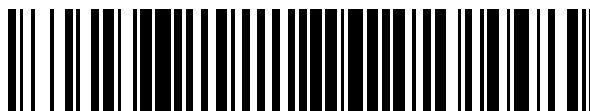


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 535**

51 Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07C 233/43 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

C07C 215/80 (2006.01)

C07C 311/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2000 E 08171523 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2332915**

54 Título: **Agonista del Beta2-adrenoceptor**

30 Prioridad:

04.06.1999 GB 9913083

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.05.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CUENOUD, BERNARD;

BRUCE, IAN;

FAIRHURST, ROBIN ALEC y

BEATTIE, DAVID

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 535 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

Agonistas del Beta2-adrenoceptor

El documento EP 882704 describe derivados de feniletanolaminotetralincarboxamida 3,4-disustituida, tales como 2-[(2S- 2-[[2RS-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]- amino] -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-7-iloxi]-N,N-dimetilacetamida, que tiene un efecto estimulante en el receptor beta-2 adrenérgico y se dice que útil inter alia como broncodilatadores.

El documento WO 99/09001 describe derivados de feniletanolaminotetralincarboxamida 3,4-disustituida análogos a aquellos descritos en el documento EP 0882704, pero que tienen estequiometría R,R en lugar de estequiometría R,S.

El documento WO 93/18007 describe derivados de carboestiriletanolaminotetralina, tales como 5-[1-hidroxi -2-[(1,2,3,4-tetrahidro- 7-metoxi-2-naftalenil)amino] etil]-8-(fenilmetoxi)-2 (1H)-quinolinona, que se dice actúan sobre el receptor de beta-2 adrenalina y son útiles como broncodilatadores.

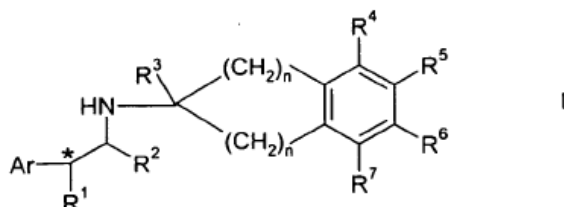
El documento EP 894787 describe derivados de carboxilato de feniletanolaminotetralina 3,4-disustituidas, tales como 5-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]- amino] -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-7-iloxi] valerato de etilo, que se dicen tienen un efecto que estimula el receptor beta-2 adrenérgico y que son útiles inter alia tal como broncodilatadores.

El documento WO 93/15041 describe derivados de aril- y heterocicli- etanolaminobenzociclohepteno, tales como (1R, 6'S)-2-[3-etoxicarbonilmetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6-il)amino] -1-(3-clorofenil)etanol, que tiene actividades simpatomiméticas selectivas de intestino y anti-polaquiuria.

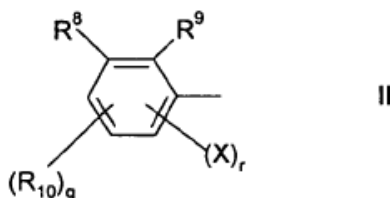
El documento WO 92/18461 describe derivados de feniletanolaminotetrahidronaftaleno sustituidos, tales como (-)-1-(3- cloro-4-hidroxifenil)-2-[[[(2S)-7-etoxicarbonilmetoxi-1,2,3,4-tetra- hidro-2-naftil]-amino]etanol, que tiene actividades simpatomiméticas selectivas de intestino y anti-polaquiuria.

La invención proporciona en un aspecto un medicamento inhalable que comprende

(A) un compuesto de la fórmula I



o una sal o solvato el mismo que está en una forma inhalable, donde Ar es un grupo de la fórmula II



R¹ es hidrógeno, hidroxi, o alcoxi C₁-C₁₀,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi C₁-C₁₀, fenilo, alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxi o alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ interrumpidos por uno o más heteroátomos, alqueno C₂-C₁₀, tri- alquilsililo C₁-C₁₀, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₁₀, o -CONR¹¹R¹² donde R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,

o R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, o R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren denotan un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o heterocíclico-O de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

5 R⁸ es -NHR¹³ donde R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ interrumpido por uno o más heteroátomos, o -COR¹⁴, donde R¹⁴ es hidrógeno, o R¹³ es -SO₂R¹⁷ donde R¹⁷ es alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ interrumpido por uno o más heteroátomos, y R⁹ es hidrógeno, o R⁸ es -NHR¹⁸ donde -NHR¹⁸ y R⁹, junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren, denotan un N-heterociclo de 6 miembros;

R¹⁰ es -OR¹⁹ donde R¹⁹ es hidrógeno;

X es alquilo C₁-C₁₀;

n en ambos casos es 1 o n en ambos casos es 2;

10 q y r son cada uno cero o 1, la suma de q+r es 1 o 2; y el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R o S, o una mezcla de las mismas, cuando R¹ es hidróxi o alcoxi C₁-C₁₀; y

(B) un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable.

En otro aspecto la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende un medicamento inhalable como se describe aquí en asociación con un dispositivo de inhalación.

15 En otro aspecto la invención proporciona una forma inhalable de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]- 8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona o sal o solvato de la misma para uso en el tratamiento de una afección que se evita o alivia mediante activación del β2-adrenoreceptor.

20 En otro aspecto la invención proporciona una forma inhalable de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]- 8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona o sal o solvato de la misma para uso en el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En otro aspecto la invención proporciona un dispositivo de inhalación que contiene un medicamento inhalable como se describe aquí.

Los términos utilizados en esta especificación tienen los siguientes significados:

25 "Alquilo" denota alquilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquilo C₁ a C₁₀ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo de cadena recta o ramificada, hexilo de cadena recta o ramificada, heptilo de cadena recta o ramificada, nonilo de cadena recta o ramificada o decilo de cadena recta o ramificada. Preferiblemente el alquilo es alquilo C₁ a C₄. El alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidróxi o alcoxi puede ser cualquier de los grupos alquilo C₁ a C₁₀ sustituidos por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, por uno o más grupos hidróxi o por uno o más grupos alcoxi C₁ a C₁₀, preferiblemente C₁ a C₄.

35 "Alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos" denota alquilo de cadena recta o ramificada por ejemplo alquilo C₂ a C₁₀, en el que uno o más pares de átomos de carbono se unen mediante -O-, -NR-, -S-, -S(=O)- o -SO₂- donde R es hidrógeno o alquilo C₁ a C₁₀ (preferiblemente C₁ a C₄). Dichos grupos preferidos son grupos alcoxialquilo, preferiblemente grupos alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄. "Alcoxi" denota alcoxi de cadena recta o ramificada y puede ser, por ejemplo, alcoxi C₁ a C₁₀ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, o pentoxi recto o ramificado, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi o deciloxi. Preferiblemente el alcoxi es alcoxi C₁ a C₄.

40 "Alquenilo" significa alquenilo de cadena recta o ramificada, que puede ser sustituido o no sustituido, por ejemplo por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos alcoxi, y que puede ser, por ejemplo, alquenilo C₂ a C₁₀-tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, o pentenilo recto o ramificado, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo o decenilo. El alquenilo preferido es alquenilo C₂ a C₄.

"Arilo" denota sustituido o no sustituido arilo, por ejemplo fenilo o naftilo no sustituido, o fenilo o naftilo sustituido por uno o más, por ejemplo 1 a 4, sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, hidróxi, alcoxi C₁-C₄, halógeno, o haloalquilo C₁-C₄. Preferiblemente, el arilo es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ o halógeno.

45 "Alquilenilo" denota alquilenilo de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, alquilenilo C₁-C₁₀ tal como metileno, etileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno o decileno. Preferiblemente el alquilenilo es alquilenilo C₁-C₄.

"Alquenileno" denota alquenileno de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, alquenileno C₂-C₁₀ tal como vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno o decenileno. Preferiblemente el alquenileno es alquenileno C₂-C₄.

5 En la fórmula I, n es 1 o 2, es decir son 2 o 4 grupos CH₂ en el anillo fusionados al anillo de benceno indicado, de tal manera que el anillo es ya sea un anillo de 5 miembros o 7 miembros.

El grupo Ar en la fórmula II en la que R⁸ es -NHR¹⁸ y -NHR¹⁸ y R⁹ juntos denotan un N-heterociclo de 6 miembros puede ser, por ejemplo, un grupo en el que R⁸ es -NHR¹⁸ y -NHR¹⁸ y R⁹ juntos denotan un grupo de la fórmula -NH-CO-R²³- donde R²³ es un grupo alquileo, alquenileno o alquilenooxi, q es 1 y r es cero o 1.

Los grupos alquileo, alquenileno y alquilenooxi preferiblemente tienen 1 a 4 átomos de carbono.

10 Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los que

R¹ es hidrógeno o hidroxilo;

R² es hidrógeno;

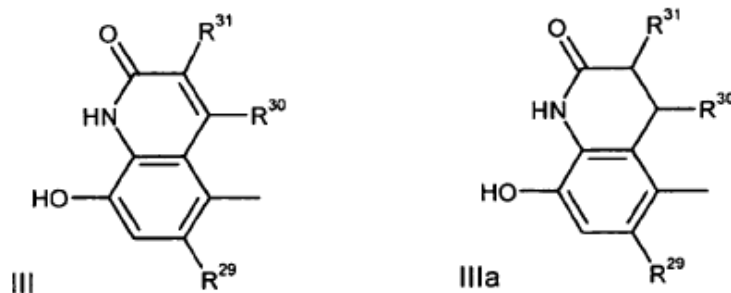
R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀; y

15 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxi C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ sustituido por alcoxi C₁-C₁₀, o

R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, o R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren denotan un anillo carbocíclico o un anillo O-heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno.

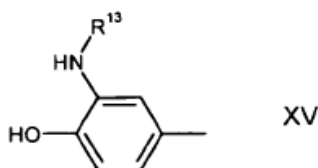
20 Los grupos Ar preferidos de la fórmula II en los que R⁸ es -NHR¹⁸, y -NHR¹⁸ y R⁹ juntos denotan un N-heterociclo de 5, 6 miembros, incluyen grupos en los que R⁸ es -NHR¹⁸ y -NHR¹⁸ y R⁹ juntos denotan un grupo de la fórmula -NH-COC(R²⁷)=C(R²⁸)- donde R²⁷ y R²⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ R¹⁰ es -OH, X es alquilo C₁-C₄, q es 1 y r es cero o 1.

Los grupos Ar más preferidos de la fórmula II donde R⁸ es -NHR¹⁸, y -NHR¹⁸ y R⁹ juntos denotan un N-heterociclo de 6 miembros incluyen aquellos de las fórmulas



25 en los que R²⁹, R³⁰ y R³¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

30 El grupo Ar de la fórmula II en el que R⁸ es -NHR¹³ puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula II en el que R⁸ es -NHR¹³ donde R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, -COR¹⁴ donde R¹⁴ es hidrógeno, o R¹³ es -SO₂R¹⁷ donde R¹⁷ es alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₁₀ interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es -OR¹⁹ donde R¹⁹ es hidrógeno, q es 1 y r es cero. Los grupos Ar preferidos entre dichos grupos incluyen aquellos de la fórmula XV



especialmente aquellos donde R^{13} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-COR^{14}$ donde R^{14} es hidrógeno, o R^{13} es $-SO_2R^{17}$ donde R^{17} es alquilo C_1-C_4 .

Especialmente los grupos Ar preferidos son aquellos de las fórmulas III, IIIa y XV como se definió aquí anteriormente.

- 5 El grupo R^1 en la fórmula I puede ser, por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 tal como metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi o tert-butoxi. Preferiblemente, R^1 es hidroxilo.

Cuando R^1 es hidroxilo o alcoxi, el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco * preferiblemente tiene la configuración R.

- 10 Los grupos R^2 y R^3 en la fórmula I pueden ser, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , por ejemplo metilo o etilo. En la mayoría de las realizaciones preferidas de la invención, R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno o metilo.

- 15 Los grupos R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en la fórmula I pueden ser, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno, cloro, flúor, clorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{10} interrumpido por uno o más átomos de oxígeno o azufre o uno o más grupos NH, SO o SO_2 , alqueno C_2-C_4 , trimetilsililo, trietilsililo, fenilo, carboxi, alcóxycarbonilo C_1-C_4 , $-CONR^{11}R^{12}$ (donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4), o R^4 y R^5 , R^5 y R^6 o R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren, pueden denotar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, que es preferiblemente un anillo cicloalifático que es preferiblemente saturado, o un anillo O-heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno. Preferiblemente, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno o son tal que el anillo de benceno a los cuales se adhieren se sustituye simétricamente, es decir (a) R^4 y R^7 son idénticos y R^5 y R^6 son idénticos o juntos denotan un anillo simétrico, o (b) R^4 y R^5 juntos y R^6 y R^7 juntos denotan anillos idénticos. Más preferiblemente, R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , y ya sea R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , o R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_s-$ o $-O(CH_2)_tO-$ donde s es 3 o 4 y t es 1 o 2.

- 25 Especialmente los compuestos preferidos de la invención incluyen compuestos de la fórmula I en los que Ar es un grupo de la fórmula III, IIIa o XV, R^1 es hidroxilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, y R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , y ya sea R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , o R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_4-$ o $-O(CH_2)_2O-$, en forma libre o sal o solvato. En dichos compuestos, el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco * preferiblemente tiene la configuración R. Los compuestos preferidos especialmente específicos son aquellos descritos en los ejemplos aquí adelante.

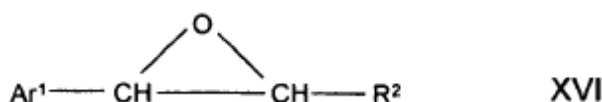
- 35 Los compuestos de la fórmula (I) son capaces de formar sales de adición de ácido, particularmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquellas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácidos hidroxilo alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido fumárico, ácido maleico o ácido succínico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos que forman sal conocidos.

Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente hidratos.

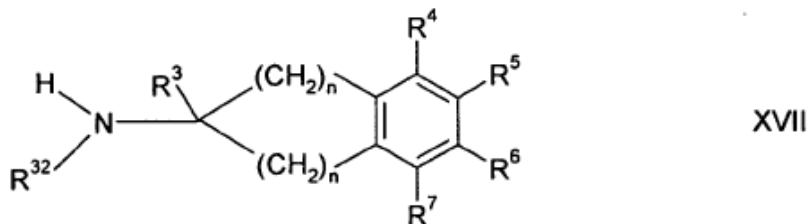
- 45 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o sal o solvato se pueden preparar mediante un proceso que comprende:

(a) para la preparación de un compuesto donde R^1 es hidroxilo, ya sea

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI

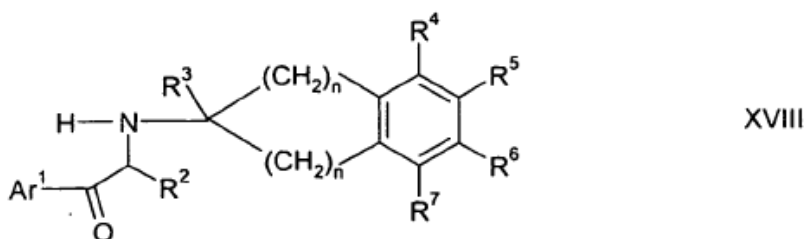


con un compuesto de la fórmula XVII



donde Ar^1 es Ar como se definió aquí anteriormente o una forma protegida de este, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron aquí anteriormente y R^{32} es hidrógeno, o un grupo protector amina, o

- 5 (ii) reducir un compuesto de la fórmula XVIII



donde Ar^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron aquí anteriormente, para convertir el grupo ceto indicado en $-CH(OH)-$; o

- 10 (b) para la preparación de un compuesto donde R^1 es hidrógeno, reducir un compuesto correspondiente de la fórmula I donde R^1 es hidroxilo; o

(c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I donde R^1 es alcoxi, ya sea (i) O-alquilatar un compuesto correspondiente de la fórmula I donde R^1 es hidroxilo o (ii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene una unidad estructural saliente en lugar de R^1 con un alcohol de la fórmula R^1H donde R^1 es alcoxi;

- 15 y, opcionalmente, convertir un compuesto resultante de la fórmula I en la forma protegida en un compuesto correspondiente en forma no protegida; y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o sal o solvato.

- 20 La variante de proceso (a)(i) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para reacciones de epóxido-amina. Esto se lleva a cabo de forma conveniente sin un solvente o en un solvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal como tolueno o un alcohol tal como n-butanol. La temperatura de reacción es de forma conveniente de $25^\circ C$ a $200^\circ C$, preferiblemente de $80^\circ C$ a $150^\circ C$. La temperatura se puede alcanzar mediante calentamiento convencional o mediante irradiación con microondas.

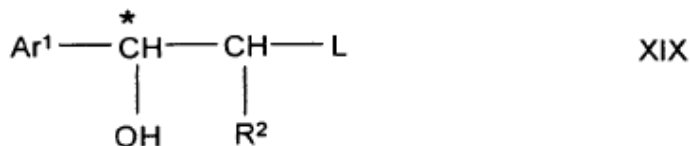
La variante de proceso (a)(ii) se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales, por ejemplo mediante reacción con borohidruro de sodio bajo condiciones convencionales.

- 25 La variante de proceso (b) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para reducción de alcoholes secundarios a hidrocarburos. Variante de proceso (c)(i) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos for O-alquilatación, por ejemplo mediante reacción con un agente de alquilatación tal como un 76 bajo condiciones conocidas. La variante de proceso (c)(ii) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos para reacciones de desplazamiento bencílico, la unidad estructural saliente es por ejemplo tosilato, mesilato, halógeno o hidroxilo.

- 30 Los compuestos de la fórmula I en forma libre se puede convertir en formas de sal o de solvato, y viceversa, en una manera convencional.

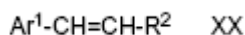
Los compuestos de la invención se pueden recuperar a partir de la mezcla de reacción y purificar en una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener en una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica a partir de materiales correspondientes asimétricamente sustituidos, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula XVI son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante procesos análogos a aquellos utilizados para la preparación de los compuestos conocidos, por ejemplo los procedimientos descritos en Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 1563-1566. Los compuestos de la fórmula XVI en los que el átomo de carbono indicado por el asterisco * es quiral se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula XIX



donde Ar^1 y R^2 son como se definieron aquí anteriormente y L es un átomo o grupo saliente, como se describe en el documento WO95/25104.

Los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar alternativamente mediante epoxidación de un compuesto de la fórmula XX $\text{Ar}^1 - \text{CH} = \text{CH} - \text{R}^2$ XX

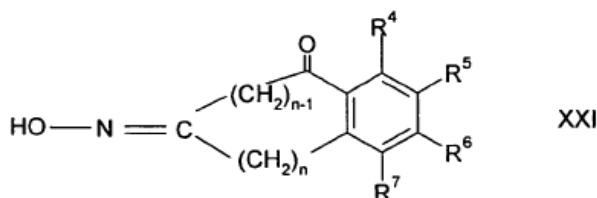


donde Ar^1 y R^2 son como se definieron aquí anteriormente, utilizando procedimientos convencionales, tales como aquellos utilizados en los ejemplos aquí adelante.

Se conocen los compuestos de la fórmula XX o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos utilizados para la preparación de compuestos conocidos, por ejemplo aquellos utilizados en los ejemplos aquí adelante.

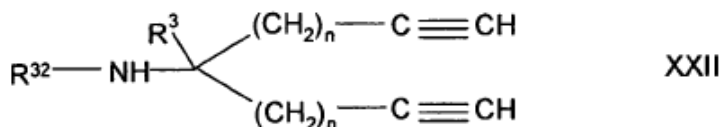
Se conocen los compuestos de la fórmula XVII o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquellos utilizados para la preparación de los compuestos conocidos. R^{32} como un grupo protector amina en la fórmula XVII puede ser un grupo conocido, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Second Edición, 1991, preferiblemente bencilo o trifluoroacetilo.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula XVII, donde R^3 es hidrógeno, se pueden preparar al reducir una oxima de la fórmula XXI

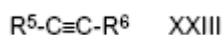


donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron aquí anteriormente. La reducción se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales para reducir oximas a aminas. Por ejemplo, la reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica, preferiblemente utilizando paladio sobre carbón como el catalizador. La hidrogenación se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe por R.D. Sindelar et al, J. Med. Chem. (1982), 25(7), 858-864. Las oximas de la fórmula XXI se pueden preparar como se describe por Sindelar et al, op.cit., o mediante procedimientos análogos.

Los compuestos de la fórmula XVII donde R^4 y R^7 son hidrógeno se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXII



con un compuesto de la fórmula XXIII



donde R^3 , R^5 , R^6 , R^{32} y n son como se definieron aquí anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador tal como cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de 60 a 120° C. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente inerte, por ejemplo etanol, cuando la temperatura de reacción está convenientemente cerca de la temperatura de reflejo del solvente. La reacción se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe en el documento WO96/23760. Cuando R^5 y R^6 son trialkilosilo, la reacción entre los compuestos de las fórmulas XXII y XXIII se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador de complejo de carbonilo de metal, por ejemplo utilizando el procedimiento descrito por K.P.C. Vollhardt y R. Hillard, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99(12), 4058, o un procedimiento análogo. Los compuestos de la fórmula XXII se pueden preparar como se describe en el documento WO96/23760 o mediante procedimientos análogos. Los compuestos de la fórmula XXIII se conocen o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula XVII donde R^3 es alquilo, particularmente metilo, y n es 1 se pueden preparar mediante aminación de la 2-alquilo-indan-1-ona correspondiente utilizando amoniaco y K_3FeCN_6 , por ejemplo mediante el procedimiento de Fornum and Carlson, Synthesis 1972, 191.

Los compuestos de la fórmula XVII como se definió aquí anteriormente donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tales que el anillo de benceno a los cuales se adhieren se sustituye simétricamente son novedosos, diferente de los compuestos donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{30} son cada uno hidrógeno, donde R^4 y R^7 son metilo o metoxi cuando R^5 , R^6 y R^{30} son cada uno hidrógeno, y donde R^4 , R^7 y R^{30} son hidrógeno cuando R^5 y R^6 son cada uno hidroxilo, flúor o cloro. En particular, los intermedios preferidos de la fórmula XVII son novedosos donde (i) R^4 y R^7 son cada uno hidrógeno y R^5 y R^6 son ya sea cada uno alquilo C_2-C_4 , alcoxi C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 o R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_s-$ o $-O(CH_2)_tO-$ donde s es 1 a 4 y t es 1 o 2; o (ii) R^4 y R^7 son cada uno alquilo C_2-C_4 o alcoxi C_2-C_4 y R^5 y R^6 son ya sea cada uno hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y R^5 y R^6 son ya sea cada uno hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 o R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_s-$ o $-O(CH_2)_tO-$ donde s es 1 a 4 y t es 1 o 2.

Los compuestos de la fórmula XVIII son compuestos novedosos que se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula XXIV



donde Ar^1 es como se definió aquí anteriormente y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con un compuesto de la fórmula XVII como se definió aquí anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo aquellos descritos por Yoshizaki et al, J. Med. Chem. (1976), 19(9), 1138-42.

Cuando se desea, la protección de cualquier grupo reactivo se puede llevar a cabo en un estado apropiado en los procesos anteriores. El grupo de protección es de forma adecuada uno utilizado convencionalmente en la técnica y se puede introducir y retirar utilizando un procedimiento convencional. Por ejemplo, cuando un grupo hidroxilo en Ar^1 se protege por un grupo bencilo, el último se puede eliminar mediante hidrogenación catalítica en la presencia de paladio sobre carbón utilizando procedimientos convencionales, tales como aquellos utilizados aquí adelante en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I en la forma libre, de sal o solvato son útiles como productos farmacéuticos. Los compuestos de la fórmula I en forma libre, de sal o solvato, aquí en adelante denominados alternativamente como "agentes de acción y duración", tienen buena actividad del agonista β_2 -adrenoreceptor. La actividad del agonista β_2 , el 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(1), 71-86. La potencia y selectividad de unión para el β_2 -adrenoreceptor relacionada con el β -adrenoreceptor se puede medir mediante un ensayo de unión de filtración clásico de acuerdo con el procedimiento de Current Protocols in Pharmacology (S.J. Enna (editor en jefe) et al, John Wiley & Son, Inc, 1998), o mediante determinación cAMP en células que expresan β_2 - o β_1 -adrenoreceptor, de acuerdo con el procedimiento de B. January et al, British J. Pharmacol. 123: 701-711 (1998).

Los agentes de la invención tienen comúnmente un inicio rápido de acción y tienen una acción de estimulación prolongada en el β_2 -adrenoreceptor, los compuestos de los ejemplos aquí que tienen valores K_i (β_2) del orden de 0.1 a 1000 nM, que tienen duraciones de acción del orden de 1 a más de 12 horas, y que tienen selectividades de unión para el β_2 -adrenoreceptor que se relaciona con el β_1 -adrenoreceptor de 1.5 a 500. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 27 y 29 tienen potencias de unión de β_2 y β_1 , medidas por determinación cAMP en células que expresan β_2 - y β_1 -adrenoreceptores, representados por valores EC_{50} (β_2/β_1) (en nM) de 0.92/9.52, 0.23/1.25, 6.07/14.5, 0.79/6.10, 0.3/3.60, 0.57/8.46 y 0.012/0.5 respectivamente. Los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 5, 27 y 29 tienen tiempos $T(50\%)$ (en minutos) de >400 a 71 nM de concentración, 82 a 100 nM, 444 a 100 nM, 222 a 1.0 nM y 279 a 10 nM respectivamente en el ensayo de tira de traquea del

conejillo de indias, donde T(50%) es el tiempo para la inhibición de contracción que decae hasta 50% de su valor máximo.

Teniendo en cuenta su actividad agonista β_2 , los agentes de la invención son adecuados para uso en el tratamiento de cualquier afección que se evita o alivia mediante activación del β_2 -adrenoreceptor. En vista de su actividad de agonista β_2 selectiva de acción prolongada, los agentes de la invención son útiles en la relajación del músculo liso bronquial y el alivio de la broncoconstipación. El alivio de la broncoconstipación se puede medir en modelos tales como los modelos de pletismografía in vivo de Chong et al, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163-168, Hammelmann et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766-775 y modelos análogos. Los agentes de la invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias. En vista de su duración prolongada de acción, es posible administrar los agentes de la invención una vez al día en el tratamiento de dichas enfermedades. En otro aspecto, los agentes de la invención exhiben comúnmente características que indican una baja incidencia de los efectos secundarios encontrados comúnmente con los agonistas β_2 tales como taquicardia, desasosiego y temblor, dichos agentes de acuerdo con lo anterior son adecuados para uso en tratamiento de demanda (rescate) así como también tratamiento profiláctico de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias.

El tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la invención puede ser un tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias a las que la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo o génesis que incluye tanto asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica). Se entiende también que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo menores de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias o son diagnosticados o se pueden diagnosticar como "lactantes sibilantes" una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora a menudo identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para conveniencia esta afección asmática particular se denomina como "síndrome del lactante sibilante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se evidenciará mediante la frecuencia reducida o severidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar i hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Se puede evidenciar adicionalmente mediante el requerimiento reducido para otra terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando este ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma en particular puede ser evidentes en sujetos propensos a "baja matutina". La "Baja matutina" es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de asmáticos caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas cercanas a las 4 a 6 am, es decir en un momento normal y sustancialmente distante de cualquier terapia para el asma sintomática administrada previamente.

Otras enfermedades y afecciones de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias a las que se puede aplicar la presente invención incluyen síndrome de dificultad respiratoria (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de las vías respiratorias (COPD o COAD), que incluye bronquitis crónica, o disnea asociada con ella, enfisema, así como también exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalada. La invención también se aplica al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupal, crónica o ftnoide. Enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias adicionales a las que la presente invención es aplicable incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, enfermedad de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis. En atención a su actividad agonista β_2 , los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de una afección que requiere la relajación del músculo liso del útero y sistema vascular. Por lo tanto son útiles para la prevención o alivio de dolores de parto prematuros durante el embarazo. También son útiles en el tratamiento de urticaria crónica y aguda, psoriasis, conjuntivitis alérgica, actinitis, rinitis primaveral, y mastocitosis.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para uso en conjunto con sustancias de fármaco anti-inflamatorias o broncodilatadoras, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellos mencionados aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o potenciales efectos secundarios de dichos fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con el fármaco antiinflamatorio o broncodilatador en una composición farmacéutica fija o se puede administrar de forma separada, antes, simultáneamente con o después del fármaco anti-inflamatorio o broncodilatador. Dichos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tales como budesonida, beclametasona, fluticasona o mometasona, y agonistas del receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina o ropinirol. Dichos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y esteroides, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Se pueden utilizar combinaciones de

agentes de la invención y agentes anticolinérgico o antimuscarínico o agonistas del receptor de dopamina, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

- 5 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad del mismo un medicamento inhalable que comprende (A) un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió aquí anteriormente, es decir en forma inhalable y (B) un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante inhalación, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias.

- 10 El medicamento inhalable de la invención se puede preparar utilizando diluyentes y excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. El medicamento inhalable puede comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

- 15 La invención también incluye un producto farmacéutico que comprende un medicamento inhalable como se describe aquí en asociación con un dispositivo de inhalación; y (B) un dispositivo de inhalación que contiene dicho un medicamento inhalable.

Las dosificaciones empleadas en la práctica de la invención por supuesto variarán dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se va a tratar y el efecto deseado. En general, las dosificaciones adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 1 a 5000 mg.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos.

20 EJEMPLOS

Preparación de Intermedios

Los compuestos utilizados en los ejemplos se preparan como sigue:

Intermedio 1

Clorhidrato de 5,6-Dietil-inden-2-ilamina

- 25 Preparación de 1 - 3-cloro-1-(3,4-dietilfenil)-1- propanona

- Se agregan 1,2-Dietilbenceno (10.9 g, 74.6 mmol) y cloruro de propionilo (9.7 g, 74.6 mmol) en forma de gotas a AlCl_3 (22.3 g, 167.8 mmol) en nitrometano (75 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después que se agregan 70 g de hielo y 14 mL de ácido sulfúrico concentrado. La fase acuosa se extrae con éter, y las fases orgánicas combinadas extraídas con HCl 2 N y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se trata adicionalmente con carbón activado, sulfato de magnesio, y se filtra, y el solvente se elimina en vacío.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 7.8 (1H, s, Ar); 7.7 (1H, d, Ar); 7.2 (1H, d, Ar); 3.9 (2H, t, CH_2); 3.4 (2H, t, CH_2); 2.8 (4H, q, CH_2CH_3); 1.2 (6H, m, CH_3).

Preparación 2 - 2,3-dihidro-5,6-dietil-1H-inden-1- ona

- 35 Se disuelve 3-cloro-1-(3,4-dietilfenil)- 1-propanona (15.5 g) en 66 mL de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a 90° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría, se agrega hielo (70 g), y la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio, NaCl acuoso saturado, y se trata con carbón activado y sulfato de magnesio. Después de filtración, el solvente se elimina en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, hexano/ acetato de etilo 10:1), y se cristaliza adicionalmente en hexano.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 7.6 (1H, s, Ar); 7.3 (1H, d, Ar); 3.1 (2H, m, CH_2); 2.7 (6H, m, $\text{CH}_2+\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.2 (6H, m, CH_3).

Preparación de 3 - 5,6-Dietil-3-oxima-1H-indeno-1,2(3H)- diona

2,3-Dihidro-5,6-dietil-1H-inden-1- ona (5 g, 26 mmol) en metanol (75 mL) se lleva a 40° C, se agrega nitrito de n-butilo (3.0 g, 28.6 mmol) en forma de gotas, seguido por la adición de HCl concentrado (1.25 mL). Después de 1

hora, la reacción se lleva a temperatura ambiente y el producto precipitado se filtra, se lava con metanol enfriado con hielo y se seca.

^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 12.6 (1H, s, OH); 7.4 (1H, s, Ar); 7.3 (1H, d, Ar); 3.6 (2H, s, CH₂); 2,6 (4H, m, CH₂CH₃); 1.1 (6H, m, CH₃).

5 Preparación de clorhidrato de 4 - 5,6-Dietil-indan-2-ilamina

Se agrega 5,6-Dietil- 3-oxima-1H-indeno-1,2(3H)- diona (4.5 g) a una mezcla de ácido acético (150 mL), y ácido sulfúrico concentrado (4.5 mL). Se agrega Pd/C 5% (1.5 g), la mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno, y se hidrogena durante 5 horas. El catalizador luego se elimina mediante filtración, el pH se lleva a pH 10 con NaOH 4M, y la solución se extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, y el solvente se elimina en vacío. El residuo se redisuelve en una cantidad mínima de éter, y se agrega éter saturado con HCl. El precipitado blanco se filtra y se seca para producir la sal de HCl de 5,6-dietil-indan-2-ilamina, un compuesto de la fórmula XVII donde R³, R⁴ y R⁷ son H, R⁵ y R⁶ son cada uno CH₃CH₂-, R³⁰ es hidrógeno y n es 1.

^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 8.7 (3H, bd s, NH₃); 7.3 (2H, s, Ar); 4.2 (1H, bd s, CH); 3.5 (2H, dd, CH₂); 3.3 (2H, dd, CH₂); 2.8 (4H, q, CH₂CH₃); 1.4 (6H, t, CH₃).

15 Intermedios 2 a 7

Otros compuestos de la fórmula XVII se preparan mediante procedimientos análogos a aquellos utilizados para el Intermedio 1 o que parte de compuestos disponibles y que utiliza procedimientos análogos a Preparaciones 3 y 4. Estos compuestos de la fórmula XVII se muestran en la siguiente tabla, R³ es hidrógeno y n es 1 para todos los compuestos.

20

Intermedio	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
2	CH ₃ CH ₂	H	H	CH ₃ CH ₂
3	H	-(CH ₂) ₄ -		H
4	H	-O(CH ₂) ₂ O-		H
5	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	H
6	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	H
7	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H

Intermedio 2: ES + MS m/e (MH⁺): 204

Intermedio 3: ^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 8.1 (3H, bd s, NH₃); 6.9 (2H, s, Ar); 3.9 (1H, bd s, CH); 3.2 (2H, dd, CH₂); 2.8 (2H, dd, CH₂); 2.7 (4H, m, CH₂Ar); 1.7 (6H, t, CH₂).

Intermedio 4: ^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 8.3 (3H,bds, NH₃); 6.85 (2H, s, Ar); 4.2 (4H, s,2CH₂); 3.1 (2H, dd, CH₂); 2.85 (2H, dd, CH₂).

Intermedio 5: ^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 6.9 (2H, s, Ar); 3.8 (1H, m, CH); 3.1 (2H, dd, CH₂); 2.6 (2H, dd, CH₂); 2.5 (4H, t, 2CH₂); 1.65 (2H, bds, NH₂); 1.55 (4H, m, 2CH₂); 1.4 (4H, m, 2CH₂); 0.95 (6H, t, 2CH₃).

Intermedio 6: ^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 8.1 (3H, bd s, NH₃); 7.0 (2H, s, Ar); 3.9 (1H, bd s, CH); 3.2 (2H, dd, CH₂); 2.8 (2H, dd, CH₂); 2.5 (4H, q, EtCH₂Ar); 1.6 (4H, q, CH₂), 0.9 (6H, t, CH₃).

Intermedio 7: ^1H -RMN(d6-DMSO) ppm: 8.3 (3H, bd s, NH₃), 6.9 (2H, s, H-Ar), 3.9 (1H, bd m, CHN), 3.7 (6H, s, CH₃O), 3.2 (2H, dd, CH₂), 2.9 (2H, dd, CH₂).

Intermedio 8

2-(Trifluoroacetilamino)-5,6-bis(metoximetil) indano

De acuerdo con el procedimiento de Magnus et al (Tetrahed. Lett., 34, 23-26 (1993)) una solución de 1,4-dimetoxi-2-butino disponible comercialmente (1.32 g, 11.5 mmol) en etanol desgasificado de nitrógeno se calienta a 80° C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregan cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (64 mg, 0.07 mmol) y una solución de 2,2,2-trifluoro- N-[1-(2-propinil)-3-butilil]-acetamida (470 mg, 2.32 mmol; preparada a partir del procedimiento de la bibliografía: Romero, Arthur G.; Leiby, Jeffrey A PCT Int. Appl. WO 9623760) en etanol desgasificado de nitrógeno (2 ml) en porciones durante 2 horas. La mezcla se agita bajo nitrógeno a 80° C durante unas 3 horas adicionales. El solvente se elimina bajo vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, que se eluye con hexano/ acetato de etilo (2:1)

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 2.9 (2H, dd), 3.35 (2H, dd), 3.45 (6H, s), 4.57 (4H, s), 4.85 (1H, m), 6.4 (1H, br s), 7.30 (2H, s).

Intermedio 9

2-Amino-5,6-bis(metoximetil) indano

Una solución de hidróxido de potasio (150 mg, 2.60 mmol) en agua (0.5 ml) se agrega a una solución de 2-(trifluoroacetilamino)- 5,6-bis(metoximetil) indano (240 mg, 0.75 mmol) en metanol (3 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 horas. El solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre hidróxido de sodio acuoso (10 mL) y acetato de etilo (20 mL). El extracto orgánico se seca (MgSO₄) y el solvente se elimina en vacío para dejar el producto como un aceite oscuro.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 2.60 (2H, dd), 3.10 (2H, dd), 3.33 (6H, s), 3.75 (1H, m), 4.42 (4H, s), 7.17 (2H, s).

Intermedio 10

8-Hidroxi-5-[(indan-2-ilamino) -acetil]-1H-quinolin-2- ona

5-(Cloroacetil)-8-hidroxi-2 (1H)-quinolinona (25 mg, 0.105 mmol) preparada a partir del procedimiento de la bibliografía (Yoshizaki, Shiro; Tanimura, Kaoru; Tamada, Shigeharu; Yabuuchi, Youichi; Nakagawa, Kazuyuki. J. Med. Chem. (1976), 19(9), 1138-42) se hace reaccionar puro con indan-2-ilamina (205 mg, 1.21 mmol) a 25° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía flash (sílice, CH₂Cl₂/ metanol 9:1). ES+ MS m/e 335 (MH⁺).

Intermedio 11

Este compuesto de la fórmula XVIII donde Ar es un grupo de la fórmula III, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son hidrógeno, R², R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, y R⁵ y R⁶ son cada uno metoxi, se prepara mediante un procedimiento análogo a aquel utilizado para la preparación del Intermedio 10. ES+MS m/e(MH⁺):395.

Intermedio 12

8-Benciloxi-3-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2- ona

(a) 8-Hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2- ona:

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento de Wang et al (T.-C. Wang, Y.-L. Chen, K.-H. Lee, C.-C. Izeng Synthesis 1997, 87-90.).

¹H-RMN(d₄-CH₃OH) ppm: 2.14 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

(b) 8-Benciloxi-3-metil-1H-quinolin-2- ona:

Se agrega bromuro de bencilo (1.28 mL) a una suspensión de carbonato de potasio (2.98 g) en una solución de 8-hidroxi- 3-metil-1H-quinolin-2- ona (1.26 g) en acetona (36 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 18 horas, se filtra, se evapora y se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 2.11 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

(c) 8-Benciloxi-5-bromo-3-metil-1H-quinolin-2-ona:

- 5 Se agrega una solución de bromo (0.57 g) en ácido acético (2 mL) en forma de gotas a una solución de 8-benciloxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona (0.94 g) y acetato de sodio (0.96 g) en ácido acético (12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se evapora, el residuo se divide en partes entre agua (5 mL) y acetato de etilo (5 mL), extrayendo 2x adicionales con acetato de etilo (5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se purifican mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 2.27 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

10 (d) 8-Benciloxi-3-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona:

Se agrega tetrakis(trifenilfosfina) paladio (30 mg) a una solución de 8-benciloxi-5-bromo-3-metil-1H-quinolin-2-ona (239 mg) y tributilvinilestano (203 mL) en tolueno (7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 100° C, se enfría a temperatura ambiente, se evapora y el producto se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice, eluyendo con 2% acetato de etilo en diclorometano.

- 15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 2.24 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.32-5.39 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.09-7.20 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

(e) 8-Benciloxi-3-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona:

- 20 A 8-benciloxi-3-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona (300 mg) se agrega una solución 0.01 M de dimetildioxirano en acetona (12.4 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se elimina en vacío para producir el producto.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 2.23 (s, 3H), 2.77-2.81 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

Intermedio 13

8-Benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

- 25 Una solución del Intermedio 12 (65 mg) y 5,6-dietil-indan-2-ilamina (120 mg) en DMSO (1.5 mL) se calienta durante 18 horas a 90° C. El solvente se elimina en vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano.

$^{13}\text{C-RMN}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$ ppm: 15.96, 17.14, 26.33, 36.77, 53.34, 59.82, 67.33, 71.73, 112.09, 118.98, 121.73, 125.42, 128.74, 129.24, 129.47, 129.61, 131.84, 134.56, 137.52, 137.64, 142.29, 145.94, 164.02.

30 Intermedio 14

8-Metoximetoxi-6-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

(a) 8-Hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona:

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento de Wang et al (T.-C. Wang, Y.-L. Chen, K.-H. Lee, C.-C. Izeng Synthesis 1997, 87-90.).

- 35 $^1\text{H-RMN}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ ppm: 2.26 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.78 (d, 1H).

(b) 5-Bromo-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona:

Una solución de 45% de ácido bromhídrico en ácido acético (324 mL) se agrega en forma de gotas a una solución de 8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (316 mg) en dimetilsulfóxido (9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente y el solvente se elimina en vacío.

- 40 $^1\text{H-RMN}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ ppm: 2.33 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.67 (s, br, 1H).

(c) 5-Bromo-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona:

Se agrega cloruro de metoximetilo (410 mL) a una suspensión de carbonato de potasio (1.24 g) en una solución de 5-bromo-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (480 mg) en dimetilformamida (9 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se filtra, el solvente se elimina en vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano.

5 ^{13}C -RMN (CDCl_3) ppm: 23.42, 56.52, 95.07, 115.78, 116.19, 119.32, 123.30, 128.13, 132.14, 139.78, 141.78, 161.32

(d) 8-Metoximetoxi-6-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona:

10 Se agrega cloruro de Bis-(trifenilfosfina) paladio (II) (98 mg) a una solución de 5-bromo-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (410 mg) y tributilvinilestano (603 mL) en dimetilformamida (14 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta durante 24 horas a 90° C, se evapora y se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano.

^1H -RMN(CDCl_3) ppm: 2.19 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 5.18 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.78 (s, 1H).

(e) 8-Metoximetoxi-6-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona:

15 Este compuesto se obtiene a partir de 8-metoximetoxi-6-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona (186 mg) de acuerdo con la última etapa del procedimiento para el Intermedio 12.

^1H -RMN(CDCl_3) ppm: 2.38 (s, 3H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.97-4.01 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.09 (s, 1H).

Intermedio 15

(R)-2-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-oxirano

20 Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento de R. Hett et al, Tetrahedron Lett. (1997), 38(7), 1125-1128.

Intermedio 16

(S)-8-Benciloxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

(a) 8-Benciloxi-5-((S)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona:

25 (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1M en tolueno (0.30 mL, 0.30 mmol) se agrega a THF seco (tetrahidrofurano) (10 mL) en un matraz secado en horno. Luego se agrega complejo de borano-THF, 1M en THF (3.05 mL) en forma de gotas y la solución se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se enfría a 0° C. 8-Benciloxi-5-cloroacetil-1H-quinolin-2-ona (1.00 g), preparada como se describe en el documento WO95/25104, luego se agrega en pequeñas porciones durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0° C. La reacción se muestra completa mediante TLC (cromatografía de capa fina) después de 15 minutos. La mezcla de reacción se detiene con metanol (1 mL), el solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre H_2SO_4 0.2 M (100 mL) y CHCl_3 (100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el solvente se elimina en vacío. Se cristaliza a partir de acetato de etilo. TLC (sílice, diclorometano/ metanol 25:1 R_f = 0.30).

30

(b) (S)-8-Benciloxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona:

35 8-Benciloxi-5-((S)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona (0.55 g) se disuelve en acetona (20 mL). Se agrega K_2CO_3 (0.58 g) y la mezcla de reacción se somete a reflujo. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 18 horas. El solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto se tritura con éter de dietilo, se filtra y se seca. TLC (sílice, diclorometano/ metanol 25:1 R_f = 0.45).

40 Intermedio 17

6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamina

(a) Bencil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-amina:

5,6,8,9-Tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (3.00 g) y bencilamina (2.00 g) se disuelven en etanol (50 mL). Una cantidad catalítica de 10% de paladio sobre carbón se agrega y la mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita a r.t. (temperatura ambiente). La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. El catalizador se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, n-hexano/acetato de etilo 1:2 Rf= 0.50).

(b) 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamina:

Bencil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-amina (2.80 g) se disuelve en metanol (100 mL) y el compuesto se desprotege al agregar una cantidad catalítica de 10% de paladio sobre carbón y colocar la solución bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. El catalizador se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, diclorometano/ metanol 25:1 Rf = 0.15).

Intermedio 18

Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina

(a) N-(5,6-Dietil-indan-2-il)-benzamida:

Se agrega 5,6-Dietil-indan-2-ilamina (4.10 g) se disuelve en diclorometano (DCM) (150 mL) y trietilamina (2.41 g). Luego se agrega cloruro de benzoilo (3.20 g) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 1 hora. La solución se lava con HCl 0.2 M (100 mL), agua (100 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ se filtra y el solvente se elimina en vacío. Se cristaliza a partir de acetato de etilo. TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 Rf= 0.85).

(b) Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina:

N-(5,6-Dietil-indan-2-il)-benzamida (3.30 g) se disuelve en THF seco (100 mL). Luego se agrega hidruro de aluminio litio, 1M en THF (22.52 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a 50° C. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 6 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, se vierte lentamente en agua con hielo (200 mL) y se extrae con éter de dietilo (2 x 150 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 Rf = 0.20).

Intermedio 19

(R)-1-(3-Amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol

(a) (R)-2-[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi -3-nitro-fenil) -etanol):

El compuesto del título se prepara a partir del Intermedio 15 (3.01 g) y Intermedio 18 (3.10 g) mediante un procedimiento análogo al que se utiliza para preparar (S)-8-Benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona en el Ejemplo 19. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1 Rf = 0.25).

(b) (R)-1-(3-Amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol:

(R)-2-[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanol (3.00 g) se disuelve en THF (50 mL) y tolueno (50 mL). Se agrega una cantidad catalítica de PtO₂ y la solución se agita bajo una atmósfera de H₂. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 6 horas. El catalizador se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 1:1 Rf = 0.75).

Intermedio 20

1-(3-Amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanona

(a) 2-[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanona:

1-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-2-bromo-etanona (2.00 g) (Preparada siguiendo el procedimiento; Hett, Robert; Fang, Qun Kevin; Gao, Yun; Hong, Yaping; Butler, Hal T.; Nie, Xiaoyi; Wald, Stephen A. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1125-1128.) se disuelve en metimetilcetona (100 mL). Se agrega trietilamina (0.64 g) seguida por bencil-(5,6-dietil-indan-2-

il)-amina (1.60g). La mezcla de reacción luego se somete a reflujo. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 3 horas. El solvente se elimina en vacío y el producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 Rf = 0.75).

(b) 1-(3-Amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]- etanona:

- 5 Este compuesto se prepara a partir del 2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)- etanona (1.50g) mediante un procedimiento análogo al que se utiliza para preparar (R)-1-(3-Amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol en el Ejemplo 19. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 48 horas. El catalizador se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 Rf = 0.70).

- 10 ^1H RMN [CDCl_3 , 400MHz] δ 1.20 (6H, t), 1.60 (2H, amplio), 2.60 (4H, q), 3.00 (4H, m), 3.90 (6H, m), 5.15 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.95 (2H, s), 7.30 (12H, m).

Intermedio 21

Bencil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amina

(a) 3-Cloro-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1- ona:

- 15 Este compuesto se prepara a partir del 1,2,3,4-tetrametil-benceno y cloruro de 3-cloro propionilo mediante un procedimiento análogo a aquel de la Preparación de 1.

^1H RMN (CD_3OD) ppm: 7.5 (1H, s); 4.2 (2H, t); 3.6 (2H, t); 2.6 (3H, s); 2.57 (3H, s); 2.52 (3H, s); 2.5 (3H, s).

(b) 4,5,6,7-Tetrametil-indan-1- ona:

- 20 Este compuesto se prepara a partir del 3-cloro-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1- ona mediante un procedimiento análogo a aquel de la Preparación 2.

^1H RMN (CD_3OD) ppm: 3.2 (2H, t); 2.9 (2H, t); 2.85 (3H, s); 2.6 (3H, s); 2.55 (3H, s); 2.5 (3H, s).

(c) 4,5,6,7-Tetrametil-indan-1,2- diona 2-oxima:

Este compuesto se prepara a partir del 4,5,6,7-tetrametil-indan-1- ona mediante un procedimiento análogo a aquel de la Preparación 3.

- 25 ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 12.4 (1H, s); 3.65 (2H, s); 2.7 (3H, s); 2.4 (3H, s); 2.3 (6H, s)

(d) clorhidrato de 2-Amino-4,5,6,7-tetrametil-indan-1- ona:

Este compuesto se prepara a partir del 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2- diona 2-oxima mediante un procedimiento análogo a aquel de la Preparación 4.

- 30 ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm: 9.0 (3H, bd s); 4.5 (1H, bd t); 3.7 (1H, dd); 3.2 (1H, dd); 2.8 (3H, s); 2.6 (3H, s); 2.5 (6H, 2 s).

(e) N-(4,5,6,7-Tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamida:

- 35 Se agrega cloruro de benzoilo (1.635 g) en forma de gotas a 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2- diona 2-oxima (2.53 g) y trietilamina (2.25 g) en diclorometano anhidro (60 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas después que el producto sólido se filtra y se deja agitar con agua (150 ml), se refiltra y se seca. El filtrado orgánico se lava con HCl 1M, 10% de solución salina, solución de bicarbonato de sodio saturado, 10% de solución salina y se trata con sulfato de magnesio. Después de filtración, el solvente se elimina en vacío y el producto triturado con éter de dietilo, se filtra y se seca. ^1H RMN (CDCl_3) ppm: 7.8 (2H, d); 7.45 (1H, m), 7.4 (2H, m); 6.8 (1H, bd d); 4.6 (1H, m); 3.8 (1H, dd); 2.8 (1H, dd); 2.55 (3H, s); 2.25 (3H, s); 2.15 (6H, 2 s).

(f) N-(1-Hidroxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida:

- 40 Se agrega borohidruro de sodio (213 mg) a N-(4,5,6,7-tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamida (495 mg) en cloroformo (20 ml) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se ahoga con

agua (50 ml) y se agrega cloroformo (20 ml). La fase acuosa se lava con cloroformo (x2) y las capas orgánicas combinadas, se tratan con sulfato de magnesio, se filtran y el solvente se elimina en vacío.

^1H RMN (CDCl_3) ppm: 7.65 (2H, d); 7.4 (1H, m), 7.35 (2H, m); 6.3 (1H, bd d); 5.15 (1H, d); 4.5 (1H, m); 3.7 (1H, bd s); 3.5 (1H, dd); 2.65 (1H, dd); 2.25 (3H, s); 2.15 (9H, 3 s).

5 (g) N-(4,5,6,7-Tetrametil-indan-2-il)-benzamida:

Este compuesto se prepara a partir del N-(1-Hidroxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida mediante un procedimiento análogo a aquel de la Preparación 4.

^1H RMN (CDCl_3) ppm: 7.65 (2H, d); 7.4 (1H, m), 7.3 (2H, m); 6.25 (1H, bd d); 4.85 (1H, m); 3.35 (1H, dd); 2.80 (1H, dd); 2.1 (12H, 2s).

10 (h) Bencil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amina:

Se agrega hidruro de aluminio litio 1M (2.4 ml) en tetrahidrofurano en forma de gotas a una solución de N-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida (352 mg) en THF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja agitar a 50° C durante 20 horas. Después de 4 horas más se agrega hidruro de aluminio litio 1M (1.2 ml, 1.20 mmol) en THF. Al enfriar la mezcla de reacción se detiene con hielo agua. La fase acuosa se lava con éter de dietilo (x3) y las capas orgánicas combinadas, se trata con sulfato de magnesio, se filtra y el solvente se elimina en vacío. ^1H RMN (CDCl_3) ppm: 7.25 (4H, m); 7.15 (1H, m); 3.8 (2H, s); 3.55 (1H, m); 3.1 (2H, dd); 2.7 (2H, dd); 2.1 (12H, 2s).

Intermedio 22

Bencil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amina

20 De acuerdo con el procedimiento de A.F.Abdel-Magid, et al J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862. Se agrega trietilamina (0.87 mL, 6.17 mmol) a una suspensión agitada de 2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina en 1,2-dicloroetano (30 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Luego se agrega benzaldehído (0.52 mL, 5.14 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1.64 g, 7.7 mmol) y ácido acético (0.44 mL, 7.7 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de diluir con diclorometano la mezcla se lava con NaOH acuoso (50 mL, 1M) seguido por solución salina. La eliminación del solvente y cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano, 2:1) proporciona un aceite.

^1H -RMN(CDCl_3) ppm: 1.70 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.68 (dd, 2H), 3.05 (dd, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.25 (m, 5H).

Intermedio 23

30 2-Metil-indan-2-ilamina

(a) 2-Amino-2-metil-indan-1-ona:

De acuerdo con el procedimiento de Farnum et.al (Synthesis 1972, 191-192.), agua (1.35 L) se agita a 80° C y se desgasifica mediante evacuación periódica y enjuague con nitrógeno (3 x). Se agregan K_3FeCN_6 (202 g, 615 mmol) y 2-metil-indan-1-ona (20 g, 137 mmol). La mezcla se agita rápidamente bajo nitrógeno a 80° C mientras que solución de amoníaco concentrado acuoso (105 mL) se agrega durante 30 minutos. La agitación se continúa a 80° C durante 20 horas. Cuando se enfría, la solución se hace alcalina mediante adición de hidróxido de sodio (2 g) y se extrae con acetato de etilo (2 x 200 mL). El extracto orgánico se concentra a un volumen de 200 ml y el producto se extrae en HCl acuoso (200 mL, 1M). La fase acuosa ácida se separa, se basifica con hidróxido de sodio, y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se separa, se seca (Na_2SO_4) y el solvente se elimina para dar un aceite naranja.

^1H -RMN(CDCl_3) ppm: 1.38 (s, 3H), 1.8 (br. s, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.80 (d, 1H).

(b) 2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida:

2-Amino-2-metil-indan-1-ona (16.4 g) en THF (100 mL) se enfría a 0° C bajo nitrógeno. Se agrega trietilamina (21 ml) seguida por adición lenta de anhídrido trifluoroacético (18.5 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche luego se eliminan los solventes. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con HCl acuoso

seguido por NaOH acuoso. El extracto orgánico se seca (MgSO_4) y el solvente se elimina. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo) para proporcionar un sólido crema.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.52 (s, 3H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 7.05 (br.s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (d, 1H).

(c) 2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-indan-2-il)-acetamida:

- 5 2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida (3.41 g) en ácido acético (25 mL) y H_2SO_4 (0.5 mL) se agita bajo hidrógeno en la presencia de 10% de Pd/C a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de material de filtro CELITE y el filtrado se concentra en vacío. Después de diluir con agua la mezcla se extrae con éter de dietilo. La fase orgánica se elimina, se lava varias veces con bicarbonato de sodio acuoso y se seca (Na_2SO_4). El solvente se elimina para proporcionar un aceite que se solidifica.

- 10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.55 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 3.28 (d, 2H), 6.28 (br.s, 1H), 7.12 (s, 4H)

(d) 2-Metil-indan-2-ilamina:

- 15 Una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-indan-2-il)-acetamida (6.70 g) y NaOH (4.0 g) en metanol (100 mL) y agua (1 mL) se calienta a 70° C durante 2 horas. El solvente se elimina y el residuo se divide en partes entre HCl acuoso (100 mL, 2M) y acetato de etilo (100 mL). El extracto acuoso se separa, se basifica con NaOH ac., y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO_4), y el solvente se elimina para proporcionar un aceite naranja que se solidifica.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.19 (s, 3H), 1.5 (br.s, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 6.97 (m, 4H).

Intermedio 24

2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina

- 20 (a) 1-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona:

Se agregan cloruro de propionilo 17.5 mL y 1,2,3,3-tetrahidronaftaleno (27.5 mL) lentamente durante 1 hora a una solución agitada de AlCl_3 (61.3 g) en nitrometano (200 mL) a 0° C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas la reacción se agrega con cautela a una mezcla de hielo y HCl concentrado. El producto se extrae con acetato de etilo, se lava con solución salina y se seca (Na_2SO_4).

- 25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.15 (t, 3H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.88 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.60 (m, 1H).

(b) 2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona:

- 30 De acuerdo con el procedimiento de Bhattacharya et.al (Synth. Commun 1996., 26, 1775-1784.) una mezcla de 1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona (37.6 g), hexametenotetramina (44.9 g) y anhídrido acético (38.8 mL) se calienta con agitación a 80° C durante 23 horas. La mezcla se deja enfriar, y se agrega lentamente a una mezcla agitada de acetato de etilo (200 mL) y hidróxido de sodio acuoso (200 mL, 2M). La capa orgánica se separa, se lava con HCl acuoso, solución salina, y se seca (Na_2SO_4). El solvente se elimina para proporcionar un aceite marrón. Este se agrega con cautela a ácido sulfúrico concentrado (120 mL) y la mezcla resultante se calienta a 55° C durante 5 horas seguida por temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Después de secar (Na_2SO_4) el solvente se elimina para proporcionar un aceite. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo /hexano) para proporcionar una mezcla geométrica de isómeros que contienen 2-Metil-1,2,6,7,8,9-hexahidro-ciclopenta[a.]naftalen-3-ona y el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm (mezcla): 1.4 (m, 3H), 1.9 (m, 4H), 2.5-3.0 (m, 6H), 3.35 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.55 (m, 1H).

(c) 2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-acetamida:

- 40 Este compuesto se prepara a partir de una mezcla isomérica, que contiene 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona, de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación de 2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida. La mezcla isomérica de productos se recrystaliza a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar una mezcla 4:1 en favor del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm (componente principal): 1.55(s, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 6.88 (br.s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.57 (s, 1H). TOF MS ES^- m/e 310 (M - H-)

(d) 2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina:

Una mezcla 4:1 de isómeros geométricos, que contienen predominantemente 2,2,2-trifluoro-N.-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-acetamida, se hidrogena sobre Pd/C en ácido acético/H₂SO₄ y los productos se saponifican con NaOH de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de 2-metil-indan-2-ilamina. La mezcla de producto resultante se recrystaliza de forma repetida a partir de hexano para proporcionar el compuesto del título, un isómero único.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.40 (s, 3H), 1.6 (br.s, NH₂), 1.75 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 2.78 (d, 2H), 2.94 (d, 2H), 6.93 (s, 2H).

Intermedio 25

10 2-Etil-indan-2-ilamina

(a) 2-Etil-indan-1-ona:

Este compuesto se prepara a partir del benceno siguiendo los procedimientos análogos a aquellos utilizados para 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 0.97 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.25 (q, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 1H).

(b) 2-Etil-indan-2-ilamina:

Este compuesto se prepara a partir del 2-etil-indan-1-ona mediante procedimientos análogos a aquellos utilizados para el Intermedio 23.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.05 (t, 3H), 1.5 (br.s, NH₂), 2.70 (q, 2H), 2.75 (d, 2H), 3.01 (d, 2H), 7.20 (m, 4H).

20 Intermedio 26

2,5,6-Trimetil-indan-2-ilamina

Este compuesto se prepara a partir del 1,2-dimetilbenceno mediante procedimientos análogos a aquellos utilizados para el 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.29 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.69 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.89 (s, 2H).

25 Intermedio 27

Éster de (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-etilo de ácido acético

(a) (R)-2-[Bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanol:

30 El compuesto del título se prepara a partir del (R)-2-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-oxirano (2.52 g) y bencil-(2-metil-indan-2-il)-amina (2.20 g) mediante un procedimiento análogo al que se utiliza para preparar (S)-8-Benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona en el Ejemplo 19. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, n-hexano/acetato de etilo 4:1 R_f = 0.30).

¹H RMN [CDCl₃, 400MHz] d 1.20 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (1H, d), 3.70 (1H, amplio), 3.80 (1H, d de d), 4.10 (1H, d), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.20 (4H, m), 7.35 (1H, m), 7.60 (1H, d).

35 (b) Éster de (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etilo de ácido acético:

40 (R)-2-[Bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanol (2.75 g) se disuelve en piridina (15 mL). Se agrega anhídrido acético (1.66 g) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 18 horas. Se agrega agua (10 mL) para detener la reacción. Se agrega acetato de etilo (250 mL) y la solución se lava con KHSO₄ 1M (3 x 100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL), agua (100 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, n-hexano/acetato de etilo 4:1 R_f = 0.40).

¹H RMN [CDCl₃, 400MHz] d 1.20 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.80 (3H, m), 3.00 (1H, d), 3.10 (1H, m), 3.20 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.90 (1H, d), 5.20 (2H, s), 5.25 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.10 (4H, m), 7.30 (11H, m), 7.55 (1H, d).

(c) Éster de (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino] -etilo de ácido acético:

- 5 El compuesto del título se prepara a partir del éster de (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)- etilo de ácido acético (2.90 g) mediante un procedimiento análogo al que se utiliza para preparar (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)- 2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol en el Ejemplo 19. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 6 horas. El catalizador se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, nhexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.60).

- 10 ¹H RMN [CDCl₃, 400MHz] d 1.10 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.70 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.15 (1H, d), 3.65 (2H, amplio), 3.75 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.95 (2H, s), 5.20 (1H, m), 6.40 (2H, m), 6.65 (1H, d), 7.20 (14H, m).

Intermedio 28

Bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina

(a) N-(2,5,6-Trimetil-indan-2-il)-benzamida:

- 15 El Intermedio 26 se trata con cloruro de benzoilo en diclorometano/ trietilamina durante 1 hora. La mezcla se lava con HCl 1N, luego con solución de NaHCO₃ saturado, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El residuo se tritura con éter/hexano para proporcionar cristales blancos.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.60 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 3.02 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 6.17 (br.s, NH), 6.90 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.63 (d, 1H).

(b) Bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina:

- 20 A una solución de N-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-benzamida en THF bajo nitrógeno se agrega LiAlH₄ y la mezcla se somete a reflujo durante 48 horas. Se detiene a 0° C con hielo/agua y se extrae con éter, se seca (Na₂SO₄) y el solvente se elimina en vacío. La purificación mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano 1:4) proporciona un aceite incoloro.

- 25 ¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.58 (s, 3H), 1.79 (br.s., NH), 2.40 (s, 6H), 3.00 (d, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.99 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.37 - 7.53 (m, 5H).

Intermedio 29

Éster de (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]- etilo de ácido acético

(a) (R)-1-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etanol:

- 30 Una mezcla de 2-(4-metil-3-nitro-fenil)-oxirano y bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina se calienta a 110° C durante 48 horas. El material se utiliza sin purificación adicional. ES+ MS m/e 538 (MH⁺)

(b) Éster de (R)-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino] -etilo de ácido acético:

- 35 A una solución de (R)-1-(4-Benciloxi-3-nitro-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etanol en piridina se agrega anhídrido acético y la mezcla se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se detiene con agua y después de adición de acetato de etilo se lava dos veces con solución de KHSO₄ acuosa, dos veces con NaHCO₃ acuoso y una vez con solución salina. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano 1:4). ES+ MS m/e 579 (MH⁺)

(c) Éster de (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]- etilo de ácido acético:

- 40 Éster de (R)-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]- etilo de ácido acético en una mezcla de THF y tolueno se agita bajo hidrógeno en la presencia de PtO₂ a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra a través del material de filtro CELITE y el filtrado se concentra en vacío. ES+ MS m/e 549 (MH⁺)

Intermedio 30

5,6-Dietil-2-metil-indan-2-ilamina

(a) N-(5-Acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida:

5 Cloruro de aluminio (3.7 g) se disuelve en nitrometano (12 ml) bajo nitrógeno seguido por N-(2-metil-indan-2-il)-benzamida (3.0 g) a 0° C. Se agrega cloruro de acetilo (0.85 ml) en forma de gotas durante 30 minutos. Después de 4 horas a temperatura ambiente la mezcla se detiene con hielo y HCl concentrado, se extrae con DCM. Las capas orgánicas se lavan con HCl diluido y solución salina. La evaporación del solvente proporciona el producto deseado. ES+ MS m/e 294 (MH⁺)

(b) N-(5-Etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida:

10 Una solución de N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (3.4 g) en etanol (200 ml) y HCl conc. (2 ml) se agita bajo hidrógeno en la presencia de 10% de Pd/C a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtra a través de material de filtro CELITE y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto del título.

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.20 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.55 (q, 2H), 3.05 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 6.35 (br.s, NH), 6.90-7.10 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.65 (s, 2H)

(c) N-(5-Acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida:

15 Este compuesto se prepara a partir del N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (2.6 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto del título. ES+ MS m/e 322 (MH⁺)

(d) N-(5,6-Dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamida:

20 Este compuesto se prepara a partir del N-(5-acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (1.1 g) siguiendo el procedimiento utilizado para preparar N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida. ES+ MS m/e 308 (MH⁺)

(e) Bencil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amina:

Este compuesto se prepara a partir del N-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamida mediante un procedimiento análogo al que se utiliza para preparar bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina en el Intermedio 18. ES+ MS m/e 294 (MH⁺)

25 (f) 5,6-Dietil-2-metil-indan-2-ilamina:

Una solución de bencil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amina (0.48 g) en metanol (10 ml) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de 10% de Pd/C a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de material de filtro CELITE y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto del título. ES+ MS m/e 204 (MH⁺)

30 Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1

Clorhidrato de (R)-8-hidroxi-5-[2-(4,7-Dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona

(a) (R)-8-Benciloxi-5-[2-(4,7-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona:

35 (R)-8-Benciloxi-5-oxiranilcarboestirilo (100 mg, 0.34 mmol), preparado a partir del procedimiento de la bibliografía (Beeley, Lee James; Dean, David Kenneth, PCT Int. Appl. WO 9525104) y 4,7-dimetoxi-indan-2-ilamina (66 mg, 0.34 mmol), preparada a partir del procedimiento de la bibliografía (Sindelar, R. D.; Mott, J.; Barfknecht, C. F.; Arneric, S. P.; Flynn, J. R.; Long, J. P.; Bhatnagar, R. K. J. Med. Chem. (1982), 25(7), 858-64), se disuelven en tolueno (1 mL). La mezcla de reacción se calienta a 110° C y el solvente se deja evaporar. El residuo luego se agita a 110° C durante 4 horas. La reacción se muestra completa mediante TLC. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano/ metanol 20: 1). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 25:1 R_f = 0.10). ES+ MS m/e 487 (MH⁺).

(b) Clorhidrato de (R)-8-hidroxi-5-[2-(4,7-Dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona:

(R)-8-Benciloxi-5-[2-(4,7-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (37 mg, 0.08 mmol) se disuelve en metanol (10 mL) y el compuesto se desprotege al agregar una cantidad catalítica de 10% de paladio sobre carbón y colocar la solución bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 4 horas. El catalizador se filtra, se agrega HCl 1M /éter de dietilo (1.1 equivalente) y el solvente se elimina en vacío. TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 R_f = 0.15). ES+ MS m/e 397 (MH⁺).

Ejemplos 2 al 11

Otros compuestos de la fórmula I se preparan a partir de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarboestirilo ((R)-2-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-oxirano (Intermedio 15) en el Ejemplo 11) y el compuesto apropiado de la fórmula XVII mediante procedimientos análogos a Ejemplo 1. Estos compuestos, en el que R¹ es OH, R² y R³ son H, Ar es un grupo de la fórmula III en el que R²⁹, R³⁰ y R³¹ son H (excepto en el Ejemplo 11, donde Ar es un grupo de la fórmula XV en el que R¹³ es H) y n es 1 (excepto en el Ejemplo 9 donde n es 2) se muestran en la siguiente tabla.

Ejemplo	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	ES+MS m/e (MH ⁺)
2	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H	393
3	H	CH ₃	CH ₃	H	365
4	CH ₃ CH ₂	H	H	CH ₃ CH ₂	393
5	H	-(CH ₂) ₄ -		H	391
6	H	-O(CH ₂) ₂ O-		H	395
7	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	449
8	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	421
9	H	H	H	H	365
10	H	CH ₃ OCH ₂	CH ₃ OCH ₂	H	
11	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H	341

Ejemplo 10: ¹H-RMN(d₄-MeOH) ppm: 2.78 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.28 (6H, s), 3.7 (1H, m), 4.55 (1H, br s), 5.15 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.15 (1H, s), 8.25 (1H, s)

Ejemplo 12

8-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

El Intermedio 10 (18 mg, 0.054 mmol) se disuelve en metanol (2 mL) y se enfría en hielo. Se agrega borohidruro de sodio (6 mg, 0.12 mmol) durante 2 horas. HCl concentrado luego se agrega hasta que el pH alcanza 1, y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se lava con metanol. Las fases líquidas combinadas se evaporan y redisuelven en metanol dos veces. Después de la eliminación del metanol en vacío, el residuo se redisuelve en agua y el pH se lleva a 12 con KOH 1N. El solvente se elimina en vacío y el residuo se co-evapora dos veces con tolueno. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (sílice, CH₂Cl₂/metanol 8:2). ES+ MS m/e 337 (MH⁺).

Ejemplo 13

5-[2-(5,6-Dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Este compuesto se prepara a partir del Intermedio 11 mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 12. ES+MS m/e 397 (MH⁺)

Ejemplo 14

5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Este se prepara a partir del Intermedio 13 (21mg) mediante procedimiento de hidrogenación para la eliminación del grupo bencilo utilizado en el Ejemplo 1.

- 5 $^1\text{H-RMN}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$ ppm 1.11 (t, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.58 (q, 4H), 3.01-3.37 (m, 6H), 4.10-4.16 (m, 1H), 5.31-5.38 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 8.13 (s, 1H).

Ejemplo 15

5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona

(a) 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona:

- 10 Este se obtiene a partir de Intermedio 14 (20 mg) y 5,6-dietil-indan-2-ilamina (72 mg) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación de Intermedio 13.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.14 (t, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (q, 4H), 2.64-3.16 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 7.89-7.94 (m, 3H), 8.68 (d, 2H), 9.15 (s, br, 1H).

(b) 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona:

- 15 Se agrega Ácido clorhídrico 3N (1 mL) a una solución de 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (12 mg) en isopropanol (1mL) y tetrahidrofurano (1mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta durante 18 horas a 40° C. El solvente se elimina en vacío, y el producto se purifica mediante HPLC a escala preparativa sobre una columna C8, eluyendo con un gradiente de agua/acetronitrilo/ácido trifluoroacético. $^{13}\text{C-RMN}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$ ppm: 15.97, 20.09, 26.34, 36.87, 51.75, 59.72, 67.33, 118.41, 119.12, 121.21, 125.45, 126.11, 128.60, 133.35, 137.52, 137.55, 142.32, 142.50, 145.69, 163.24.
- 20

Ejemplo 16

8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

- 25 La hidrogenación de una solución de metanol/etanol de 8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 2) con un catalizador de 10% de paladio sobre carbono a 30° C durante 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno proporciona el compuesto del título después de filtración y evaporación. La purificación adicional se alcanza a través de HPLC preparativo (columna: Phenomenex Luna 10mm 150 mm x 50 mm, eluyente: gradiente de 10% a 95% de acetronitrilo en agua que contiene 0.1% de ácido trifluoroacético, detección UV a 254 nm).

- 30 $^{13}\text{C-RMN}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ ppm: 15.77, 21.42, 25.01, 30.37, 37.73, 37.83, 53.88, 58.68, 67.37, 113.28, 120.21, 122.08, 124.31, 124.34, 131.01, 138.46, 138.52, 139.58, 143.12, 169.44.

Ejemplo 17

N-[2-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil]-formamida

(a) Éster de (R)-1-(4-benciloxi-3-formilamino-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etilo de ácido acético:

- 35 Al Intermedio 29 en tolueno/THF se agrega lentamente una mezcla envejecida de ácido fórmico y anhídrido acético y la reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agrega acetato de etilo y se lava con solución de NaHCO_3 saturada. La purificación mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano 1:2) y tritución con éter proporciona cristales blancuzcos. ES+ MS m/e 577 (MH^+)

(b) N-(2-Benciloxi-5-[(R)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-fenil)-formamida:

- 40 El producto del Ejemplo 17(a) se suspende en etanol y se agrega una cantidad catalítica de NaOCH_3 en metanol. Después de dos horas a 70° C el solvente se elimina y el residuo se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano 2:3) para proporcionar cristales blancos. ES+ MS m/e 535 (MH^+)

(c) N-[2-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil]-formamida:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 17(b) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 34(c). ES+ MS m/e 355 (MH⁺)

Ejemplo 18

5 5-[(R)-2-(5,6-Dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

(a) 8-Benzilamino-5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilaminol-1-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona:

Una mezcla de 5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamina (0.28 g) y 8-benciloxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (0.42 g) en n-butanol (0.7 ml) se coloca en un horno microondas Prolabo durante 75 minutos a 100° C. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, DCM/etanol, 5:1) para proporcionar el producto deseado. ES+ MS m/e 497 (MH⁺)

10 (b) 5-[(R)-2-(5,6-Dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:

Una solución del producto del Ejemplo 18(a) (0.20 g) en metanol (20 ml) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de 10% de Pd/C a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtra a través del material de filtro CELITE y el filtrado se concentra en vacío. La trituración con éter de dietilo proporciona el producto deseado. ES+ MS m/e 407 (MH⁺)

15 Ejemplo 19

Clorhidrato de (S)-5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

(a) (S)-8-Benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona: se prepara a partir del Intermedio 16 (152 mg) y el Intermedio 1 (100 mg) utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(a). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 Rf = 0.25).

20 (b) Clorhidrato de (S)-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 19(a) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 Rf = 0.05).

Ejemplo 20

Clorhidrato de 5-[(R)-1-Hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

25 (a) 8-Benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona:

Este compuesto se prepara a partir del (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarboestirilo (203 mg) y Intermedio 17 (110 mg) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(a). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 Rf = 0.30).

(b) Clorhidrato de 5-[(R)-1-Hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:

30 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 20(a) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 Rf = 0.05).

Ejemplo 21

Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

(a) (R)-8-benciloxi-5-[(S)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:

35 Una solución de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarboestirilo (5.00 g) y 2-amino-5,6-dietilindan (3.87 g) en n-butanol se calienta durante 4 horas a 110° C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega tolueno (100 ml) y la fase orgánica se lava con agua (3 X 25 ml), se carga sobre una columna de cromatografía de gel de sílice y se eluye con tolueno seguido por una mezcla de tolueno: etanol: acetato de etilo: amoníaco conc. (45:10:45:2) para proporcionar el compuesto del título.

(b) Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:

- 5 (R)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (360 mg) se disuelve en metanol (10 mL) y el compuesto se desprotege al agregar una cantidad catalítica de 10% de paladio sobre carbón y colocar la solución bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 4 horas. El catalizador se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto se toma en isopropanol y se agrega una solución de ácido maleico en isopropanol. El compuesto del título se obtiene después de recristalización a partir de etanol. TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 R_f = 0.05). ES+ MS m/e 393 (MH^+).

Ejemplo 22

N-{5-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida

- 10 (a) N-{5-[(R)-2[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-benciloxi-fenil}-formamida:

Este compuesto se prepara a partir del Intermedio 19 (1.00 g), ácido fórmico (155 mg) y anhídrido acético (226 mg) utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 21(a). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.20).

(b) N-{5-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida:

- 15 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 22(a) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.05).

Ejemplo 23

Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol

(a) (R)-2-[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-dimetilamino-fenil)-etanol:

- 20 El Intermedio 19 (0.37 g) se disuelve en CH_3OH (50 mL) y formaldehído, se agrega 37% en agua (5 mL), se disuelve en agua (10 mL). Se agrega una cantidad catalítica de PtO_2 y la solución se agita bajo una atmósfera de H_2 . La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. El catalizador se filtra, el solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.65).

- 25 (b) clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 23(a) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b).

1H RMN [DMSO, 400MHz] δ 1.10(6H,t), 2.55 (4H, q), 3.05(2H,m), 3.10 (6H, s), 3.20 (4H, m), 4.00 (1H, m), 4.95 (1H, m), 7.00 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.80 (1H, s), 9.20 (1H, amplio), 9.75 (1H, amplio), 11.40 (1H, amplio).

30 Ejemplo 24

Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-metilamino-fenol

(a) (R)-2-[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-metilamino-fenil)-etanol;

- 35 El producto del Ejemplo 22 (260 mg) se disuelve en dioxan (20 mL). Se agrega borohidruro de sodio (90 mg) seguido por la adición en forma de gotas de anhídrido acético (142 mg). La mezcla de reacción se agita a 90° C. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 4 horas. El solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, nhexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.65).

(b) Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-metilamino- fenol:

- 40 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 24(a) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b).

¹H RMN [DMSO, 400MHz] δ 1.10(6H,t), 2.55 (4H, q), 2.85 (3H, s), 3.10 (6H, m), 4.00 (1H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (3H, m), 7.15 (1H, m), 7.40 (1H, m), 9.10 (1H, amplio), 9.60 (1H, amplio), 10.80 (1H, amplio).

Ejemplo 25

Clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metanosulfonamida

- 5 (a) N-(5-[[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-acetil]-2-benciloxi-fenil)-metanosulfonamida:

el Intermedio 20 (240mg) se disuelve en diclorometano (10 mL). Se agrega trietilamina (56 mg) seguida por cloruro de metanosulfonilo (58 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. El solvente se elimina en vacío y el producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.40).

- (b) N-(5-[2-[Bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-benciloxi-fenil)-metanosulfonamida:

El producto del Ejemplo 25(a) (120 mg) se disuelve en etanol (10 mL). Se agrega borohidruro de sodio (9 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 3 horas. La mezcla de reacción se detiene con HCl 2M (1 mL), el solvente se elimina en vacío y el residuo se divide en partes entre acetato de etilo (50 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto no se purifica adicionalmente. TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.45).

- (c) clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metanosulfonamida:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 25(b) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b).

¹H RMN [CDCl₃, 400MHz] δ 1.15(6H,t), 2.55 (4H, q), 2.95 (3H,s), 3.10 (6H,m), 4.00 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.10 (1H, amplio), 6.90 (2H, d), 7.00 (2H, s), 7.10 (1H, d of d), 7.25 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, amplio), 9.25 (1H, amplio), 10.00 (1H, s).

Ejemplo 26

- 25 (R)-8-Hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

- (a) (R)-8-Benciloxi-5-[(S)-2-[bencil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona:

(R)-8-Benciloxi-5-oxiranilcarboestirilo (204 mg) y el Intermedio 21 (194 mg) se disuelven en n-butanol (0.5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 110° C durante 22 horas. Al enfriar el solvente se elimina en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, acetato de etilo/hexano 50:50). ES+ MS m/e 573 (MH⁺)

- (b) (R)-8-Hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 26(a) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). ¹H RMN (CD₃OD) ppm: 8.55 (1H, d); 7.5 (1H, d); 7.25 (1H, d); 6.9 (1H, d); 5.6 (1H, m); 4.3 (1H, m); 3.7 (2H, q); 3.6 (2H, dd); 3.3 (2H, dd); 2.4 (12H, s)

Ejemplo 27

8-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

- (a) 8-Benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona:

Una mezcla de 8-benciloxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (500 mg) y 2-metil-indan-2-ilamina (276 mg) en n-butanol (1 mL) se somete a irradiación de microondas, utilizando un instrumento Prolabo Synthwave 402, durante 90 minutos a 110° C. El residuo se absorbe sobre sílice y el producto se purifica mediante cromatografía flash (sílice, cloroformo/ etanol 4:1).

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.30 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.95 (dd, 2H), 3.07 (m, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 8.07 (d, 1H), 8.8-9.5 (br.d, 1H)

(b) 8-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona:

El producto del Ejemplo 27(a) (100 mg, 0.22 mmol) se disuelve en metanol (20 mL) y se desprotege al agregar una cantidad catalítica de 10% de paladio sobre carbón y agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se elimina y el solvente se evapora para proporcionar un sólido amarillo.

- 5 $^1\text{H-RMN}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$ ppm: 1.20 (s, 3H), 2.75 (m, 4H), 2.95 (d, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

Ejemplo 28

5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

- 10 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 2 de acuerdo con el procedimiento de Temple et al, J. Med. Chem., 19, 626-633 (1976).

$^1\text{H-RMN}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$ ppm: 1.08 (t, 3H), 2.55 (q, 4H), 2.96 (dd, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.28 (dd, 2H), 3.99 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 8.07 (d, 1H).

Ejemplo 29

- 15 8-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

(a) 8-Benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona:

Este compuesto se prepara a partir del 8-benciloxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (220 mg) y el Intermedio 24 (150 mg) mediante procedimientos análogos a aquellos del Ejemplo 27(a).

- 20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.37 (s, 1H), 1.78 (m, 4H), 2.1 (br.s, 2H), 2.72 (m, 5H), 2.80 (dd, 2H), 2.95 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 8.05 (d, 1H).

(b) 8-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona:

- 25 Este compuesto se prepara mediante hidrogenación del producto del Ejemplo 29(a) utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 27(b). El producto se purifica mediante HPLC (H_2O , CH_3CN , CF_3COOH , gradiente de elución).

$^1\text{H-RMN}(\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH})$ ppm (TFA salt): 1.65 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 5.48 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

Ejemplo 30

- 30 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-Hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

(a) 5-[(S)-2-[Bencil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona:

- 35 Una mezcla del Intermedio 16 (150 mg) y bencil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-il)-amina (142 mg) en tolueno (1 mL) se calienta a 80° C durante 36 horas. El residuo se purifica mediante cromatografía (sílice, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 20:1) para proporcionar una espuma amarilla.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ ppm: 1.77 (m, 4H), 2.72 (m, 6H), 3.01 (m, 4H), 3.70 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.8 - 8 (m, 13H), 9.05 (br.s, 1H)

(b) 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-Hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:

- 40 Una solución del producto del Ejemplo 30(a) (150 mg) en metanol (20 mL) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de 10% de Pd/C (20 mg) a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se filtra y el producto se purifica mediante cromatografía (sílice, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 20:1) seguida por cristalización (CH_3OH).

¹H-RMN(d₄-CH₃OH) ppm: 1.65 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.86 (dd, 2H), 3.1 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 8.27 (d, 1H).

Ejemplo 31

N-{2-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida

- 5 (a) Éster de (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-metanosulfonilamino-fenil)- etilo de ácido acético:

Este compuesto se prepara a partir del Intermedio 27 (476 mg), trietilamina (231 mg) y cloruro de metanosulfonilo (210 mg) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 25(b). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.45).

- 10 (b) N-{5-[(R)-2-[Bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-benciloxi-fenil}- metanosulfonamida:

El producto del Ejemplo 31(a) (200 mg) se disuelve en CH₃OH (8 mL). Se agrega K₂CO₃ (138 mg) seguido por la adición en forma de gotas de agua (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se muestra completa mediante TLC después de 24 horas. Se agrega acetato de etilo (100 mL) y la solución se lava con agua (50 mL) y solución salina (50 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se elimina en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía de columna flash (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 3:1). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.35).

(c) N-{2-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 31(b) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 R_f = 0.10).

20 Ejemplo 32

{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido etanosulfónico

(a) Éster de (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-etanosulfonilamino-fenil)- etilo de ácido acético:

Este compuesto se prepara a partir del Intermedio 27, trietilamina (242 mg) y cloruro de etanosulfonilo (247 mg) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 25(b). TLC (sílice, n-hexano /acetato de etilo 2:1 R_f = 0.50).

- 25 (b) (5-[(R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-benciloxi-fenil)-amida de ácido Etanosulfónico:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 32(a) mediante un procedimiento análogo a aquel en el Ejemplo 31(b). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 2:1 R_f = 0.40).

(c) {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido etanosulfónico:

- 30 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 32(b) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 R_f = 0.10).

Ejemplo 33

{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

(a) Éster de (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-benciloxi-3-(propano-1-sulfonilamino)-fenil]- etilo de ácido acético:

- 35 Este compuesto se prepara a partir del Intermedio 27 (525 mg), trietilamina (255 mg) y cloruro de 1-propanosulfonilo (288 mg) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 25(a). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1 R_f = 0.25).

(b) (5-[(R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-benciloxi-fenil)- amida de ácido propano-1-sulfónico:

- 40 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 33(a) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 31(b). TLC (sílice, n-hexano/ acetato de etilo 4:1 R_f = 0.15).

(c) {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico:

Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 33(b) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1(b). TLC (sílice, diclorometano/ metanol 10:1 R_f = 0.05).

Ejemplo 34

5 N-{5-[2-(2-Etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metanosulfonamida

(a) N-{2-Benciloxi-5-[(2-etil-indan-2-ilamino)-acetil]-fenil}-metanosulfonamida:

Una mezcla de 2-etil-indan-2-ilamina y N-(2-benciloxi-5-bromoacetil-fenil)-metanosulfonamida se agita en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 20 horas. El producto se aísla mediante filtración. ES+ MS m/e 479 (MH⁺)

(b) N-{2-Benciloxi-5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-fenil}-metanosulfonamida:

10 El producto del Ejemplo 34(a) se suspende en una mezcla de etanol y diclorometano. Se agrega borohidruro de sodio a 0° C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se filtra y cromatografía (sílice, acetato de etilo /etanol 4:1) para proporcionar una espuma blanca. ES+ MS m/e 480 (MH⁺)

(c) N-{5-[2-(2-Etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metanosulfonamida:

15 El producto del Ejemplo 34(b) (0.29 g) en metanol (20 mL) se agita bajo hidrógeno en la presencia de 10% de Pd/C a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra a través del material de filtro CELITE y el filtrado se concentra en vacío, luego se cromatografía (sílice, acetato de etilo/etanol 2:1). Después de trituración con éter/acetato de etilo se obtienen cristales blancuzcos (100 mg).

¹H-RMN(d₄-CH₃OH) ppm: 0.85 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 7.05 (m, 5H), 7.30 (s, 1H). ES+ MS m/e 491 (MH⁺)

20 Ejemplo 35

N-{2-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida

(a) Éster de (R)-1-(4-benciloxi-3-metanosulfonilamino-fenil)-2[bencil-(2,5,6 trimetil-indan-2-il)-amino]- etilo de ácido acético:

25 A una solución de Intermedio 29 en diclorometano y trietilamina a temperatura ambiente se agrega cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agita durante 18 horas. Luego se lava con HCl 0.2 N, solución de NaHCO₃ saturada y solución salina. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano 1:4). ES⁻ MS m/e 625 (M⁻)

(b) N-(2-Benciloxi-5-[(R)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-fenil)-metanosulfonamida:

30 El producto del Ejemplo 35(a) se agita en metanol/agua con K₂CO₃ durante 3 días luego se eliminan los solventes en vacío. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo /hexano 1:2).

¹H-RMN(CDCl₃) ppm: 1.21 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.63-2.82 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 3.20 (br.d, 2H), 3.61 (d, 1H), 3.64 (br.s., 1H), 3.83 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.75 (br.s, NH), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.25- 7.45 (11H).

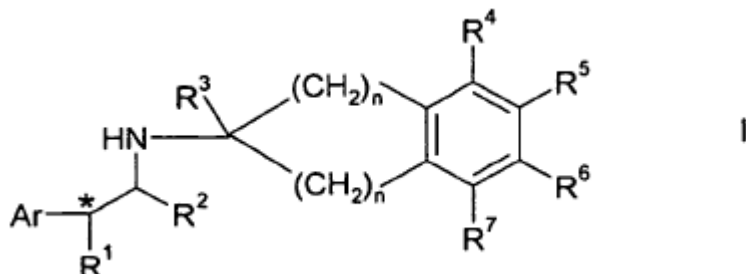
(c) N-{2-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida:

35 Este compuesto se prepara a partir del producto del Ejemplo 35(b) mediante un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 34(c). ES+ MS m/e 405 (MH⁺).

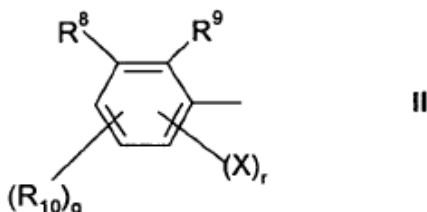
REIVINDICACIONES

1. Un medicamento inhalable que comprende:

(A) un compuesto de la fórmula I



5 o una sal o solvato el mismo que está en una forma inhalable,
donde Ar es un grupo de la fórmula II



R^1 es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi C_1-C_{10} ;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

10 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} , fenilo, alquilo C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{10} sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{10} interrumpido por uno o más heteroátomos, alqueno C_2-C_{10} , tri- alquilsililo C_1-C_{10} , carboxi, alcóxycarbonilo C_1-C_{10} , o $-CONR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ,

15 o R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren denotan un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo O-heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

R^8 es $-NHR^{13}$ donde R^{13} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_{10} interrumpido por uno o más heteroátomos, o $-COR^{14}$, donde R^{14} es hidrógeno, o R^{13} es $-SO_2R^{17}$ donde R^{17} es alquilo C_1-C_{10} o alquilo C_1-C_{10} interrumpido por uno o más heteroátomos, y R^9 es hidrógeno,

20 o R^8 es $-NHR^{18}$ donde $-NHR^{18}$ y R^9 , junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren, denotan un N-heterociclo de 6 miembros;

R^{10} es $-OR^{19}$ donde R^{19} es hidrógeno;

X es alquilo C_1-C_{10} ;

n en ambos casos es 1 o n en ambos casos es 2;

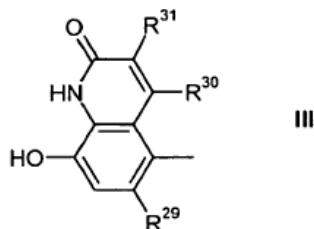
25 q y r son cada uno cero o 1, la suma de q+r es 1 o 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R o S, o una mezcla de la misma, cuando R^1 es hidroxilo o alcoxi C_1-C_{10} ; y

(B) un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable.

2. Un medicamento inhalable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidroxilo y el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco * tiene la configuración R.

3. Un medicamento inhalable de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Ar del compuesto de la fórmula I es un grupo de la fórmula III



5

en el que R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H y

(i) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno $\text{CH}_3\text{O}-$ y R^5 y R^6 son cada uno H; o

(ii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3CH_2- ; o

(iii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3- ; o

10 (iv) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3CH_2- y R^5 y R^6 son cada uno H; o

(v) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 juntos denotan $-(\text{CH}_2)_4-$; o

(vi) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 juntos denotan $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$; o

(vii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$; o

(viii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$; o

15 (ix) n es 2, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H; y

(x) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3OCH_2- .

4. Un medicamento inhalable de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula I es un compuesto seleccionado de

8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

20 5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

25 N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida,

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Clorhidrato de (S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

- N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida,
 Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol,
 Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-metilamino-fenol,
 Clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metanosulfonamida,
- 5 (R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
- 10 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
 N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida,
 {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido etanosulfónico,
 {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico,
 N-{5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metano-sulfonamida, y
- 15 N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida.
5. Un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el compuesto de la fórmula I es (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.
6. Un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el compuesto de la fórmula I es maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.
- 20 7. Un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el compuesto de la fórmula I es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.
8. Un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente uno o más agentes antiinflamatorios o broncodilatadores adicionales.
- 25 9. Un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente un agente anticolinérgico o antimuscarínico.
10. Un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente mometasona.
11. un producto farmacéutico que comprende un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en asociación con un dispositivo de inhalación.
- 30 12. Una forma inhalable de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona o sal o solvato de la misma para uso en el tratamiento de una afección que se evita o alivia mediante activación del β_2 -adrenoreceptor.
13. Una forma inhalable de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona o sal o solvato de la misma para uso en el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 35 14. Un dispositivo de inhalación que contiene un medicamento inhalable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.