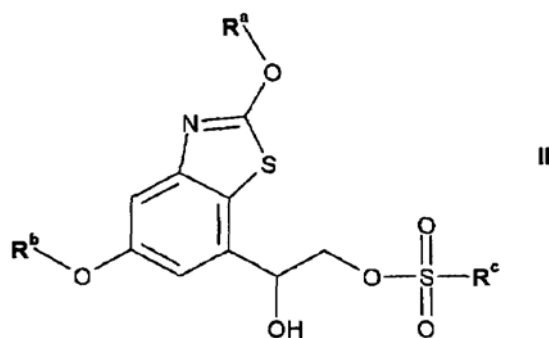
Los compuestos representados por la fórmula XI, incluyen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto existen en formas isoméricas individuales ópticamente activas o como mezclas de estas, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca isómeros R y S individuales ópticamente activos así como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoméricas, de estos. Estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccional o cromatografía de columna.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la invención son aquellos descritos a continuación en los Ejemplos.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula XI, en su forma libre o de sal o de solvato. Se pueden preparar mediante un proceso que comprende:

- 30 (i)

(A) la reacción de un compuesto de fórmula II

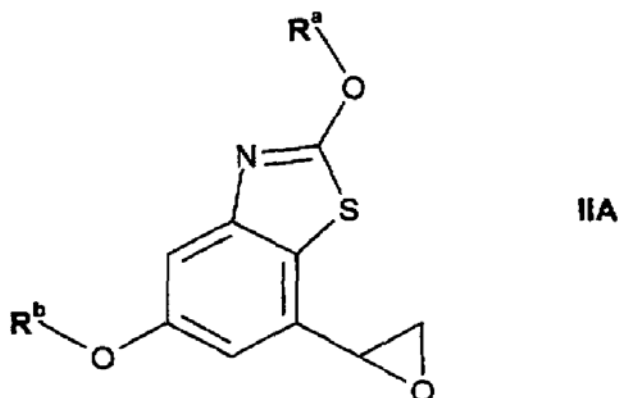


donde R^a y R^b son grupos protectores y R^c es un alquilo C₁-C₄ o arilo C₆-C₁₀, con un compuesto de fórmula III



- 35 donde T es como se ha definido anteriormente; o

(B) la reacción de un compuesto de fórmula IIA



donde R^a y R^b son grupos protectores, con un compuesto de fórmula III, donde T es como se ha definido anteriormente;

(ii) la eliminación de los grupos protectores; y

5 (iii) la recuperación del compuesto resultante de la fórmula I, en su forma libre o de sal o de solvato.

La variante A del proceso, se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la reacción de ésteres de ácido sulfónico con aminas o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. R^c es preferiblemente un alquilo C_1-C_4 , pero especialmente metilo. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico tal como tolueno. La temperatura de reacción es convenientemente de $0^\circ C$ a $200^\circ C$,
10 preferiblemente de $70^\circ C$ a $100^\circ C$, especialmente de $80^\circ C$ a $90^\circ C$. La temperatura se puede lograr mediante el calentamiento convencional o por irradiación de microondas.

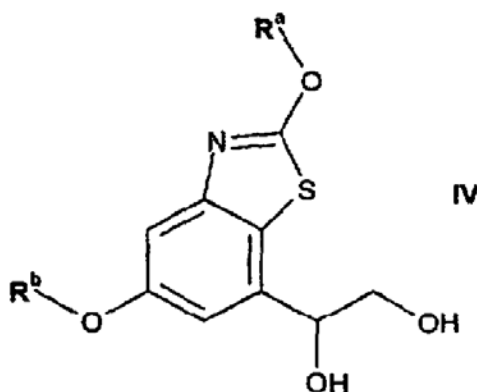
La variante B del proceso, se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la reacción de epóxidos con aminas o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico tal como tolueno. La temperatura de reacción es convenientemente de $0^\circ C$ a $200^\circ C$,
15 preferiblemente de $70^\circ C$ a $100^\circ C$, especialmente de $80^\circ C$ a $90^\circ C$. La temperatura se puede lograr mediante el calentamiento convencional o por irradiación de microondas.

Los grupos protectores, R^a y R^b , se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999, cuya referencia también describe los procedimientos apropiados para la sustitución de
20 los grupos protectores por hidrógeno. R^a es preferiblemente un alquilo C_1-C_4 , especialmente isopropilo. R^b es preferiblemente un alquilo C_1-C_4 , especialmente ter-butilo.

El grupo protector se puede introducir y quitar utilizando cualquier procedimiento convencional. Por ejemplo, cuando un grupo hidroxí se protege por un grupo bencilo, este último puede ser eliminado por hidrogenación catalítica en la presencia de paladio sobre carbón vegetal, utilizando procedimientos convencionales, tales como aquellos utilizados
25 a continuación en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula XI en su forma libre se pueden convertir en forma de sal, y vice versa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula XI se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción y purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden
30 obtener de una manera convencional, por ejemplo por cristalización fraccional o síntesis asimétrica a partir de correspondientemente sustituido asimétricamente, por ejemplo materiales iniciales, ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula II son novedosos y se pueden preparar, mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV

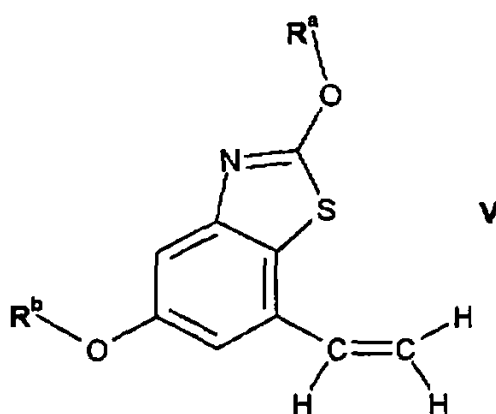


5 donde R^a y R^b son grupos protectores, con un sulfonilcloruro, por ejemplo metano sulfonil cloruro utilizando procedimientos conocidos para las reacciones de mono-sulfonilación selectiva como se describe en Zhou et al J. Organic Letters (2002), 4(1), páginas 43-46 o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. La reacción con (R)-1-(5-*ter*-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-etano-1,2-diol proporciona el enantiómero-R, mientras que la reacción con (S)-1-(5-*ter*-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-etano-1,2-diol proporciona el enantiómero-S. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico tal como piridina. La temperatura de reacción convenientemente es de -20°C a 30°C , pero preferiblemente a aproximadamente 0°C .

10 Los compuestos de fórmula IIA son novedosos y se pueden preparar utilizando métodos conocidos para preparar compuestos heterocíclicos oxiranil-sustituídos, por ejemplo como se describe en solicitud de la patente internacional WO 04/016601. Por ejemplo, los compuestos de fórmula IIA, se pueden preparar mediante el calentamiento de los compuestos de fórmula II, por ejemplo entre temperatura ambiente y 150°C , pero preferiblemente entre 50 y 100°C , en la presencia de una base en solvente tal como tolueno, tetrahidrofurano o dicloroetano. Los compuestos de fórmula IIA, también se pueden formar como intermedios durante la reacción mencionada anteriormente de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III, para formar los compuestos de fórmula XI.

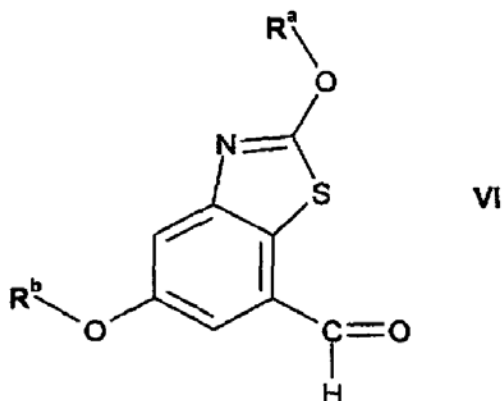
15 Los compuestos de fórmula III se conocen o se pueden preparar utilizando procedimientos que se conocen o son análogos a aquellos descritos a continuación en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula V



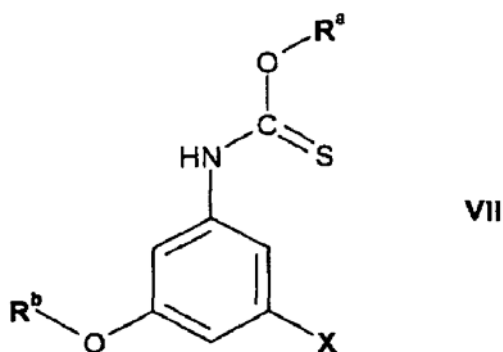
20 donde R^a y R^b son grupos protectores, con un agente dihidroxilante tal como tetróxido de osmio, ya sea en la presencia o ausencia de un catalizador, por ejemplo $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (1,4-bis(dihidroquinidinil)ftalazina) y re-oxidante, por ejemplo $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, o con reactivos dihidroxilantes premezclados tales como AD-mix- α o AD-mix- β utilizando procedimientos conocidos para alcanos dihidroxilantes asimétricamente o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo *ter*-butanol/agua, con tetróxido de osmio, preferiblemente en la presencia de un catalizador tal como $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ y con $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ como el re-oxidante. La temperatura de reacción es convenientemente de -10°C a 10°C , pero preferiblemente a aproximadamente 0°C .

Los compuestos de fórmula V, se pueden preparar por olefinación de un compuesto de fórmula VI



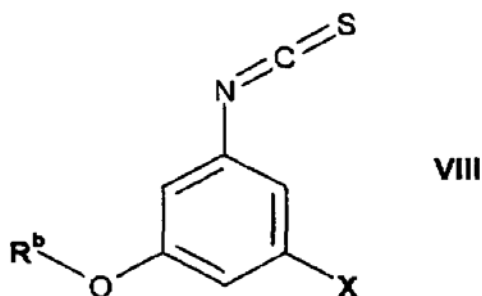
- 5 donde R^a y R^b son un grupo protector, utilizando procedimientos conocidos para la reacción de aldehídos para formar alquenos, por ejemplo la reacción de Wittig, o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo THF o DCM. La temperatura de reacción es convenientemente de 10°C a 40°C, pero preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar, mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII



- 10 donde R^a y R^b son grupos protectores y X es halo, preferiblemente flúor, con una base fuerte, por ejemplo ter-butil litio, y el anión intermedio se apaga mediante la adición de un electrófilo, por ejemplo dimetilformamida, utilizando el procedimiento descrito por Stanetty et al J. Org. Chem. 1996, 61, 5130-5133, o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo THF. La temperatura de reacción convenientemente es sobre un rango de -90°C a 20°C, pero preferiblemente entre aproximadamente -78°C a aproximadamente -10°C.

- 15 Los compuestos de fórmula VII, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII

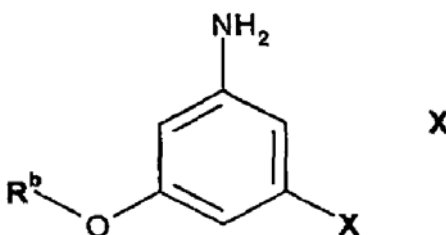


donde R^b es un grupo protector y X es halo, con un compuesto de fórmula IX

HO- R^a IX

5 donde R^a es un grupo protector, utilizando procedimientos conocidos para la reacción de isotiocianatos con alcoholes para formar tiocarbamatos o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. R¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₄, especialmente isopropilo. La reacción convenientemente se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina. La temperatura de reacción es convenientemente de 0°C a 120°C, pero preferiblemente a aproximadamente 60°C.

Los compuestos de fórmula VIII, se pueden preparar mediante procedimientos conocidos para la conversión de anilinas a isotiocianatos, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto de fórmula X



10 donde R^b es un grupo protector y X es halo, con tiofosgeno (tiocarbonil dicloruro) utilizando procedimientos conocidos para convertir aminas a isotiocianatos o análogamente como se describe a continuación en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico tal como cloroformo, preferiblemente en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio. La temperatura de reacción es convenientemente de -20°C a 20°C, pero preferiblemente a aproximadamente 0°C.

15 Los compuestos de las fórmulas IX se conocen o se pueden preparar utilizando procedimientos que se conocen o son análogos a aquellos descritos a continuación en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula XI en forma libre, de sal o de solvato son útiles como productos farmacéuticos. Por consiguiente la invención también proporciona un compuesto de fórmula XI en su forma libre, de sal o de solvato para su uso como un producto farmacéutico. Los compuestos de fórmula XI en su forma libre, de sal o de solvato, a partir de ahora denominados alternativamente como "agentes de la invención", tienen buena actividad agonista del adrenoceptor β_2 . La actividad agonista de β_2 , inicio de acción y duración de acción de los agentes de la invención se pueden probar utilizando el ensayo in vitro de tira traqueal de conejillo de Indias de acuerdo con el procedimiento de R.A. Coleman and A.T. Nials, J. Pharmacol. Methods 1989, 21, 71. La potencia de enlace y la selectividad para el adrenoceptor β_2 en relación con el adrenoceptor β_1 se puede medir mediante un ensayo de enlace de filtración clásico de acuerdo con el procedimiento de Current Protocols in Pharmacology (S. J. Enna (editor-in-chief) et al, John Wiley & Son, Inc, 1998), o mediante la determinación de cAMP en células que expresan el adrenoceptor β_2 -o β_1 -, de acuerdo con el procedimiento de B. January et al, Brit. J. Pharmacol. 1998, 123, 701.

Los agentes de la invención suelen tener un rápido inicio de acción y tener una acción estimulante prolongada en el adrenoceptor β_2 , los compuestos de los Ejemplos mencionados a continuación que tienen valores de K₁ (β_2) del orden de 0.1 a 1000 nM, que tienen duraciones de acción del orden de 1 a más de 12 horas. Muchos de los compuestos tienen selectividad de enlace para el adrenoceptor β_2 en relación con el adrenoceptor β_1 de 1.5 a 500. Los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 9, 14 y 17 tienen potencias de enlace β_2 , determinadas mediante un ensayo de enlace de filtración clásico, representadas por valores K_i de 0.061, 0.027, 0.016, 0.056 y 0.002 mM respectivamente.

35 Los compuestos de los Ejemplos 1 y 10 tienen T(50%) tiempos (en minutos) de > 672 a concentración 100 nM, y 595 a concentración 10 nM respectivamente en el ensayo de tira traqueal de conejillo de indias, donde T(50%) es el tiempo para la inhibición de la contracción para decaer al 50% de este valor máximo.

Teniendo en cuenta su actividad agonista β_2 , los agentes de la invención son apropiados para su uso en el tratamiento de cualquier condición que se previene o alivia por la activación del adrenoceptor β_2 . En vista de su actividad agonista β_2 selectiva de larga duración, Los agentes de la invención son útiles en la relajación del músculo liso bronquial y el alivio de la bronco constricción. El alivio de la bronco constricción se puede medir en modelos tales como los modelos de pletismografía in vivo de Chong et al, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163, Hammelmann et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766 y modelos análogos.

45 Los agentes de la invención, por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias. En vista de su larga duración de acción, es posible administrar los agentes de la

invencción una vez al día en el tratamiento de dichas enfermedades. En otro aspecto, los agentes de la invencción comúnmente muestran características que indican una baja incidencia de efectos secundarios comúnmente encontrados con los agonistas β_2 tales como taquicardia, temblor e inquietud, tales agentes por consiguiente son apropiados para su uso en un tratamiento según la demanda (rescate) así como tratamiento profiláctico de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias.

El tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la invencción puede ser un tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas para las cuales la presente invencción es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo ambas asma intrínseca (no-alérgica) y asma extrínseca (alérgica). El tratamiento del asma también se debe entender que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que muestran síntomas de sibilancia y diagnosticada o diagnosticable como "niños con sibilancia", una categoría de paciente establecido de preocupación médica importante y ahora identificados a menudo como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia esta condición asmática particular se conoce como "síndrome de niño con sibilancia").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por la reducción de la frecuencia o severidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático agudo o bronco constrictor, la mejora en la función pulmonar o mejora en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar por la reducción de la necesidad de otra, terapia sintomática, i.e. terapia para o propuesta para restringir o abortar el ataque sintomático cuando este ocurre, por ejemplo anti-inflamatorios (por ejemplo corticosteroides) o broncodilatadores. El beneficio profiláctico en el asma en particular puede ser aparente en sujetos propensos a "morning dipping". "Morning dipping" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizados por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, i.e. en un momento normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

Otras enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas y condiciones para las cuales la presente invencción es aplicable incluyen síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulta (ARDS), enfermedad de las vías respiratorias o pulmonares (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con esta, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia a otra terapia de fármacos, en particular otra terapia de fármaco inhalado. La invencción también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, seudomembranosa, crónica o ftinoide. Otras enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas para las cuales la presente invencción es aplicable incluyen pneumoconiosis (una enfermedad de los pulmones, inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Teniendo en cuenta su actividad agonista β_2 , los agentes de la invencción también son útiles en el tratamiento de una condición que requiere la relajación del músculo liso del útero o del sistema vascular. Por lo tanto, son útiles para la prevención o alivio de dolores de trabajo prematuro en el embarazo. También son útiles en el tratamiento de urticaria crónica y aguda, psoriasis, conjuntivitis alérgica, actinitis, fiebre del heno, y mastocitosis.

Los agentes de la invencción también son útiles como agentes co-terapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadores, antihistamínicos o anti-tusivos, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tal como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación necesaria o los potenciales efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invencción se puede mezclar con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes de, de forma simultánea con o después de la otra sustancia farmacéutica. Por consiguiente, la invencción incluye una combinación de un agente de la invencción como se describe anteriormente con una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o anti-tusiva, dicho agente de la invencción y dicha sustancia farmacéutica están en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los apropiados fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o mometasona furoata, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no-esteroidal, tales como aquellos descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO04/18429, WO04/19935 y WO04/26248; antagonistas de LTB4 tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquellos descritos en US 5451700; antagonistas de LTD4 incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy- 48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® Glaxo- SmithKline), Roflumilast (Byk

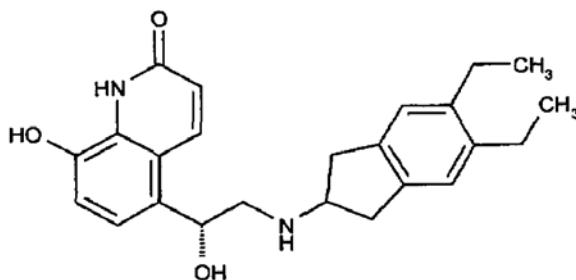
Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos revelados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A2A tales como aquellos descritos en EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO99/67264, WO99/67265, WO99/67266, WO00/23457, WO00/77018, WO00/78774, WO01/23399, WO01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, y WO 03/086408; y A2B antagonistas tal como aquellos descritos en WO 02/42298.

Los fármacos broncodilatadores apropiados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos descritos en EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Los apropiados fármacos broncodilatadores de acción dual incluyen doble agonista adrenoreceptor beta-2/antagonistas muscarínicos tales como aquellos revelados en US 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias farmacéuticas antihistamínicas apropiadas incluyen cetirizina clorhidrato, acetaminofen, clemastina fumarato, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y fexofenadina clorhidrato, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina así como aquellos revelados en JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para su uso en combinación con otros agonistas del adrenoreceptor beta-2, por ejemplo como un medicamento de rescate. Los agonistas del adrenoreceptor beta-2 apropiados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, carmoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y los compuestos (en su forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de WO 0075114, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de esta, especialmente un compuesto de fórmula



y las sales farmacéuticamente aceptables de este, así como los compuestos (en su forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de WO 04/16601, y también los compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 01/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO03/72539, WO03/91204, WO03/99764, WO04/16578, WO04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, EP1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103 y WO 05/044787.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como antagonistas SC-351125, SCH-55700 y SCH-D de Schering-Plough, antagonistas de Takeda tales como N-[[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenilo]-metilo]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amonio cloruro (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

5 Las combinaciones de los agentes de la invención y los esteroides, inhibidores de PDE4, agonistas de A2A, A2B agonistas o antagonistas de LTD4 se pueden utilizar, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Las combinaciones de los agentes de la invención y los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas de A2A, agonistas de A2B, agonistas del receptor de la dopamina o antagonistas de LTB4 se pueden utilizar, por ejemplo, en el tratamiento del asma o, particularmente, COPD.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona los compuestos de fórmula XI para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que comprende la administración a un sujeto, particularmente un sujeto humano, con necesidad de un compuesto de fórmula XI, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se describe anteriormente. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula XI, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se describe anteriormente para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria.

15 Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada, por ejemplo vía oral, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula; vía parenteral, por ejemplo vía intravenosa; vía tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de psoriasis; vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de fiebre del heno; o, preferiblemente, por inhalación, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias.

20 En otro aspecto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula XI, en su forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para este. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el oficio galénico. De esta manera las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica puede tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de entrega transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones de inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

25 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoroalcano (HFA) tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en el oficio tales como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más agentes tensoactivos tales como ácido oleico o sorbitán trioleato, y/o uno o más agentes espesantes tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula XI que tiene un diámetro de partícula hasta 10 micrones, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la deseada distribución de tamaño de partícula y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, tal como estearato de magnesio, por ejemplo 0.01 a 1.5%. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula XI ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente tal como etanol o propileno glicol y un estabilizador, el cual puede ser un agente tensoactivo.

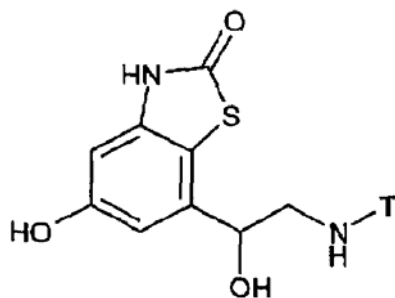
40 La invención también incluye (A) un compuesto de fórmula XI como se describe anteriormente en su forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende dicho compuesto en forma inhalable junto con un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene dicho compuesto en forma inhalable.

Las dosificaciones empleadas en la práctica de la invención por supuesto variarán en función, por ejemplo, de la condición particular que será tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosis diarias apropiadas para la administración por inhalación son del orden de 1 a 5000 mg.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos.

45 **Ejemplos**

Los compuestos de fórmula XI

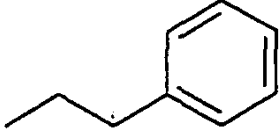
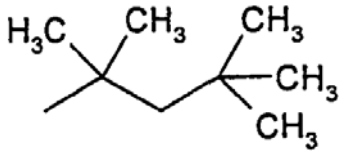
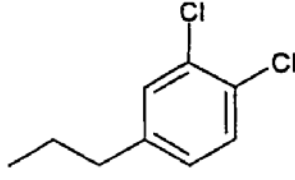
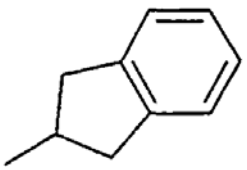
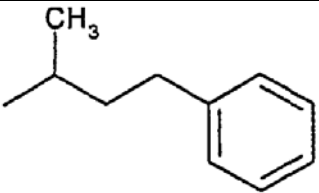
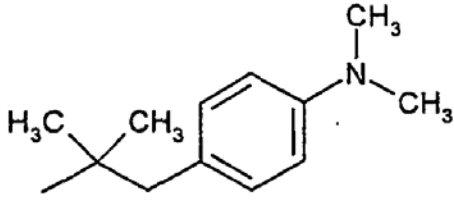


XI

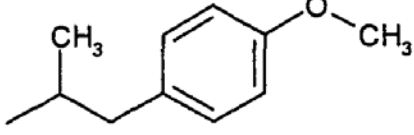
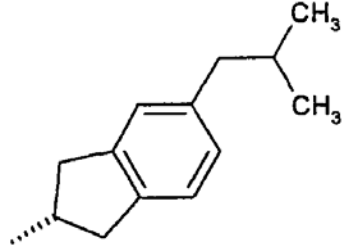
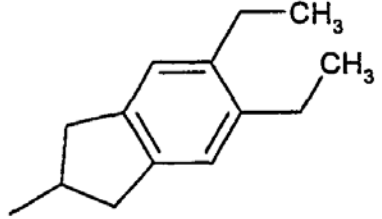
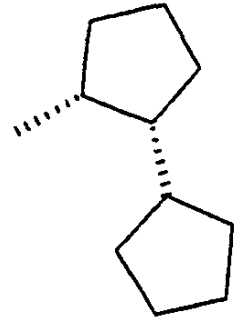
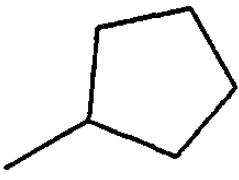
5 en donde T es como se muestra en la siguiente tabla, el método de preparación se describe a continuación. Todos los compuestos son sales o en la forma libre. Los espectros ^1H NMR se registran a 400 MHz en CDCl_3 a menos que se indique de otra manera. Los espectros de masa se obtienen en condiciones de ionización electrospray con elución de gradiente LC de 5% a 95% de acetonitrilo-agua en la presencia de 0.1% de ácido fórmico.

Ej.	T	MS [MH] ⁺
1		359.26
2		337.21
3		374.27
4		431.15

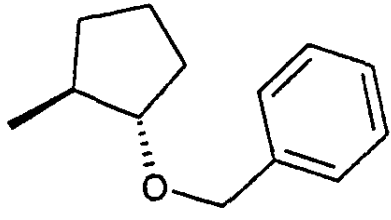
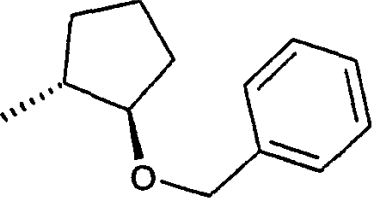
(continuación)

Ej.	T	MS [MH] ⁺
5		331.04
6		339.09
7		398.96
8		343.03
9		359.05
10		402.15

(continuación)

Ej.	T	MS [MH] ⁺
11	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylmethane. It consists of a benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the para position and a 1-(propan-2-yl)ethyl group at the other para position.</p>	375.05
12	 <p>Chemical structure of 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propan-2-ylmethane. It features a 2,3-dihydro-1H-indene ring system with a 1-(propan-2-yl)ethyl group attached to the 5-position.</p>	399.09
13	 <p>Chemical structure of 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)ethane. It features a 2,3-dihydro-1H-indene ring system with an ethyl group attached to the 5-position.</p>	399.13
14	 <p>Chemical structure of 1,1'-bicyclopentane. It consists of two cyclopentane rings connected by a single bond between their respective 1-positions. Both connections are shown with dashed lines, indicating a specific stereochemistry.</p>	363.08
15	 <p>Chemical structure of 1-methylcyclopentane. It consists of a cyclopentane ring with a methyl group attached to one of the carbons.</p>	295.04

(continuación)

Ej.	T	MS [MH] ⁺
16		401.09
17		401.05

Preparación de los intermedios

- 5 Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: DCM es diclorometano, DMF es dimetilformamida, y DMSO es dimetilsulfóxido, THF es tetrahidrofurano.

1-Bromo-3-*ter*-butoxi-5-fluorobenceno

- 10 *ter*-Butanol (28.2g) se disuelve en dimetil acetamida (200 ml). NaH (15.6 g, 60% dispersión en aceite) se adiciona durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 horas. 3,5-difluorobromobenceno (50 g) se adiciona gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se demuestra completa por HPLC. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua (10 ml), se lava con agua (1x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina con vacío para proporcionar el compuesto de título. ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.00 (ddd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.68 (ddd, 1H), 1.4 (s, 9H).

3-*ter*-Butoxi-5-fluoro-fenilamina

- 15 1-Bromo-3-*ter*-butoxi-5-fluorobenceno (56.1 g), benzofenona (50.9 g), NaOMe (50.5 g) y 2,2'-Bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenil (17.5 g) se disuelven en tolueno (500 ml). La mezcla de reacción se enjuaga con argón, se adiciona Pd₂(dba)₃ (5.4 g) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 40 horas. La mezcla de reacción se apaga con agua. Los orgánicos se separan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se elimina con vacío. El intermedio se disuelve en MeOH (1L). Se adicionan NaOAc (46.1 g), hidroxilamina clorhidrato (29.1 g) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2.5 horas. La mezcla de reacción se apaga con NaOH 0.1M, se extrae en DCM (2x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina con vacío, para proporcionar el compuesto de título. ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 6.20 (m, 3H), 3.75 (br s, 2H), 1.4 (s, 9H).

1-*ter*-Butoxi-3-fluoro-5-isotiocianatobenceno

- 25 Tiofosgeno (33.6 g) en CHCl₃ (250 ml) y K₂CO₃ (64.7 g) en H₂O (450 ml) se adicionan, por separado y de forma simultánea, gota a gota a una solución de 3-*ter*-Butoxi-5-fluoro-fenilamina (42.9 g) en CHCl₃ (350 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante la noche. Los orgánicos se separan y se lavan con agua (3x), salmuera (1x), se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se elimina con vacío. El compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna instantánea (sílica, eluente diclorometano/iso-hexano 1:3). ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 6.70 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ácido (3-*ter*-Butoxi-5-fluoro-fenilo)-tiocarbámico O-isopropilo éster

1-*ter*-Butoxi-3-fluoro-5-isotiocianato-benceno (24.0 g) y trietilamina (10.9 g) se disuelven en iso-propanol (150 ml). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 18 horas y el solvente se elimina con vacío. El producto crudo se disuelve en hexano:dietil éter (19:1). El dietil éter se elimina con vacío y la solución se enfría a 0°C durante 3 horas.

La solución se filtra para proporcionar el compuesto de título. ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 8.10 (br s, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.45 (ddd, 1H) 5.60 (sept, 1H), 1.35 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-carbaldehido

5 Ácido (3-ter-Butoxi-5-fluoro-fenilo)-tiocarbámico O-isopropilo éster (2.2 g) se disuelve en tetrahidrofurano seco (20 ml). La mezcla de reacción se enfría a -78°C y se adiciona durante 20 minutos ter-butil litio (15.2 ml, de solución 1.5M). La mezcla de reacción luego se calienta a -10°C durante 75 minutos. La mezcla de reacción luego se vuelve a enfriar a -78°C , se adiciona N,N dimetilformamida (1.5 g) y la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente luego se agita a -10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se apaga con HCl(ac) (5 ml, de una solución 2 M), los orgánicos se separan entre acetato de etilo/agua y se eliminan con vacío. El compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna instantánea (silica, eluente acetato de etilo/iso-hexano 1:9). MS (ES+) m/e 294 (MH+) LCT50865

5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-7-vinilbenzotiazol

15 $\text{Ph}_3\text{PMe.Br}$ (5.0 g) se disuelve en tetrahidrofurano seco (100 ml) bajo argón. Se adiciona N-butil litio (8.8 ml, de solución 1.6 M) a temperatura ambiente durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agita por otros 30 minutos. Una solución de 5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-carbaldehido (1.25 g) en diclorometano (40 ml) se adiciona gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita durante 4.5 horas a temperatura ambiente. El solvente se elimina con vacío, se vuelve a disolver en acetato de etilo, se lava con agua (3x), salmuera (1x), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el solvente se elimina con vacío. El compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna instantánea (silica, eluente acetato de etilo/iso-hexano 1:9). MS (ES+) m/e 292 (MH+) LCT55980

20 (R)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-etano-1,2-diol

25 $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ (1.2 g), K_2CO_3 (0.5 g), (DHQD) $_2$ PHAL (19 mg) se disuelven en ter-butanol/agua (15 ml, 1:1 mix) bajo argón y se agitan durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona OsO_4 (3.1 mg) seguido por 5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-7-vinil-benzotiazol (0.35 g). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con sodio-meta-bisulfato (1 g) y se agitan durante 1.5 horas. Se adiciona acetato de etilo, los orgánicos se separan, se lavan con (2x) agua, (1x) salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y el solvente se elimina con vacío. El compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna instantánea (silica, eluente acetato de etilo/iso-hexano 2:5). MS (ES+) m/e 326 (MH+) LCT56091

Ácido metanosulfónico (R)-2-(5-ter-butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-hidroxi-etil éster

30 Se adiciona metano sulfonilcloruro (35 mg) a una solución de (R)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-etano-1,2-diol (100 mg) en piridina (2 ml) a 0°C . La mezcla de reacción luego se agita a 0°C durante 3.5 horas. El solvente se elimina con vacío. El residuo resultante se somete a partición entre HCl(ac) (2M) y éter. Los orgánicos se lavan con agua (1x), salmuera (1x), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y el solvente se elimina con vacío para proporcionar el compuesto de título. ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 7.20 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.30 (sept, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

35 (S)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-etano-1,2-diol

40 $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ (3.4 g), K_2CO_3 (1.4 g), (DHQ) $_2$ PHAL (53 mg) en ter-butanol/agua (40 ml, 1:1 mix) bajo argón se agitan durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y OSO_4 (8.6 mg) se adiciona seguido por 5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-7-vinil-benzotiazol (1.0 g). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con sodio-metabisulfato (1.2 g) y se agita durante 1.5 horas. Se adiciona acetato de etilo, los orgánicos se separan, se lavan con (2x) agua, (1x) salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y el solvente se elimina con vacío. El compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna instantánea (silica, eluente acetato de etilo/iso-hexano 1:3). MS (ES+) m/e 326.12 LCT60289

Ácido metanosulfónico (S)-2-(5-ter-butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-hidroxi-etil éster

45 Se adiciona metano sulfonilcloruro (112 mg) a (S)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-etano-1,2-diol (289 mg) en piridina (2 ml) a 0°C . La mezcla de reacción luego se agita a 0°C durante 3 horas. El solvente se elimina con vacío, El residuo resultante se somete a partición entre HCl(ac) (2M) y éter. Los orgánicos se lavan con agua (2x), salmuera (1x), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y el solvente se elimina con vacío para proporcionar el compuesto de título. ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 7.20 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.30 (sept, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

2-(4-Butoxi-fenilo)-1,1-dimetil-etilamina

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de la patente internacional WO 01/83462 MS (ES+) m/e 222.20 (MH+) 20% LCT59933

[4-(2-Amino-2-metilo-propil)-fenilo]-dimetil-amina

5 Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de la patente internacional WO 01/83462 MS (ES+) m/e 193 (MH+) 2% LCT59932

(S)-5-Isobutil-indan-2-ilamina

(a) (S)-5-Bromo-indan-2-ilamina:

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de la patente internacional WO96/23760.

10 (b) ácido (S)-(5-Isobutil-indan-2-il)-carbámico bencil éster:

15 (S)-5-Bromo-indan-2-ilamina (1.0 g) se suspende en diclorometano (10 ml), se enfría a 0°C y se adiciona gota a gota bencil cloroformato (0.74 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 0.5 hora. La solución se filtra para proporcionar el ácido (S)-(5-Bromo-indan-2-il)-carbámico bencil éster. PdCl₂(dppf)₂ (59 mg) se coloca en una matraz seco bajo argón y se adiciona isobutil zinc bromuro (50 ml, solución 0.5 M en THF). El ácido (5-Bromo-indan-2-il)-carbámico bencil éster (2.50 g) se disuelve en THF seco (2 ml) y la solución se adiciona a la mezcla de reacción.

20 La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 18 horas, luego se apaga con HCl(ac) (2M) y se somete a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina con vacío. El compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna instantánea (silica, eluente acetato de etilo/iso-hexano 1:4). ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.35 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (dt, 2H), 2.45 (d, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.90 (d, 6H).

(c) (S)-5-Isobutil-indan-2-ilamina:

25 Ácido (S)-(5-Isobutil-indan-2-il)-carbámico bencil éster (1) se disuelve en metanol (100ml), 10% de Pd-C (200mg) se adiciona y el matraz se purga con H₂(g) (0.35 bar). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas, el catalizador se filtra completamente. El solvente se elimina con vacío para proporcionar el compuesto de título. ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.10 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.15 (dd, 2H), 2.65 (dt, 2H), 2.45 (d, 2H), 1.80 (br m, 3H), 0.90 (d, 6H).

5.6-Dietil-indan-2-ilamina

Este compuesto se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de la patente internacional WO03/76387.

30 (R,R)-Biciclopentil-2-ilamina

Este compuesto se prepara a partir de Biciclopentil-2-ona, mediante el procedimiento de S. Hartmann et al Eur. J. Med. Chem. (2000), 35, 377-392. MS (ES+) m/e 154.23 (MH+) LCT59419

Ejemplo 1(R)-7-[2-(1,1-Dimetil-2-fenilo-etilamino)-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona

35 a) (R)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-(1,1-dimetil-2-fenilo-etilamino)-etanol

40 El ácido metanosulfónico (R)-2-(5-ter-butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-hidroxi-etil éster (122 mg) y fentermina (165 mg) se disuelven en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se calienta a 90°C por 20 horas. El solvente se elimina con vacío y (R)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-(1,1-dimetil-2-fenilo-etilamino)-etanol se obtiene por cromatografía de columna de fase reversa utilizando un sistema de cromatografía instantánea Jones Flashmaster Personal™ (ISOLUTE FLASH C18, gradiente de elución AcCN/agua 0 a 60%). MS (ES+) m/e 457.32 (MH+) LCT56716

b) (R)-7-[2-(1,1-Dimetil-2-fenilo-etilamino)-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona

5 (R)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-(1,1-dimetil-2-fenilo-etilamino)-etanol (40 mg) se agita en ácido fórmico (2 ml) durante 72 horas. El ácido fórmico se elimina con vacío y el compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna de fase reversa utilizando un sistema de cromatografía instantánea Jones Flashmaster Personal™ (ISOLUTE FLASH C18, gradiente de elución AcCN/agua 0 a 50%). MS (ES+) m/e 359.26 (MH+) LCT57144

Ejemplos 2 a 17

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 17, se hacen utilizando procedimientos que son análogos a aquellos utilizados en el Ejemplo 1.

10 Ejemplo 18

(S)-7-{2-[2-(4-Dimetilamino-fenilo)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona

a) (S)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-[2-(4-dimetilamino-fenilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etanol

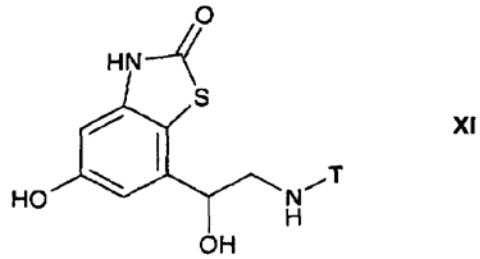
15 [4-(2-Amino-2-metilo-propil)-fenilo]-dimetil-amina (210 mg) y ácido metanosulfónico (S)-2-(5-ter-butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-hidroxi-etil éster (120 mg) se disuelven en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 20 horas. El solvente se elimina con vacío para proporcionar el (S)-1-(5-ter-Butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-[2-(4-dimetilamino-fenilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etanol. MS (ES+) m/e. 500

b) (S)-7-{2-[2-(4-Dimetilamino-fenilo)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona

20 (S)-1-(5-ter-butoxi-2-isopropoxi-benzotiazol-7-il)-2-(1,1-dimetil-2-fenilo-etilamino)-etanol (40 mg) se agita en ácido fórmico (2 ml) durante 72 horas. El ácido fórmico se elimina con vacío y el compuesto de título se obtiene por cromatografía de columna de fase reversa instantánea utilizando un sistema de cromatografía instantánea Jones Flashmaster Personal™ (ISOLUTE FLASH C18, AcCN/agua 0 a 50%). MS (ES+) m/e. 402.15

REIVINDICACIONES

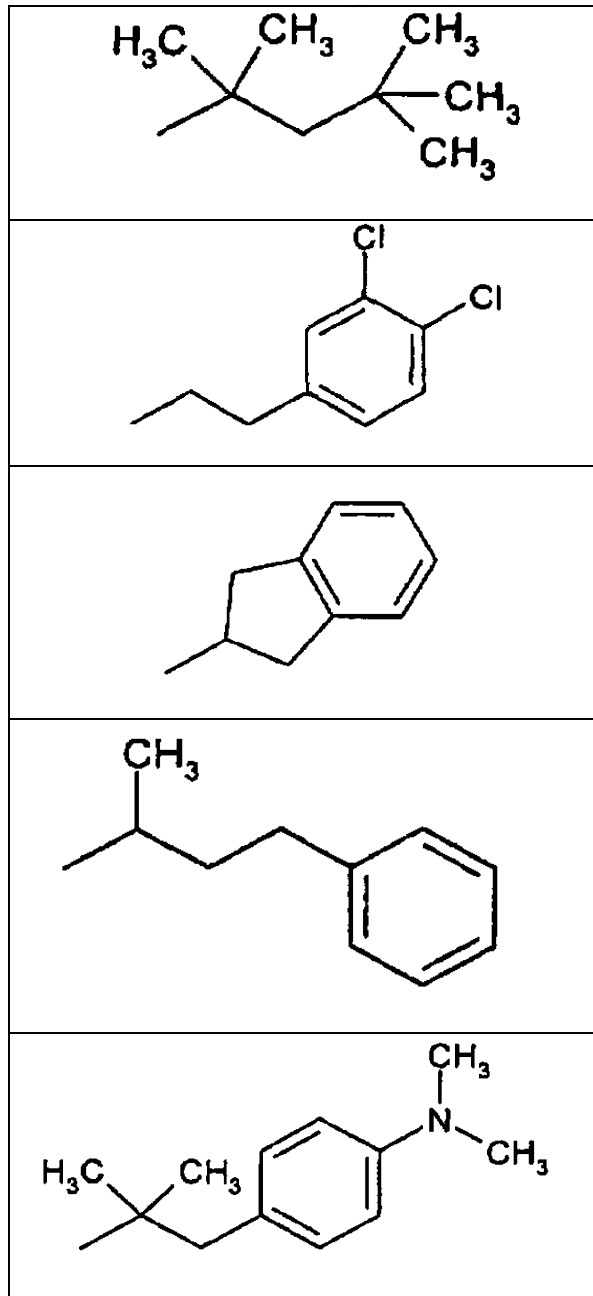
1. Un compuesto de fórmula XI



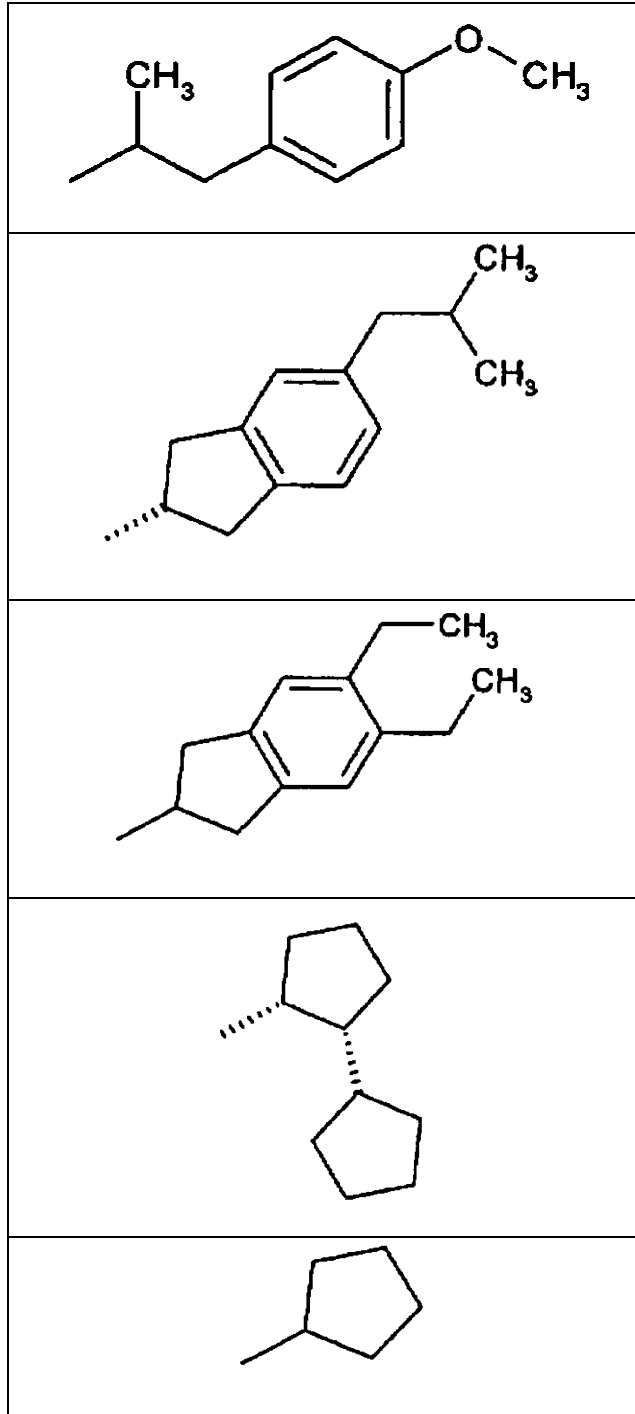
en su forma libre o de sal o de solvato, en donde T es como se muestra en la siguiente tabla

T

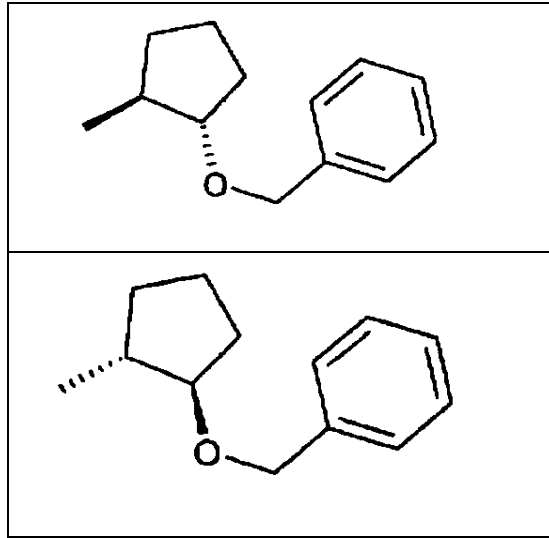
(continuación)



(continuación)



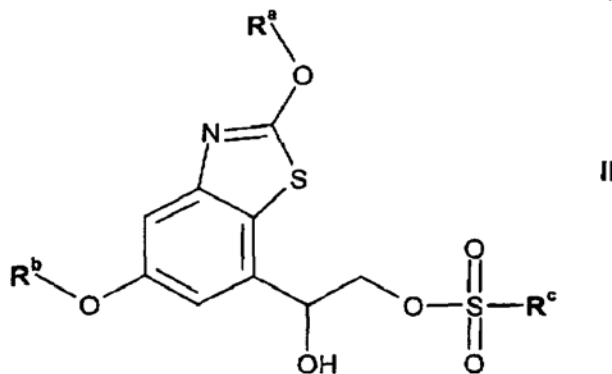
(continuación)



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso como un producto farmacéutico.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva, dicho compuesto y dicha sustancia farmacéutica están en la misma o diferente composición farmacéutica.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una condición que se previene o alivia por la activación del adrenoceptor β 2.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la condición es una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria.
- 15 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XI, como se reivindica en la reivindicación 1 en su forma libre o de sal o de solvato, que comprende:

(i)

(A) la reacción de un compuesto de fórmula II



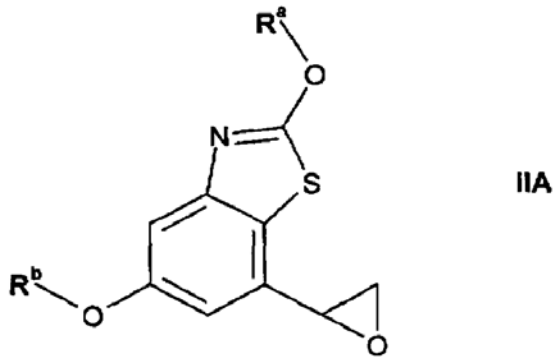
donde R^a y R^b son grupos protectores y R^c es un alquilo C₁-C₄ o arilo C₆-C₁₀, con un compuesto de fórmula III

donde R^a y R^b son grupos protectores y R^c es un alquilo C_1-C_4 o arilo C_6-C_{10} , con un compuesto de fórmula III



donde T es como se define en la reivindicación 1; o

(B) la reacción de un compuesto de fórmula IIA



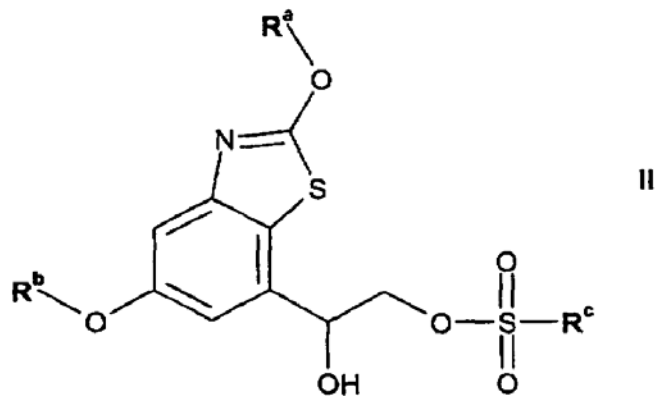
5

donde R^a y R^b son grupos protectores, con un compuesto de fórmula III, donde T es como se define en la reivindicación 1;

(ii) la eliminación de los grupos protectores; y

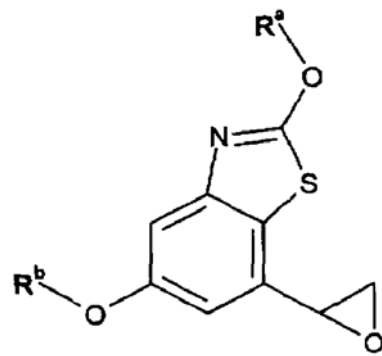
(iii) la recuperación del compuesto resultante de fórmula I, en su forma libre o de sal o de solvato.

10 8. Un compuesto de fórmula II



donde R^a y R^b son alquilo C_1-C_4 y R^c es alquilo C_1-C_4 o arilo C_6-C_{10} .

9. Un compuesto de fórmula IIA



IIA

donde R^a y R^b son alquilo C₁-C₄