

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 339**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10715058 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2421849**

54 Título: **Compuestos de diamina que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico**

30 Prioridad:

**23.04.2009 US 172039 P**

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

**07.08.2013**

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)  
901 Gateway Boulevard  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**HUGHES, ADAM;  
BYUN, DANIEL;  
CHEN, YAN;  
FLEURY, MELISSA;  
JACOBSEN, JOHN, R.;  
STANGELAND, ERIC, L.;  
WILSON, RICHARD, D. y  
YEN, ROSE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 417 339 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**

Compuestos de diamina que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico

## 5 ANTECEDENTES Y TRANSFONDO DE LA INVENCION

Sector de la invención

10 La presente invención, se refiere a nuevos compuestos de diamina 1 que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico. La presente invención, se refiere, también, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales tipos de compuestos, a procedimientos y a intermediarios para preparar tales tipos de compuestos. Los compuestos, encuentran utilidad como agentes broncodilatadores, para tratar trastornos pulmonares.

## 15 Estado actual de la técnica

Los trastornos pulmonares, tales como el asma y la enfermedad obstructiva crónica (COPD – [del inglés, [chronic obstructive pulmonary disease]-]), se tratan, usualmente, mediante broncodilatadores. Véase, por ejemplo, Ziedalski et al., *Advances in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, – Avances en el control de la enfermedad obstructiva crónica -, *Expert Opin. Pharmacother.*, (2003) 4(7), 1063-1082; Tashkin et al., *The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD*, - El rol interpretativo de los broncodilatadores que actúan durante un tiempo prolongado, en el control de la COPD -, *Chest*, 2004: 125; 249-259; y Donohue, *Therapeutic Responses in Asthma and COPD: Bronchodilators*, - Respuestas terapéuticas en el Asma y en la COPD: Broncodilatadores -, *Chest*, 2004: 126; 125-137. Tales tipos de broncodilatadores, se administran, de una forma típica, mediante inhalación, utilizando un dispositivo inhalador que se sostiene manualmente.

Los tipos usualmente utilizados de broncodilatadores usualmente utilizados, de una forma típica, tienen actividad antagonista del receptor muscarínico (a saber, agentes anticolinérgicos), o actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico (adrenorreceptor). Más recientemente, se ha reportado sobre compuestos que tienen ambas actividades, la actividad antagonista del receptor muscarínico y la actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico (MABA – del inglés, muscarinic receptor antagonist and  $\beta_2$  adrenergic receptor agonist activities -). Así, por ejemplo, el documento de patente estadounidense US 7,141,671, registrado en fecha 28 de Noviembre del 2006, da a conocer compuestos de bifenilo, los cuales contienen ambas, actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico.

Se espera que, los compuestos MABA de actuación dual (es decir, los compuestos que tengan ambas, actividad antagonista del receptor muscarínico y actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico), sean particularmente de utilidad para tratar trastornos pulmonares, debido al hecho de que, tales tipos de compuestos, pueden formularse y administrarse como un agente terapéutico individual, pero, una vez administrados, éstos proporcionan una broncodilatación a través de dos modos de acción, distintos, y posiblemente sinérgicos. Adicionalmente, además, los compuestos MABA, tienen el potencial para combinarse con un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide inhalado (ICS), para proporcionar una triple terapia, en un inhalador individual, mediante la utilización de únicamente dos agentes terapéuticos (MABA + ICS).

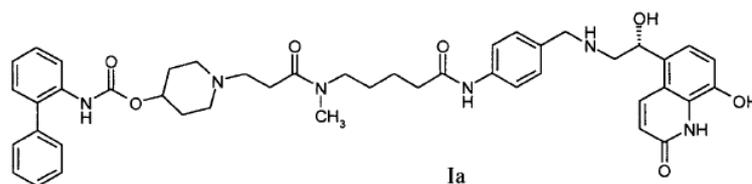
Así, de este modo, existe una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de nuevos compuestos MABA. De un forma particular, existe una necesidad en cuanto al hecho de disponer de compuestos MABA, que sean altamente efectivos, como ambos, es decir, como poseyendo una actividad antagonista del receptor muscarínico y una actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico. Adicionalmente, además, los compuestos MABA, los cuales posean una larga duración de la acción, es decir, los compuestos que proporcionan una broncodilatación significativa, durante un transcurso de tiempo de por lo menos aproximadamente 24 horas, después de la administración mediante inhalación, pueden ser particularmente útiles, para tratar ciertos trastornos o desórdenes pulmonares, en donde se desea una administración de una vez al día de un agente broncodilatador.

## 55 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere a nuevos compuestos de diamina, los cuales tienen ambas actividades, actividad antagonista del receptor muscarínico, y actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico. Tales tipos de compuestos, producen una broncodilatación, cuando se administran a un mamífero, mediante inhalación. Se ha encontrado que, los compuestos de la presente invención, poseen una larga duración de acción, como por ejemplo, para producir una broncodilatación, durante por lo menos un transcurso de tiempo de 24 horas, después de la administración. Correspondientemente en concordancia, se espera que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad y ventajosos como agentes terapéuticos, para tratar trastornos pulmonares.

La invención, proporciona un compuesto de la fórmula la

5



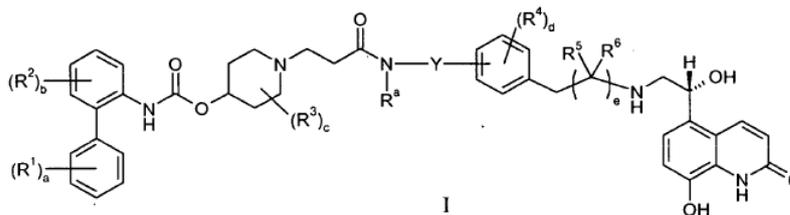
Ia

o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

10

La fórmula Ia, es un miembro de la clase de los compuestos de la fórmula I:

15



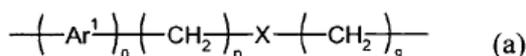
I

20

en donde,

Y, es un grupo de la formula (a)

25



e Y, se encuentra unida, en la posición 3 ó 4 del anillo de fenileno, con relación al grupo  $-\text{CH}_2(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ ;

X, se selecciona entre  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  y  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ;

30

$\text{Ar}^1$ , se selecciona de entre fen-1,3-ileno y fen-1,4-ileno, en donde, el grupo fenileno, se encuentra sustituido o insustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{O}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ), y halo;

cada  $\text{R}^1$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{O}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ), hidroxilo y halo;

cada  $\text{R}^2$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{O}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ) y halo;

35

cada  $\text{R}^3$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; ó dos grupos  $\text{R}^3$ , se encuentran unidos, para formar alquileno  $\text{C}_{1-3}$ , alquenileno  $\text{C}_{1-3}$ , u oxiran-2,3-diílo;

cada  $\text{R}^4$ , se selecciona, de una forma independiente, de entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,  $-\text{O}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ), y halo;

$\text{R}^5$ , se selecciona de entre hidrógeno, metilo y etilo;

$\text{R}^6$ , se selecciona de entre hidrógeno, metilo y etilo;

40

$\text{R}^a$ , se selecciona entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

a, es 0, 1, 2, ó 3;

b, es 0, 1, 2 ó 3;

c, es 0, 1, 2, 3, ó 4;

d, es 0, 1, 2 ó 3;

45

e, es 0 ó 1;

n, es 0 ó 1;

p, es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6; con la condición de que, cuando n es 0, p es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

q, es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

50

o una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable.

Tal y como se utiliza en la parte que sigue de este documento, la frase "compuesto de la fórmula I", significa un compuesto de la fórmula I, ó una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, es decir, esta frase, significa un compuesto de la fórmula I, en una forma de base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, a menos de que se indique de otro modo; y de una forma similar, con "compuesto de la fórmula Ia".

55

En otro de sus aspectos, la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la fórmula Ia; (b) un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. Ese aspecto de la invención, incluye, por ejemplo, composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración mediante inhalación.

60

En todavía otro de sus aspectos, la presente invención, se refiere a una composición que comprende (a), un compuesto de la fórmula Ia, y (b), un agente antiinflamatorio esteroideo, (como por ejemplo, un corticosteroide). El término "agente anti-inflamatorio esteroideo", tal y como se utiliza aquí, en este documento, incluye sales farmacéuticamente aceptables y / o solvatos, de tales agentes, a menos de que se indique de otra forma. La presente invención, se refiere, también, a una composición farmacéutica, la cual comprende (a) un compuesto de la

65

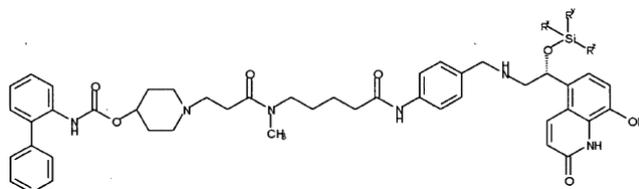
fórmula Ia; (b) un agente anti-inflamatorio no esteroideo; y c) un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. Estos aspectos de la invención, incluyen, por ejemplo, a composiciones apropiadas para la administración mediante inhalación. En una forma particular de presentación, el agente anti-inflamatorio esteroideo, es un corticosteroide (como por ejemplo, un glucocorticoide), tal como un propionato de fluticasona, o un solvato de éste, o fluorato de fluticasona, o solvato de ésta.

La invención, encuentra utilidad en un procedimiento para tratar un trastorno o desorden pulmonar, el cual comprende la administración de un compuesto de fórmula I, al paciente. Éste incluye, por ejemplo, tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o asma. Son también de utilidad los procedimientos en los cuales se administra un agente anti-inflamatorio esteroideo, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de la fórmula I, para tratar un trastorno pulmonar.

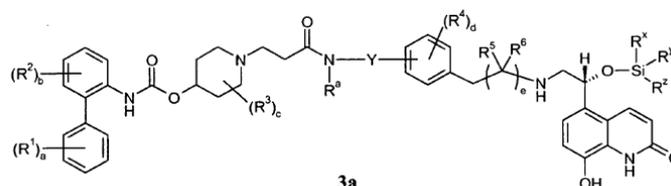
La invención, encuentra también utilidad en un procedimiento para producir broncodilatación, en un mamífero, procedimiento éste el cual comprende la administración de una cantidad que produzca broncodilatación, de un compuesto de la fórmula Ia, a un mamífero, como por ejemplo, un humano.

La invención, encuentra también utilidad, en un procedimiento para antagonizar un receptor muscarínico y agonizar un receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, en un sistema biológico o muestra biológica, que comprenda un receptor muscarínico y un receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, comprendiendo, el procedimiento, el tratamiento de un sistema biológico o muestra biológica, con un compuesto de la fórmula I. pueden utilizarse ambos tipos de procedimientos, los procedimientos in vivo y los procedimientos in vitro.

La invención, se refiere, también, a un procedimiento y nuevos intermediarios para proporcionar un compuesto de la fórmula Ia. En uno de tales tipos de procedimientos, la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula



o una sal de éste, el cual es un ejemplo específico de un compuesto de la fórmula general 3a:



o una sal de éste, en donde,  $R^x$  y  $R^y$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, y -alquil  $C_{1-4}$ -(fenilo); y  $R^z$ , se selecciona entre alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, -alquil  $C_{1-4}$ -(fenilo) y -O-(alquilo  $C_{1-4}$ ).

En todavía otro de sus aspectos del procedimiento, la presente invención, se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula Ia, comprendiendo, el procedimiento, la desprotección de un compuesto de la fórmula anteriormente proporcionada, arriba, con objeto de proporcionar un compuesto de la fórmula Ia.

Otros aspectos y formas de presentación de la presente invención, se describen aquí, en este documento.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula Ia, contienen varios grupos básicos (como por ejemplo, grupos amino), y así, por lo tanto, dichos compuestos, pueden existir como base libre, o en varias formas de sales, tales como la forma de sal mono-protonada, o una sal di-protonada o mezclas de éstas. Todas estas formas, en su totalidad, se encuentran incluidas en el ámbito de la presente invención, a menos de que se indique de otro modo. La presente invención, incluye, también, compuestos marcados isotrópicamente, de la fórmula Ia, es decir, compuestos de la fórmula Ia, en donde, un átomo, se ha reemplazado o enriquecido con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente, con respecto a la masa atómica que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I, incluyen, aunque no de una forma limitada en cuanto a éstos, a  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y  $^{18}\text{F}$ . Son de un interés particular, los compuestos de la fórmula Ia, enriquecidos con tritio ó con carbono 14, compuestos éstos, los cuales pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de distribución de tejidos. Son también de un interés particular, los compuestos de la fórmula Ia, enriquecidos con deuterio, de una forma específica, en un sitio de metabolismo, compuestos éstos, los cuales, según se espera, tendrían una mayor estabilidad metabólica. Son también de un interés particular, los

compuestos de la fórmula Ia, enriquecidos con un isótopo que emite un positrón, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , compuestos éstos, los cuales pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET).

- 5 En una forma de presentación, el compuesto de la fórmula Ia, es una base libre. En otra forma de presentación, el compuesto de la fórmula Ia, es una sal en forma de mono-sal. En todavía otra forma de presentación, el compuesto de la fórmula Ia, es una sal en la forma de di-sal.

#### Definiciones

- 10 Cuando se describen los compuestos, composiciones, procedimientos y procesos de la invención, los términos que siguen a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo.

- 15 Los términos en forma singular "un" "una", "el", "la", incluyen, también, sus correspondientes términos en plural, a menos que, el contexto de uso, especifique claramente un modo distinto.

- 20 El término "alquilo", significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, o combinaciones de éste. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y por el estilo.

- 25 Cuando se prevé un número específico de átomos de carbono, para un término particular utilizado aquí, en este documento, el número de átomos de carbono, se muestra después del término. Así, por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-3</sub>", significa un grupo alquilo, el cual tiene de 1 a 3 átomos de carbono, en donde, los átomos de carbono, se encuentran en cualquier configuración químicamente aceptable, incluyendo a las configuraciones lineales o ramificadas.

- 30 El término "alquilenos", significa un grupo hidrocarburo, saturado, divalente, el cual puede ser lineal o ramificado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilenos, contienen, típicamente, de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilenos representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, y por el estilo.

- 35 El término "grupo protector de amino" (o grupo amino-protector), significa un grupo protector, apropiado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a tert.-butoxicarbonilo (Boc); trietilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); bencilo, formilo, trimetilsililo (TMS), y tert.-butildimetilsililo (TBS).

- 40 El término "grupo protector de carboxilo (o grupo carboxilo-protector, significa un grupo protector, apropiado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo carboxilo (a saber, un grupo -COOH). Los grupos carboxilo-protectores apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a ésteres, tales como metilo, etilo, tert.-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), tert.-butildimetilsililo (TBS, TBDMS), Y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM).

- 45 El término "halo, significa flúor, cloro, bromo y yodo.

- 50 El término "grupo protector de hidroxilo" (o grupo hidroxilo-protector), significa un grupo protector, apropiado para evitar o prevenir reacciones no deseables, en un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxilo-protectores, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos sililo, incluyendo a los grupos (alquil C<sub>1-6</sub>)-sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), y tert.-butildimetilsililo (TBS); y a ésteres (grupos acilo), que incluyen a los grupos alcanóilo C<sub>1-6</sub>, tales como formilo y acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM). Adicionalmente, además, dos grupo hidroxilo, pueden también encontrarse protegidos, como un grupo alquilideno, tal como prop-2-ilidina, formados, por ejemplo, mediante la reacción con una cetona, tal como la acetona.

- 55 El término "grupo saliente", significa un grupo funcional o un átomo que puede desplazarse mediante otro grupo funcional o un átomo, en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A título de ejemplos, los grupos salientes representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos cloro, bromo y yodo; grupos de ésteres sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, y nosilato; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, y trifluoroacetoxi.

- 60 El término "micronizado(a)" o "en forma micronizada", significa partículas en las cuales, por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 90 por ciento de las partículas, tienen un diámetro de por menos de 10  $\mu\text{m}$ , a menos de que se indique de otro modo.

65

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, o a un mamífero, tal como un humano (como por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos, para un régimen dado de dosificación). Los ejemplos representativos de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales del ácido ascórbico, del ácido benzenosulfónico, del ácido benzóico, del alcanforsulfónico, del ácido cítrico, del ácido etanosulfónico, del ácido edisílico, del ácido fumárico, del ácido gentísico, del ácido glucónico, del ácido glutámico, del ácido hipúrico, del ácido bromhídrico, del ácido clorhídrico, del ácido isetiónico, del ácido láctico, del ácido lactobiónico, del ácido maléico, del ácido málico, del ácido mandélico, del ácido metanosulfónico, del ácido múcico, del ácido naftalenosulfónico, del ácido naftaleno-1,5-disulfónico, del ácido naftaleno-2,6-disulfónico, del ácido nicotínico, del ácido nítrico, del ácido orótico, del ácido pamóico, del ácido pentoténico, del ácido fosfórico, del ácido succínico, del ácido sulfúrico, del ácido tartárico, del ácido p-toluenosulfónico, y del ácido xinafóico.

El término “derivados protegidos de éste”, significa un derivado del compuesto específico, en el cual, uno o más grupos funcionales del compuesto, se encuentran protegidos o bloqueados, para que no puedan acontecer reacciones no deseadas con un grupo protector o de bloqueo. Los grupos funcionales que pueden protegerse, incluyen, a título de ejemplo, a los grupos carboxi, los grupos amino, los grupos hidroxilo, los grupos tioles, y los grupos carbonilo. Los grupos protectores apropiados, para tales tipos de grupos funcionales, se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se ejemplifican mediante las enseñanzas de T. W. Greene y G. M. Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, - Grupos protectores en la síntesis orgánica, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en dicho estudio.

El término “sal de éste”, significa un compuesto formado cuando un hidrógeno de un ácido, se reemplaza mediante un catión, tal como un catión de metal, o un catión inorgánico, y por el estilo. Así, por ejemplo, el catión, puede ser un catión, en forma protonada de un compuesto de la fórmula Ia, es decir, en donde, uno o más grupos amino se han protonado mediante un ácido. De una forma típica, la sal, es una sal farmacéuticamente aceptable, si bien, no obstante, este requisito no se requiere para las sales de los compuestos intermedios o intermediarios, los cuales no están previstos para la administración a un paciente.

El término “solvato”, significa un complejo o agregado formado por uno o más moléculas de soluto, es decir, un compuesto de la fórmula Ia, o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Tales tipos de solvatos, de una forma típica, son sólidos cristalinos, que tiene un factor de relación molar substancialmente fijo, del soluto con respecto al disolvente. Los ejemplos representativos de disolventes, incluyen, a título de ejemplo, al agua, al metanol, al etanol, al isopropanol, y al ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado, es un hidrato.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa una cantidad suficientemente efectiva, para efectuar el tratamiento, cuando éste se administra a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término “tratar” ó “tratamiento”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa el tratar o el tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como la COPD ó el asma), en un paciente, tal como un mamífero (de una forma particular, un humano), el cual incluye:

- (a) evitar que acontezca la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, eliminando o provocando la regresión de la enfermedad, trastorno, o condición médica, en un paciente,
- (c) suprimir la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, enlenteciendo o interrumpiendo el desarrollo de la enfermedad, trastorno o condición médica, en un paciente; ó
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno, o condición médica, en un paciente.

La totalidad de los otros términos utilizados aquí, en este documento, pretenden tener su significado ordinario, tal y como éste se entiende, por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica.

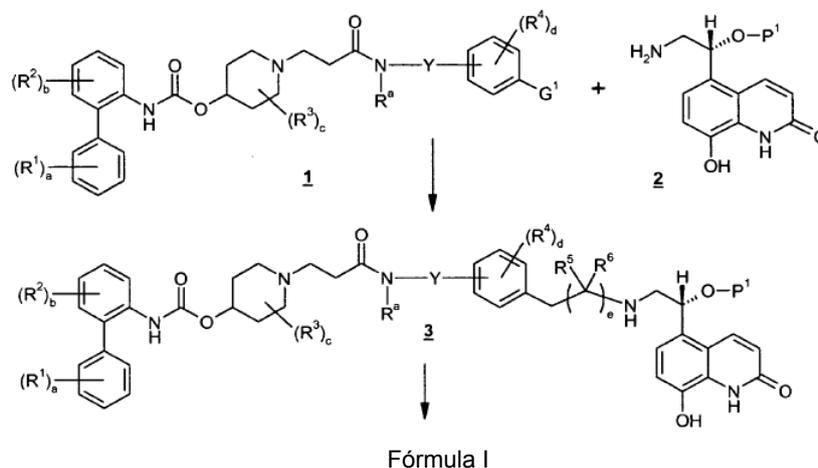
#### Procedimientos Sintéticos generales

Los compuestos de la presente invención, de la fórmula Ia, pueden prepararse en concordancia con los métodos y procedimientos generales para los compuestos de la fórmula general I, mediante la utilización de materiales de partida y reactivos, fácilmente obtenibles en el mercado, o que se preparan, de una forma rutinaria. Los sustituyentes y las variables (como por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y, a, b, etc.) utilizados en los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, tienen los mismos significados, que los que los definidos en cualquier otro lugar, aquí, en este documento, a menos de que se indique de otro modo. Adicionalmente, además, pueden utilizarse los compuestos que tienen un átomo ácido o básico, o un grupo funcional, o éstos pueden producirse como una sal, a menos de que se indique de otro modo (en algunos casos, el uso de una sal, en una reacción particular, requerirá la conversión de

la sal a una forma de no sal, como por ejemplo, una base libre, mediante la utilización de procedimientos de rutina, antes de llevar a cabo la reacción).

El esquema I, ilustra un procedimiento típico, para preparar compuestos de la fórmula I (en donde,  $R^6$ , es hidrógeno)

Esquema I



en donde,

$G^1$ , es  $-\text{CHO}$ , ó  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ; y

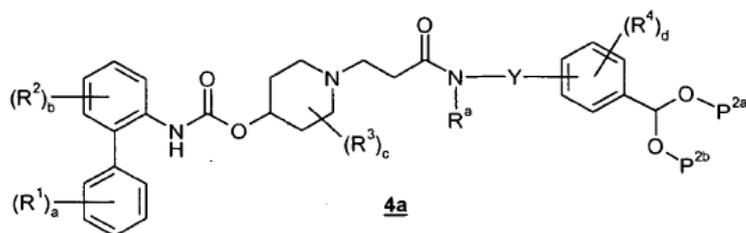
$P^1$ , es un grupo protector de hidroxilo, tal como el tert.-butildimetilsilo.

En este procedimiento, el compuesto 1, se hace reaccionar con aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de un compuesto 2, en presencia de un agente reductor, para proporcionar el compuesto 3. Pueden utilizarse, en esta reacción, cualquier agente reductor apropiado, incluyendo, a título de ilustración, un reactivo de hidruro metálico, tal como el brohidrato sódico, el triacetoxiborhidrato sódico, o el cianoborhidrato sódico, ó hidrógeno y un catalizador de metal, tal como paladio sobre carbono. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$  hasta los aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  (como por ejemplo, desde aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $5^\circ\text{C}$ ), durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 6 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. De una forma típica, esta reacción, se lleva a cabo en un diluyente, tal como el diclorometano (DCM) o el dicloroetano. De una forma opcional, el diluyente, puede contener un disolvente prótico, tal como el metanol. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía. De una forma alternativa, y en caso deseado, la mezcla de reacción que contiene el compuesto 3, puede utilizarse directamente, en la siguiente etapa de la síntesis, sin un aislamiento o purificación adicional.

Se procede, a continuación, a desproteger el compuesto 3, para proporcionar un compuesto de la fórmula I. Las condiciones particulares que se utilizan para desproteger el compuesto 3, dependerán del grupo protector empleado. Así, por ejemplo, cuando  $P^1$ , es un grupo protector de sililo, tal como el butildimetilsililo, el tert.-butildifenilsililo, el difenilmetilsililo, el di-tert.-butilmedilsililo, ó el butoxidifenilsililo (es decir, un compuesto de la fórmula 3a, de la forma que se define aquí, en este documento), esta reacción de desprotección, se lleva a cabo, de una forma típica, procediendo a poner en contacto un compuesto de la fórmula 3, con una fuente del ión fluoruro. En una forma particular de presentación, la fuente del ión fluoruro, es un el trihidrofluoruro de trietilamina. Otras fuentes apropiadas del ión fluoruro, incluyen al fluoruro de tetrabutilamonio, al fluoruro de potasio con 18-corona-6, fluoruro de hidrógeno, o fluorhidrato de piridina. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta los aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  (como por ejemplo, a una temperatura que vaya desde los aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  hasta los aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ ), durante un transcurso de tiempo que vaya desde las aproximadamente 24 horas hasta las aproximadamente 72 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. De una forma típica, esta reacción, se lleva a cabo en un diluyente, tal como el diclorometano (DCM) o el dicloroetano. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

Los compuestos de la fórmula 1, se preparan, de una forma típica, procediendo a desproteger el correspondiente intermediario acetal o cetal. Así, por ejemplo, cuando  $G^1$  es  $-\text{CHO}$ , los compuestos de la fórmula 1, se preparan, de una forma típica, procediendo a desproteger un intermediario de la fórmula 4a:

5



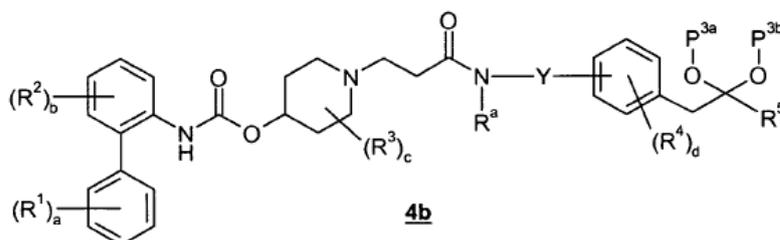
10

en donde, P<sup>2a</sup> y P<sup>2b</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, entre alquilo C<sub>1-6</sub>, ó bien, P<sup>2a</sup> y P<sup>2b</sup>, se unen, conjuntamente, para formar alquileno C<sub>2-6</sub>, de una forma típica, alquileno C<sub>2-4</sub>.

15

De una forma similar, cuando G<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>5</sup>, los compuestos de la fórmula 1, se preparan, de una forma típica, procediendo a desproteger un intermediario de la fórmula 4b:

20



25

en donde, P<sup>2a</sup> y P<sup>2b</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, entre alquilo C<sub>1-6</sub>, ó bien, P<sup>3a</sup> y P<sup>3b</sup>, se unen, conjuntamente, para formar alquileno C<sub>2-6</sub>, de una forma típica, alquileno C<sub>2-4</sub>.

30

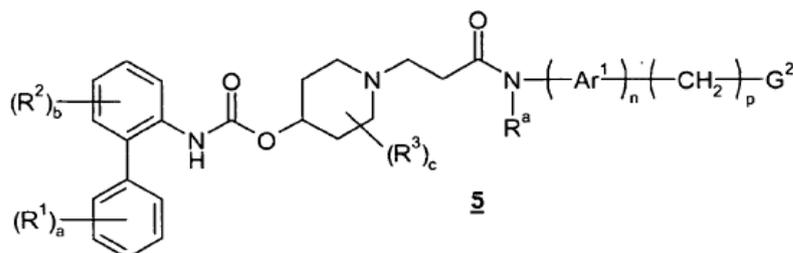
La desprotección de los compuestos 4a ó 4b, se lleva a cabo, típicamente, procediendo a hacer reaccionar 4a ó 4b, con un ácido acuoso, con objeto de hidrolizar el grupo acetal o cetal, y proporcionar el correspondiente aldehído o cetona del compuesto 1. Puede emplearse, en esta reacción, cualquier ácido apropiado, incluyendo, a título de ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido metanosulfónico, o el ácido p-toluenosulfónico. La reacción de hidrólisis, se lleva, a cabo, de una forma típica, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0°C hasta los aproximadamente 30°C (como por ejemplo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 20°C hasta los aproximadamente 25°C), durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 6 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. De una forma típica, esta reacción, se lleva a cabo en un diluyente, tal como metanol, etanol, isopropanol, diclorobromometano/etanol ó acetonitrilo. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía. De una forma alternativa, y en caso deseado, la mezcla de reacción que contiene el compuesto 1, puede utilizarse directamente, en la siguiente etapa de la síntesis, sin un aislamiento o purificación adicional.

40

45

Los compuestos de la fórmula 4a ó 4b, se preparan, de una forma típica, procediendo a acoplar un compuesto de la fórmula 5:

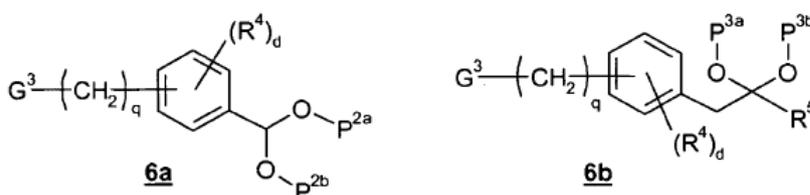
50



55

con un compuesto de la fórmula 6a ó 6b:

60



65

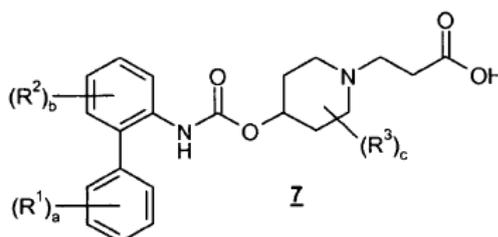
en donde,

$G^2$ , es  $-NH_2$  y,  $G^3$ , es  $-COOH$ ; ó  $G^2$ . es  $-COOH$  y  $G^3$  es  $-NH_2$ .

5 La reacción de acoplamiento entre el compuestos 5 y el compuesto 6a ó 6b, para formar el compuesto 4a ó 4b, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de un reactivo de acoplamiento ácido carboxílico – amina. En esta reacción, pueden utilizarse cualesquiera reactivos de acoplamiento ácido carboxílico – amina, incluyendo, a título de ilustración, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP); *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI); dicitclohexilcarbodiimida (DCC); 3-(di-etoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT); clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl); 2-(7-aza-1H-hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU); hexafluorofosfato 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio (HCTU); 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt); *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt); hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBOP); hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrop); tetrafluoroborato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TATU); tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU); tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)uranio (TDBTU); tetrafluoroborato de *O*-(*N*-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TSTU); y combinaciones de éstos, tales como EDC y HOBt.

20 La reacción de acoplamiento, se lleva a cabo, de una forma típica, procediendo a hacer reaccionar desde aproximadamente 0,95 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, del compuesto de amina (5, cuando  $G^2$ , es  $-NH_2$ ; ó 6a ó 6b, cuando,  $G^3$  es  $-NH_2$ ), con el ácido carboxílico (5, cuando  $G^2$ , es  $-COOH$ ; ó 6a ó 6b, cuando  $G^3$  es  $-COOH$ ), en presencia del reactivo de acoplamiento. El reactivo de acoplamiento, se utiliza, de una forma típica, en una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, con relación al ácido carboxílico. Generalmente, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de una amina impedida, tal como la diisopropiletilamina (DIEA), la *N*-metilmorfolina (NMM), la colidina, la 2,3,5,6-tetrametilpiridina (TEMP), la 2,6-di-*tert*-butil-4-dimetilaminopiridina (DBDMAP), y por el estilo, en un diluyente, tal como el diclorometano, el tetrahydrofurano, el 1,4-dioxano, el acetonitrilo, la dimetilformamida, la dimetilacetamida, la *N*-metilpirrolidona, o mezclas de éstos. La reacción, se lleva, a cabo, de una forma típica, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente  $-20^\circ C$  hasta los aproximadamente  $50^\circ C$  (como por ejemplo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente  $20^\circ C$  hasta los aproximadamente  $25^\circ C$ ), durante un transcurso de tiempo que va desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 30 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

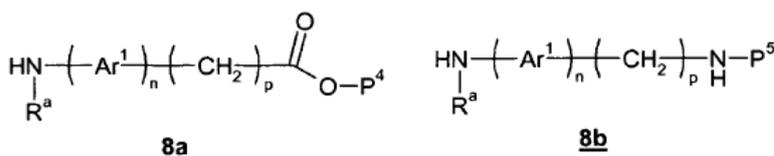
Los compuestos de la fórmula 5, se preparan, de una forma típica, mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula 7:



40

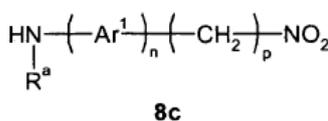
45

50 con un compuesto de la fórmula 8a, 8b, u 8c:



55

60



en donde,  $P^4$ , es un grupo carboxilo-protector (tal como alquilo  $C_{1-6}$ , incluyendo a metilo, etilo, n-propilo, y por el estilo; o bencilo), y  $P^5$ , es un grupo amino-protector ((tal como BOC, Fmoc, o Cbz). Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula 8c, el grupo nitro, se reduce, subsiguientemente, a un grupo amino, utilizando reactivos y

65

procedimientos estándar, tales como un metal consistente en zinc, de aluminio o de hierro, y un ácido (tales como el ácido acético, o el ácido clorhídrico), o una hidrogenación catalítica. En esta forma de presentación, p, de una forma típica, es 0.

5 Los compuestos de la fórmula 8a, 8b y 8c, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien son conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos pueden prepararse mediante la utilización variaciones de procedimientos de rutinas, los cuales son conocidos en el arte especializado de la técnica.

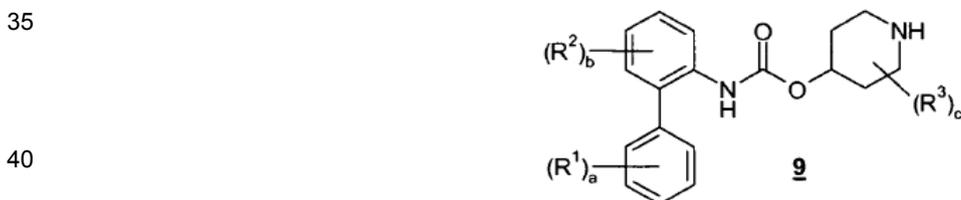
10 Los compuestos representativos de la fórmula 8a, incluyen, a título de ejemplo, al 4-(metilamino)butirato de metilo, 5-(metilamino)pentanoato de metilo, al 3-(metilamino)benzoato de metilo, al 4-(metilamino)benzoato de metilo, al 3-(metilamino)-4-metilbenzoato de metilo y al [3-(metilamino)fenilo]acetato de metilo.

15 Los compuestos representativos de la fórmula 8b, incluyen, a título de ejemplo, al éster tert.-butílico del ácido (3-metilaminopropil)carbámico, éster 9H-fluoren-9-il-metilico del ácido (3-metilaminopropil)carbámico, éster tert.-butílico del ácido (4-metilaminobutil)carbámico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-metilaminobutil)carbámico, éster tert.-butílico del ácido (3-metilaminofenil)carbámico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (3-metilaminofenil)carbámico, éster tert.-butílico del ácido (4-metilaminofenil)carbámico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-metilaminofenil)carbámico, éster tert.-butílico del ácido (3-metilaminobencil)carbámico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (3-metilaminobencil)carbámico, éster tert.-butílico del ácido (4-metilaminobencil)carbámico, y éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-metilaminobencil)carbámico.

Los compuestos representativos de la fórmula 8c, incluyen, a título de ejemplo, a la N-metil-3-nitroanilina, la N-metil-4-nitroanilina, la N-etil-3-nitroanilina, y la N-etil-4-nitroanilina.

25 La reacción de acoplamiento ácido carboxílico – amina, entre el compuesto 7 y el compuesto 8a u 8b, para formar el compuesto 5, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de reactivos y condiciones de reacción tales como los que se describen aquí, en este documento, para acoplar un ácido carboxílico y una amina (como por ejemplo, el compuesto 5 y el compuesto 6a ó 6b). Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

Los compuestos de la fórmula 7, se preparan, de una forma típica, procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 9:

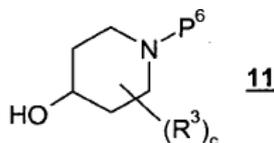


45 con aproximadamente 0,95 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido acrílico. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en un diluyente, tal como el diclorometano, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 20°C hasta los 70°C (como por ejemplo, a una temperatura de 50°C), durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 6 horas hasta las aproximadamente 30 horas, o hasta que se haya completado substancialmente la reacción. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

50 Los compuestos de la fórmula 9, son conocidos, en el arte especializado de la técnica, o bien, éstos pueden prepararse mediante la utilización de variaciones de rutina de los procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, los procedimientos para preparar tales tipos de compuestos, se encuentran a disposición en la publicación de la solicitud de patente estadounidense n° U.S., 2004 /0167167 A1 y en el trabajo de R. Naito et al., Chem. Pharm. Bull., 46(8) 1286-1294 (1998). A título de ilustración, los compuestos de la fórmula 9, se preparan, de una forma típica, procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 10:



con un alcohol de la fórmula 11:



en donde, P<sup>6</sup>, es un grupo amino-protector, tal como bencilo, BOC, Fmoc, ó Chz.

Los ejemplos representativos de la fórmula 10, incluyen, a título de ejemplo, al isocianato de 2-(fenil)fenilo, isocianato de 2-(fenil)-5-metilfenilo, isocianato de 2-(3-clorofenil)-4,6-difluorofenilo, isocianato de 2-(fenil)-6-fluorofenilo, isocianato de 2-(fenil)-5-bromofenilo, isocianato de 2-(4-bromofenil)-5-bromofenilo, isocianato de 2-(fenil)-4-metoxifenilo, isocianato de 2-(4-metoxifenil)fenilo, e isocianato de 2-(fenil)-5-metoxifenilo.

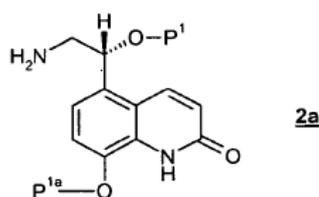
Los compuestos representativos de la fórmula 11, incluyen, a título de ejemplo, a la 4-hidroxi-1-bencilpiperidina, éster *tert.*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico, 4-hidroxi-4-metil-1-bencilpiperidina, 2-bencil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol, 2-bencil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol, 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol, 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, 3-bencil-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol, 9-bencil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol, 8-bencilnortropina, y 8-bencilnorpseudotropina.

Esta reacción, se lleva a cabo mediante la reacción de 10, con aproximadamente 0,95 hasta 1,2 equivalentes molares de 11, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 20°C hasta los aproximadamente 100°C (como por ejemplo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 60°C hasta los aproximadamente 80°C), durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 6 horas hasta las aproximadamente 24 horas, o hasta que se haya completado substancialmente la reacción. En caso deseado, esta reacción, puede llevarse a cabo en un diluyente, tal como el diclorometano o el tolueno. De una forma alternativa, esta reacción, puede llevarse a cabo en ausencia de un diluyente. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía. De una forma alternativa, la mezcla de reacción, se utiliza directamente en la siguiente etapa de la síntesis, sin aislamiento del producto.

Se procede, a continuación, a retirar el grupo amino-protector, P<sup>6</sup>, mediante la utilización de procedimientos convencionales, con objeto de proporcionar el compuesto 9. Así, por ejemplo, cuando P<sup>6</sup>, es un grupo bencilo, la reacción de desprotección, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de hidrógeno o de formiato amónico, en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio. Los ejemplos representativos, incluyen, a título de ilustración, al paladio sobre carbono, o hidróxido de paladio sobre carbono. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 20°C hasta los aproximadamente 50°C (como por ejemplo, a una temperatura de 40°C), durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 6 horas hasta las aproximadamente 24 horas, o hasta que se haya completado substancialmente la reacción. De una forma típica, esta reacción, se lleva a cabo en un diluyente, tal como el metanol, el etanol ó el isopropanol. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

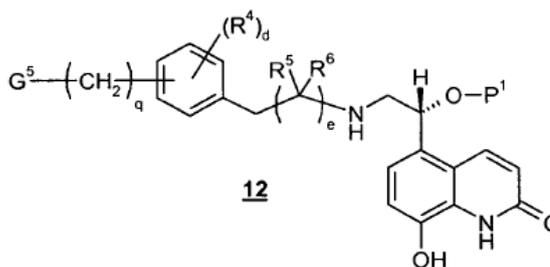
Los compuestos de la fórmula 2, son conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos prepararse a partir de materiales de partida y reactivos que se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de procedimientos que son bien conocidos. Así, por ejemplo, la preparación de un compuesto de la fórmula 2, en donde, P<sup>1</sup>, es *tert.*-butildimetilsililo, se encuentra descrita en la publicación de la solicitud de patente estadounidense US nº 2006 /0035931, publicada en fecha 16 de Febrero del 2006. Otros grupos protectores que pueden ser empleado, para P<sup>1</sup>, incluyen, por ejemplo, al dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *tert.*-butildifenilsililo, y difenilmetsililo.

Adicionalmente, y en caso deseado, el grupo hidroxilo de 2, puede también encontrarse protegido, es decir que, puede utilizarse un compuesto de la fórmula 2a:



en donde  $P^{1a}$ , es un grupo hidroxiprotector, tal como un grupo bencilo ó 4-metoxibencilo. Así, por ejemplo, la preparación de un compuesto de la fórmula 2a, en donde,  $P^1$  es tert.-butildimetilsililo y, el grupo hidroxilo, se encuentra protegido, tal como un grupo 4-metoxibencilo, se encuentra descrita en la publicación del documento internacional de patente WO 2008/096129. Cuando se utiliza 2a, los intermediarios tales como 3, 12 y por el estilo, contendrán, típicamente, el grupo  $P^{1a}$ . Subsiguientemente, se procede a retirar el grupo  $P^{1a}$ , mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales. Así, por ejemplo, cuando  $P^{1a}$ , es un grupo bencilo, la reacción de desprotección, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de hidrógeno o de formiato amónico, en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio. Cuando el  $P^{1a}$ , es 4-metoxibencilo, este grupo, puede retirarse bajo condiciones de hidrólisis ácidas, tal como TFA en DCM, al 30%.

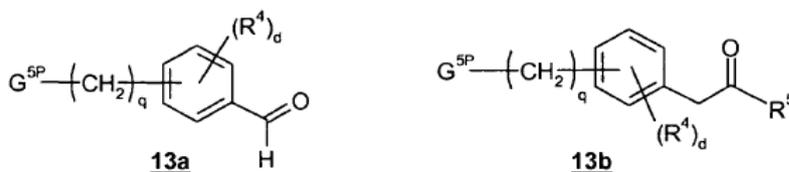
De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula 1, se preparan mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula 5, con un compuesto de la fórmula 12:



en donde,  $G^5$ , es  $-COOH$  (cuando,  $G^2$ , es  $-NH_2$ ); ó  $G^5$ , es  $-NH_2$  (cuando  $G^2$ , es  $-COOH$ ).

La reacción de acoplamiento ácido carboxílico – amina, entre el compuesto 5 y el compuesto 12, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de reactivos y de condiciones de reacción, descritas aquí, en este documento, para el acoplamiento de un ácido carboxílico y una amina (como por ejemplo, el compuesto 5 y el compuesto 6a ó 6b). Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía. La desprotección del producto resultante (como por ejemplo, la retirada de  $P^1$ ), mediante la utilización de reactivos y condiciones estándar, proporciona, entonces, un compuesto de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula 12, se preparan procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 2, con un compuesto de la fórmula 13a, ó 13b:



en presencia de un agente reducción, en donde,  $G^{5P}$ , se selecciona de entre:

$-COOP^7$ , en donde,  $P^7$ , es un grupo carboxilo-protector, (al como alquilo  $C_{1-6}$ , incluyendo a metilo, etilo, y *n*-propilo; ó bencilo); y  
 $-NHP^8$ , en donde,  $P^8$ , es un grupo amino-protector (tal como BOC, Fmoc, ó Cbz).

De una forma alternativa,  $G^{5P}$ , es un grupo nitro ó,  $G^{5P}-(CH_2)_q$ , es  $NC-(CH_2)_{q-1}$ , en donde, el grupo nitro, ó el grupo ciano, se reducen, a continuación, a un grupo amino, mediante la utilización de reactivos y procedimientos estándar.

La reacción del compuesto 2, con el compuesto 13a ó 13b, se lleva a cabo, de una forma típica, mediante la utilización de reactivos y condiciones de reacción que se describen aquí, en este documento, para la alquilación reductora de una amina, con un aldehído o cetona (como por ejemplo, compuesto 1 y compuesto 2). Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

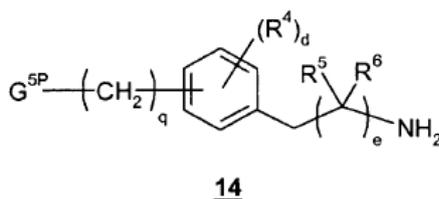
Los compuestos de la fórmula 13a y 13b, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, éstos se conocen en el mercado, o pueden prepararse mediante la utilización de variaciones de rutina de procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

Los compuestos representativos de la fórmula 13a, incluyen, a título de ejemplo, a los 3-formilbenzoato de metilo, 4-formilbenzoato de metilo, (3-formilfenil)acetato de metilo, (4-formilfenil)acetato de metilo, 3-(3-formilfenil)propionato

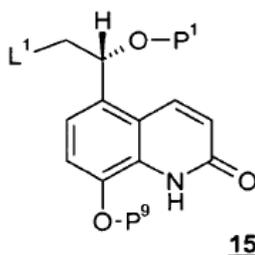
de metilo, 3-(4-formilfenil)propionato de metilo, éster *tert.*-butílico del ácido (3-formilfenil)carbámico, éster *tert.*-butílico del ácido (4-formilfenil)carbámico, éster *tert.*-butílico del ácido (3-formilbencil)carbámico, éster *tert.*-butílico del ácido (4-formilbencil)carbámico, éster *tert.*-butílico del ácido [2-(3-formilfenil)etil]carbámico, éster *tert.*-butílico del ácido [2-(4-formilfenil)etil]carbámico.

Los compuestos representativos de la fórmula 13b, incluyen, a título de ejemplo, al 3-(2-oxoetil)benzoato de metilo, 4-(2-oxoetil)benzoato de metilo, [3-(2-oxoetil)fenil]acetato de metilo, [4-(2-oxoetil)fenil]acetato de metilo, 3-[3-(2-oxoetil)fenil]propionato de metilo, 3-[4-(2-oxoetil)fenil]propionato de metilo, 2-(3-*tert.*-butoxicarbonilaminofenil)acetaldehído, 2-(4-*tert.*-butoxicarbonilaminofenil)-acetaldehído, 2-[3-(*tert.*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-acetaldehído, 2-[4-(*tert.*-butoxicarbonilaminometil)fenil]acetaldehído, 2-[3-[2-(*tert.*-butoxicarbonilamino)-etil]fenil]acetaldehído, y 2-[4-[2-(*tert.*-butoxicarbonilamino)etil]fenil]-acetaldehído.

Los compuestos intermediarios de la fórmula 12, pueden también prepararse procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 14:



con un compuesto de la fórmula 15:



en donde,  $L^1$ , es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, tosilo, ó nosilo; y  $P^9$ , es un grupo hidroxilo protector, tal como bencilo. Se procede, a continuación, a desproteger parcialmente el producto resultante (mediante la retirada de  $P^7$ , ó  $P^8$ , y  $P^9$ ), para proporcionar un compuesto de la fórmula 12.

La reacción del compuesto 14, con un compuesto 15, se conduce, de una forma típica, procediendo a hacer reaccionar un compuesto 14, con aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares del compuesto 15, en presencia de una cantidad ó en exceso de una base. Los ejemplos representativos, incluyen, por ejemplo, al bicarbonato sódico, al carbonato sódico, al bicarbonato potásico, al carbonato potásico, y a las trialkilaminas (tales como la trietilamina o la diisopropiltilenamina). Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 20°C hasta los aproximadamente 120°C (como por ejemplo, a una temperatura de 100°C), durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 2 horas hasta las aproximadamente 24 horas, o hasta que se haya completado substancialmente la reacción. De una forma típica, la reacción, se lleva a cabo en un diluyente, tal como la N-metil-pirrolidona ó el acetónitrilo. En caso deseado, esa reacción, puede facilitarse procediendo a someter la mezcla de reacción, a radiación de microondas (por ejemplo, de una potencia de 300 watt). La reacción, puede también conducirse de forma neta, es decir, en ausencia de disolvente. Adicionalmente, además, y en caso deseado, puede utilizarse un exceso de amina 14, en lugar de otra base. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, se aísla, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía.

Se procede, a continuación, a desproteger parcialmente el producto resultante (a saber, se retira (se elimina)  $P^7$  ó  $P^8$ ; y se retira  $P^9$ , en caso deseado), con objeto de proporcionar un compuesto de la fórmula 12. Las condiciones particulares utilizadas para retirar los grupos protectores, dependerá de los grupos particulares empleados. Así, de este modo, por ejemplo, cuando  $P^7$ , es alquilo  $C_{1-4}$ , dichos grupos, se eliminan, de una forma típica, mediante la hidrólisis de una porción éster, con una base, tal como el hidróxido de litio, el hidróxido sódico, o el hidróxido potasio, en un diluyente, tal como una mezcla de metanol y agua. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción se haya completado substancialmente. Cuando  $P^8$ , es un grupo *tert.*-butoxicarbonilo, este grupo, se retira, de una forma típica, bajo unas

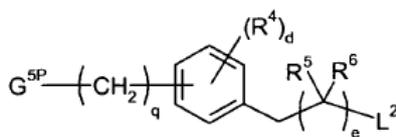
condiciones ácidas, tales como las consistentes en ácido trifluoroacético en DMC, al 20%, a la temperatura ambiente. Cuando  $P^9$ , es un grupo bencilo, este grupo, este grupo, se retira (se elimina), rápida y fácilmente, mediante hidrogenólisis. De una forma típica, esta reacción, se lleva a cabo procediendo a poner en contacto el compuesto con hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio. Los catalizadores representativos, incluyen al hidróxido de paladio sobre carbono, o al paladio sobre carbono. De una forma general, esta reacción de desbencilación, se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como el ácido acético o el ácido fórmico. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 10°C hasta los aproximadamente 50°C (como por ejemplo, a una temperatura de 50°C), durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 6 horas hasta las aproximadamente 24 horas, o hasta que se haya completado substancialmente la reacción. Esta reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en un diluyente, tal como el metanol o el etanol. Después de haberse completado la reacción, el producto, de una forma típica, puede aislarse, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización o la cromatografía, o utilizarse directamente en la siguiente reacción.

Los compuestos de la fórmula 14, son conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización procedimientos conocidos. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula 14, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar 13a ó 13b, con una bencilamina, bajo condiciones reductoras de alquilación y, a continuación, eliminar el grupo bencilo, mediante hidrogenólisis, para proporcionar el compuesto de la fórmula 14. Las bencilaminas representativas que pueden ser utilizadas, incluyen a la bencilamina, la (S)-1-feniletilamina, y la (R)-1-feniletilamina. De una forma particular, las bencilaminas quirales, son de utilidad para preparar intermediarios de la fórmula 14, en donde,  $R^5$  se encuentre presente (a saber, en donde  $e = 1$ ), y el átomo de carbono, al cual se encuentra unido  $R^5$ , tenga una estereoquímica particular (a saber, R ó Q).

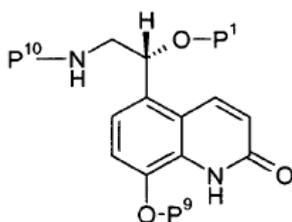
Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula 14, en donde,  $R^5$  y  $R^6$ , de una forma independiente, son metilo ó etilo (es decir, no son hidrógeno), son conocidos en el arte especializado de la técnica, o éstos pueden prepararse mediante la utilización de procedimientos de rutina, tal y como se ejemplifica mediante las enseñanzas de la publicación de la solicitud de patente estadounidense US 2005 / 0171147 A1, publicada en fecha 4 de Agosto del 2005; la publicación de la solicitud de patente estadounidense US 2005 / 0277632 A1, publicada en fecha 15 de Diciembre del 2005; y en la publicación del documento de patente internacional WO 2005 / 092861 A1, publicado en fecha 6 de Octubre del 2005.

Los compuestos de la fórmula 15, son también conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización procedimientos conocidos. Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula 15, en donde,  $L^1$ , es bromo;  $P^1$ , es tert.-butildimetilsililo, y  $P^9$ , es bencilo, se encuentran descritos en la publicación de la solicitud de patente estadounidense US 2006 / 0035931, publicada en fecha 16 de Febrero del 2006.

De una forma alternativa, los compuestos de la fórmula 12, se preparan procediendo a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 16:

**16**

con un compuesto de la fórmula 17:

**17**

en donde,  $L^2$ , es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, tosilo, ó nosilo; y  $P^{10}$ , es un grupo amino-protector, tal como bencilo. En esta forma de presentación,  $R^5$  y  $R^6$ , cuando se encuentran presentes, son típicamente

hidrógeno. Esta reacción, se lleva a cabo bajo unas condiciones similares a las descritas anteriormente, arriba, para la reacción de 14 y 15. Los compuestos de la fórmula 16 ó 17, son conocidos en el arte especializado de la técnica, o bien éstos pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización procedimientos conocidos. Así, por ejemplo, la preparación de un compuesto de la fórmula 17, en donde, P<sup>1</sup>, es tert.-butildimetilsililo, P<sup>9</sup>, es bencilo, y P<sup>10</sup>, es bencilo, se encuentra descrita en la publicación de la solicitud de patente estadounidense US 2006/0035931, publicada en fecha 16 de Febrero del 2006.

En caso deseado, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula la, se preparara procediendo a poner en contacto la forma de base libre del compuesto de la fórmula la, con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Detalles adicionales referentes a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para la preparación de compuestos representativos de la presente invención, o intermediarios de éstos, se describen en los ejemplos que se proporcionan más abajo, a continuación.

#### Composiciones, Combinaciones y Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula la, pueden formularse con un portador (soporte) o excipiente, para formar una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas, contendrán, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula la. En algunos casos, no obstante, la composición farmacéutica, puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, como por ejemplo, una composición a granel concentrada; o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, como por ejemplo, dosis unitarias diseñadas para administraciones múltiples, con objeto de lograr una cantidad terapéuticamente efectiva.

De una forma típica, las composiciones farmacéuticas, contendrán una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01 hasta aproximadamente un 95%, en peso, de un compuesto de la fórmula la, incluyendo, por ejemplo, a una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 30%, en peso; o una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 10%, en peso.

Tales tipos de composiciones farmacéuticas, se preparan, de una forma típica, mediante la utilización de portadores o soportes y excipientes convencionales. La elección de un portador o soporte, o excipiente particular, o combinaciones de los portadores o soportes, o los excipientes, dependerá de varios factores, tales como la forma o modo de administración para la composición, o la condición médica, o estado de la enfermedad que se esté tratando. Muchos portadores o soportes y excipientes para preparar las composiciones farmacéuticas, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, por ejemplo, tales materiales, pueden comprarse en el mercado, de procedencia de la firma Sigma (St. Louis, MO). Los procedimientos y materiales para preparar las composiciones farmacéuticas apropiadas para una forma particular de administración, se encuentran descritas, en el arte especializado de la técnica farmacéutica, incluyendo, por ejemplo, a Remington: The Science y Practice de Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20<sup>o</sup> Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y a H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 7th Edition, - Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7<sup>a</sup> Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: (1) los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; (2) los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; (3) la celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, y el acetato de celulosa; (4) la goma tragacanto en polvo; (5) la malta; (6) la gelatina; (7) el talco; (8) los excipientes, tales como la manteca de cacao, y las ceras para supositorios; (9) los aceites, tales como el aceite de cacahuate, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz, y el aceite de semilla de soja; (10) los glicoles, tales como el propilenglicol; (11) los polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol, y el polietilenglicol; (12) los ésteres, tales como el oleato de etilo, y el laurato de etilo; (13) el agar; (14) los agentes tamponizantes, tales como el hidróxido magnésico y el hidróxido de aluminio; (15) el ácido algínico; (16) el agua exenta de pirógenos; (17) el suero salino isotónico; (18) la solución de Ringer; (18) el alcohol etílico; (20) soluciones tampón fosfato; (21) gases propelentes, tales como los clorofluorocarbonos y los hidrofluorocarbonos; y (22) otras sustancias no tóxicas, compatibles, empleadas en las composiciones farmacéuticas.

La composición farmacéutica de la presente invención, se preparan, de una forma típica, procediendo a mezclar o batir a fondo e íntimamente, un compuesto de la fórmula la, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. En caso necesario o en el caso en el que se desee, la mezcla resultante, uniformemente mezclada o batida, puede conformarse, a continuación, o bien cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, recipientes (latas), cartuchos o dispensadores, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En una forma de presentación, la composición farmacéutica, es apropiada para la administración mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para a administración mediante inhalación, serán, típicamente, en forma de un aerosol, o en forma de una materia en polvo. Tales tipos de composiciones, se administran, de una forma general, mediante la utilización de dispositivos de suministro que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en un inhalador de dosis medida (dosificada)(MDI- [del inglés metered-dose inhaler]-), un inhalador de materia seca en polvo (DPI- [del inglés, dry powder inhaler]-), o dispositivos de suministro similares.

En una forma particular de presentación de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se administra mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador nebulizador. Tales tipos de dispositivos nebulizadores, de una forma típica, producen una corriente de aire de alta velocidad, el cual provoca el que la composición farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se proyecte mediante pulverización (spray), como una neblina, la cual se transporta al interior del tracto respiratorio del paciente. Correspondientemente en concordancia, cuando se formula para su uso en un inhalador nebulizador, el agente terapéutico, de una forma típica, se disuelve en un portador o soporte apropiado, en forma de una solución. De una forma alternativa, el agente terapéutico, puede micronizarse y combinarse con un portador o soporte apropiado, para formar una suspensión de partículas micronizadas. Los dispositivos nebulizadores apropiados para la administración de agentes terapéuticos, mediante inhalación, se encuentran perfectamente descritos en el arte especializado de la técnica, o bien, estos dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, por ejemplo, los dispositivos o productos nebulizadores representativos, incluyen al inhalador del tipo "Respimat Softmist Inhalaler" (Boehringer Ingelheim); al sistema de suministro pulmonar del tipo "AERx Pulmonary Delivery System" (Aradigm Corp.); al nebulizador del tipo "PARI LC Plus Reusable Nebulizer (Pari GmbH)"; y por el estilo.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador nebulizador, comprende una solución acuosa, isotónica, que comprende una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,05 µg/ml, hasta aproximadamente 10 mg/ml de un compuesto de la fórmula Ia. En una forma de presentación, tal tipo de solución, tiene un valor pH correspondiente a un valor que va desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6.

En otra forma particular de presentación de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se administra mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador de materia seca en polvo. Tales tipos de inhaladores de materias secas en polvo, de una forma típica, administran el agente terapéutico, como una materia en polvo, que fluye libremente (materia en polvo suelta), la cual se dispensa, a la corriente de aire de un paciente, durante la inspiración. Con objeto de lograr una materia que fluya libremente, el agente terapéutico, de una forma típica, se formula con un excipiente apropiado, tal como la lactosa, el almidón, el manitol, la dextrosa, el ácido poliláctico (PLA), el poliláctido co-glicólido (PLGA), o combinaciones de entre éstos. De una forma típica, el agente terapéutico, se microniza y se combina con un portador o soporte apropiado, para formar una mezcla o batido apropiado para la inhalación. Correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación de la invención, el compuesto de la fórmula Ia, se encuentra en forma micronizada.

Una composición farmacéutica representativa, para su uso en un inhalador de materia seca en polvo, comprende lactosa molida, seca, y partículas micronizadas de un compuesto de la fórmula Ia.

Tal tipo de formulación en polvo, seco, puede realizarse, por ejemplo, procediendo a combinar la lactosa con el agente terapéutico y, a continuación, procediendo a mezclar los componentes, en seco. De una forma alternativa, en caso deseado, el agente terapéutico, puede formularse sin un excipiente. La composición farmacéutica, se carga, a continuación, al interior del dispensador de materia en polvo, seca, o al interior de cartuchos o cápsulas de inhalación, para su uso con un dispositivo de suministro de materia en polvo, seca.

Los dispositivos de suministro inhaladores de materia en polvo, seca, apropiados para la administración de agentes terapéuticos por inhalación, se encuentran descritos en el arte especializado de la técnica, o bien, dichos dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, por ejemplo, los dispositivos o productos de suministro inhaladores de materia en polvo, seca, incluyen a los siguientes: Aeolizer (Novartis); Airmax (IVAX); ClickHaler (Innovata Biomed); Diskhaler (GlaxoSmithKline); Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline); Easyhaler (Orion Pharma); Eclipse (Aventis); FlowCaps (Hovione); Handihaler (Boehringer Ingelheim); Pulvinal (Chiesi); Rotahaler (GlaxoSmithKline); SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis).

En todavía otra forma particular de presentación de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se administra mediante inhalación, utilizando un inhalador de dosis dosificada. Tales tipos de inhaladores de dosis dosificadas, descargan, típicamente, una cantidad medida del agente terapéutico, mediante la utilización de un gas propelente, comprimido. Correspondientemente en concordancia, las composiciones farmacéuticas administradas mediante la utilización de un inhalador de dosis dosificadas, comprenden, de una forma típica, una solución o suspensión del agente terapéutico, en un propelente licuado. Puede emplearse cualquier propelente licuado, incluyendo a los hidrofluoroalcanos (HFAs), tales como el 1,1,1,2-

tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, (HFA 227); y a los clorofluorocarbonos, tales como el CCl<sub>3</sub>F. En una forma particular de presentación, el propelente, consiste en hidrofluoroalcanos. En algunas forma de presentación, la formulación de hidrofluoroalcano, contiene un co-disolvente, tal como el etanol o el pentano, y / o un los tensioactivo, tal como el triolato de sorbitán, el ácido oléico, la lecitina, y la glicerina.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador de dosis dosificada, comprende un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 5%, en peso, de un compuesto de la fórmula Ia; un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0% hasta aproximadamente un 20%, en peso, de etanol; y un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0% hasta aproximadamente un 5%, en peso, de tensioactivo; siendo, el resto, un propelente de HFA.

Tales tipos de composiciones, se prepararan, típicamente, mediante la adición de un hidrofluoroalcano enfriado o presurizado, a un recipiente contenedor que contiene el agente terapéutico, etanol (en caso de que éste se encuentre presente), y el tensioactivo (en caso de que éste se encuentre presente). Para preparar una suspensión, el agente terapéutico, se microniza y, a continuación, éste se combina con el propelente. Se procede, a continuación, a cargar la formulación, en el interior de una lata o bote de aerosol, el cual forma una porción de dispositivo inhalador de dosis dosificadas.

Los dispositivos inhaladores de dosis dosificadas apropiados para la administración de agentes terapéuticos mediante inhalación, se encuentran descritos en el arte especializado de la técnica, o bien, tales tipos de dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, por ejemplo, los dispositivos o productos inhaladores de dosis dosificadas, representativos, incluyen a los siguientes: AeroBid Inhaler System (Forest Pharmaceuticals); Atrovent Inhalation Aerosol (Boehringer Ingelheim); Flovent (GlaxoSmithKline); Maxair Inhaler (3M); Proventil Inhaler (Schering); y Serevent Inhalation Aerosol (GlaxoSmithKline).

En otra forma de presentación, la composición farmacéutica de la presente invención, es apropiada para la administración oral. Las composición farmacéutica apropiada para la administración oral, puede ser en forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de pastillas, de comprimidos, de grageas, de materias en polvo, de gránulos (granulados); o en forma de una solución o suspensión, en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; o en forma de un elixir o un jarabe; conteniendo, cada uno de ellas, una cantidad predeterminada de un ingrediente activo.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención está prevista para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (a saber, como cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo), ésta, comprenderá, de una forma típica, el compuesto de la fórmula Ia de la presente invención, y uno o más portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato sódico o el fosfato dicálcico. Opcionalmente, o de una forma alternativa, tales tipos de formas de dosificación sólida, pueden también comprender: (1) cargas o extensores, tales como los almidones, la celulosa microcristalina, la lactosa, la sacarosa, la glucosa, el manitol, y / o el ácido silícico; (2) ligantes, tales como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sacarosa y / o la acacia; (3) humectantes, tales como la glicerina; (4) agentes desintegrantes, tales como el agar – agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido algínico, ciertos silicatos, y / o el carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tales como la parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes hidratantes, tales como el cetilalcohol y / o el monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como el caolín y / o la arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, el estearato magnésico, los polietilenglicoles sólidos, el lauril-sulfato sódico, y / o mezclas de entre éstos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes tamponizantes.

Agentes de liberación, agentes humectantes o hidratantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes (condimentos), agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden también encontrarse presentes en la composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables, incluyen a: (1) los antioxidantes solubles en agua, tales como el ácido ascórbico, el clorhidrato de cisteína, el bisulfato sódico, el metabisulfito sódico, y el sulfito sódico; (2) los antioxidantes solubles en aceite, tales como el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT), la lecitina, el galato de propilo, y el alfa-tocoferol; y (3) los agentes quelantes de metales, tales como el ácido cítrico, el ácido etilendiamino-tetraacético (EDTA), el sorbitol, el ácido tartárico, y el ácido fosfórico. Los agentes de recubrimiento, para tabletas, cápsulas o píldoras, incluyen a aquéllos que se utilizan para recubrimientos entéricos, tales como el ftalato-acetato de celulosa (CAP), el ftalato-acetato de polivinilo (PVAP), el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros de ácido metacrílico – éster del ácido metacrílico, el acetato-trimelitato de celulosa (CAT), la carboximetilcelulosa (CMC), y el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

En caso deseado, la composición farmacéutica de la presente invención, puede también formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables, u otras matrices de polímeros, liposomas y / o microesferas.

Adicionalmente, además, la composición farmacéutica de la presente invención, puede contener, de una forma opcional, un agente opacificante, y ésta puede formularse de tal forma que, ésta, libere el ingrediente activo, primariamente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, o de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas, las cuales pueden utilizarse, incluyen a las sustancias poliméricas y a las ceras. El ingrediente activo, o una composición farmacéutica que contiene los ingredientes activos, puede también ser en una forma micro-encapsulada.

Las formas de dosificación líquidas apropiadas, para la administración oral, incluyen, a título de ilustración, a las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Tales tipos de formas de dosificación líquidas, comprenden el ingrediente activo, y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes, y emulsionantes, tal como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de etilo, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol, los aceites (especialmente, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de germen (de trigo), el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo), el la glicerina, el tetrahidrofuril-alcohol, los polietilenglicoles, y los ésteres de ácidos grados de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener, adicionalmente al ingrediente activo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxietilensorbitol y los ésteres de sorbitán, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención, está previstas para la administración oral, ésta puede entonces envasarse en una forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria”, se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para dosificar, a un paciente, a saber, conteniendo, cada unidad, una cantidad predeterminada de agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien ya sea sola, o en combinación con uno o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de de formas de dosificación unitaria, pueden ser un cápsula, una tableta, o una píldora.

Los compuestos de la fórmula la, pueden también administrarse transdermalmente, utilizando sistemas de suministro y excipientes de suministro transdermal, los cuales son conocidos. Así, por ejemplo, el compuesto, puede mezclarse con mejorantes de permeación, tales como los consistentes en propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, ó azaciloalcan-2-onas, e incorporarse en un parche, o un sistema similar de suministro. Pueden utilizarse excipientes adicionales, tales como los consistentes en agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales tipos de composiciones transdérmicas, en caso deseado.

Adicionalmente, además, un compuesto de la fórmula la, puede también administrarse parenteralmente, como por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, o intraperitonealmente. Para la administración parenteral, un compuesto de la fórmula la, de una forma típica, se disuelve en un portador o soporte apropiado para la administración parenteral, tal como una solución acuosa estéril, una solución salina, un aceite vegetal y por el estilo. A título de ilustración, una composición intravenosa, comprende, de una forma típica, una solución acuosa, estéril, de un compuesto de la fórmula la, en donde, la solución, tiene un pH correspondiente a un valor que va desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7.

En caso deseado, un compuesto de la fórmula la, puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, distintos. En este aspecto de la invención, un compuesto de la fórmula la, o bien se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico, para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien, cada agente, se encuentra presente en composiciones separadas y distintas, las cuales se administran, al paciente, simultáneamente o secuencialmente.

Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula la, puede combinarse con un segundo agente terapéutico, utilizando procedimientos y equipos convencionales, para formar una composición que comprende un compuesto de la fórmula la y un segundo agente terapéutico. Adicionalmente, además, los agentes terapéuticos, pueden combinarse con un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende un compuesto de la fórmula la, un segundo agente terapéutico, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En esta forma de presentación, los componentes de la composición, de una forma típica, se mezclan o se baten, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, utilizando cualesquiera rutas o vías de administración que se han descrito aquí, en este documento.

De una forma alternativa, los agentes terapéuticos, pueden permanecer separados y distintos, antes de la administración al paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se mezclan físicamente, conjuntamente, antes de la administración, sino que, éstos, se administran simultáneamente, o en tiempos separados, como composiciones separadas. Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula la, puede administrarse simultáneamente o puede administrarse secuencialmente, con otro agente terapéutico, mediante la utilización de un dispositivo de inhalación, el cual emplea compartimientos separados (como por ejemplo, envases de ampollas (tiras de ampollas envasadoras)), para cada agente terapéutico. De una forma alternativa, la combinación, puede administrarse

mediante la utilización de dispositivos de suministro separados, es decir, mediante un dispositivo de suministro, para cada agente terapéutico. De una forma alternativa, los agentes terapéuticos, pueden administrarse mediante la misma ruta de administración, o mediante diferentes rutas de administración; es decir, uno de ellos mediante inhalación y, el otro, mediante administración oral.

Puede utilizarse cualquier agente terapéutico compatible con los compuestos de la fórmula Ia, en combinación con tales tipos de compuestos. En una forma particular de presentación, el segundo agente terapéutico, es un agente que se administra, de una forma efectiva, mediante inhalación. A título de ilustración, los tipos de agentes terapéuticos representativos que pueden utilizarse con los compuestos de la presente invención, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agentes antiinflamatorios, tales como los agentes antiinflamatorios esteroideos (incluyendo a los corticosteroides y a los glucocorticoides), agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs – [del inglés, esferoidal anti-inflammatory agents]-), y los inhibidores de la PDE<sub>4</sub>; los broncodilatadores, tales como los inhibidores de la PDE<sub>3</sub>, los moduladores de la adenosina 2b y los agonistas del receptor β<sub>2</sub> adrenérgico; los agentes anti-infectivos, tales como los antibióticos Gram-positivos, los antibióticos Gram-negativos, y los agentes anti-víricos; las antihistaminas; los inhibidores de proteasa, los bloqueantes aferentes, tales como los agonistas D<sub>2</sub> y los moduladores de neuroquinina; y los antagonistas del receptor muscarínico (agentes anticolinérgicos). En el arte especializado de la técnica, se conocen numerosos ejemplos de tales tipos de agentes terapéuticos. Las dosis apropiadas de los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la presente invención, de una forma típica, son las correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,05 µg/día hasta aproximadamente 500 mg/día.

En una forma particular de presentación de la presente invención, se administra un compuesto de la fórmula Ia, en combinación con un agente antiinflamatorio esteroideo. Los agentes representativos de agentes antiinflamatorios esteroideos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: dipropionato de beclometasona; budesonida; propionato de butixocort; 20R-16α,17 α-[butilidenebis(oxi)]-6 α ,9 α -difluoro-11β-hidroxi-17 β-(metil)androsta-4-en-3-ona (RPR-106541); ciclesonida; dexametasona; S-fluorometil-éster del ácido 6α,9 α-difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico; S-fluorometil-éster del ácido 6 α,9 α-difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotiólico; (S)-(2-oxotetrahidrofuran-3S-il)éster del ácido 6α,9α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17β -carbotiólico; flunisolida; furoato de fluticasona, propionato de fluticasona; metilprednisolona; furoato de mometasona; prednisolona; prednisona; rofleponida; ST-126; triamcinolonacetona; o sales o solvatos de éstos, farmacéuticamente aceptables. Tales tipos de agentes antiinflamatorios, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden prepararse mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales. Así, por ejemplo, la preparación y el uso de agentes antiinflamatorios esteroideos, se encuentra descrita en los documentos de patente estadounidenses US No. 6.750.210 B2, registrada en fecha 5 de Junio del 2004; US No. 6.759.398 B2, registrada en fecha 6 de Julio del 2004; U.S. No. 6.858.596 B2, registrada en fecha 22 de Febrero del 2005; U.S. No 7.101.866, registrada en fecha 5 de Septiembre del 2006; y en las referencias que se citan en dichos documentos.

Cuando se emplea, el agente anti-inflamatorio esteroideo, éste se administra en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso, cuando se administra con un compuesto de las formas de presentación de la presente invención. De una forma típica, el agente antiinflamatorio antiesteroideo, se administrará en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad correspondiente a un valor que va desde aproximadamente 0,05 µg hasta aproximadamente 500 µg por dosis.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

#### A. Composición en forma de materia en polvo, seca

Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la fórmula Ia (100 mg), con lactosa molida (25 g) (como por ejemplo, lactosa, en la cual, un porcentaje de partículas, no mayor de un 85%, tiene un MMD correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 60 µm hasta aproximadamente 90 µm, y un porcentaje de partículas no menor de un 15%, tiene un MMD correspondiente a un valor de menos de 15 µm). Esta mezcla batida (mezclada), se carga, a continuación, en ampollas envasadoras individuales, de una tira de ampollas envasadoras, pelable, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad de compuesto de la fórmula Ia, 5por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg. Los contenidos de las ampollas envasadoras, se administran mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo, secas.

#### B. Composición en forma de materia en polvo, seca

Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la presente invención (1 g), con lactosa molida (200 g), para formar una composición a granel, la cual tiene un factor de relación de compuesto, con respecto a la lactosa molida,

correspondiente a un valor de 1 : 200. La composición mezclada, se envasa en un dispositivo inhalador de materias en polvo, capaz de suministrar una cantidad del compuesto de la fórmula la de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg.

5

#### C. Composición en forma de materia en polvo, seca

Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la presente invención (100 mg), y un agente antiinflamatorio esteroideo micronizado (500 mg), con lactosa molida (30 g). (Esta mezcla batida (mezclada), se carga, a continuación, en ampollas envasadoras individuales, de una tira de empollas envasadoras, pelable, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad de producto de la fórmula la, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg. Los contenidos de las ampollas envasadoras, se administran mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo, secas.

15

#### D. Composición para inhalador de dosis dosificadas

Se procede a dispersar un compuesto micronizado de la fórmula la de la presente invención (10 g), en una solución preparada mediante la disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante, se seca mediante proyección pulverizada (spray) y, a continuación, ésta se microniza, para formar una composición micronizada, la cual comprende partículas que tienen un diámetro medio correspondiente a un valor de aproximadamente 1,5 µm. La composición micronizada, se carga, a continuación, al interior de cartuchos de inhalador de dosis dosificadas, los cuales contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad de producto de la fórmula la, n, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg, cuando ésta se administra mediante el inhalador de dosis dosificadas o medidas.

20

25

#### E. Composición nebulizadora

Se procede a disolver un compuesto de la fórmula la (25 mg) en una solución salina isotónica (125 ml), tamponada con citrato (pH 5). La mezcla, se agita, y ésta se sonifica (es decir, se trata con ultrasonidos), hasta que se haya disuelto el compuesto. Se procede a comprobar el valor pH de la solución y, en caso necesario, éste se ajusta a un valor de pH 5, mediante una lenta adición de hidróxido sódico acuoso, 1N. La solución, se administra mediante la utilización de un dispositivo nebulizador, el cual proporciona una cantidad de producto de la fórmula la, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg.

35

#### F. Cápsulas de gelatina dura

Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la fórmula la (50 g), lactosa secada mediante proyección pulverizada (spray) (440 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante, se carga, a continuación, en las cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula), las cuales se administran oralmente.

40

#### G. Composición inyectable:

Se procede a mezclar un compuesto de la fórmula la (0,2 g) con una solución tampón 0,4 M de acetato sódico (2,0 ml). El valor pH de la solución resultante, se ajusta a un valor pH 4, utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, ó hidróxido sódico acuoso 0,5 N, en la cantidad que sea necesaria y, a continuación, se añade una cantidad de agua suficiente, para la inyección, para proporcionar un volumen total de 20 ml. La mezcla, se filtra, a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros), para proporcionar una solución estéril, apropiada para la administración mediante inyección

45

50

#### Utilidad

Los compuestos de la fórmula la, poseen ambas actividades, actividad antagonista del receptor muscarínico y actividad agonista del receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico, así, por lo tanto, se espera que, tales tipos de compuestos, sean de utilidad como agentes terapéuticos para tratar las condiciones médicas mediatizadas por receptores muscarínicos y / o recetores β<sub>2</sub>-adrenérgicos, es decir, condiciones médicas que se mejoran mediante el tratamiento con un antagonista del receptor muscarínico o con un agonista del receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico. Tales tipos de condiciones médicas, se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, tal y como se encuentra bien ejemplificado por parte de las enseñanzas de Eglen et al., en Muscarinic Receptor Subtypes: Pharmacology and Therapeutic Potential, - Subtipos de Receptores Muscarínicos: Farmacología y Potencial Terapéutico, - DN&P 10(8), 462-469 (1997); por parte de las enseñanzas de Emilien et al., en Current Therapeutic Uses and Potential of beta-Adrenoceptor Agonists and Antagonists, - Usos Potenciales y Terapéuticos de los Agonistas y Antagonistas de Beta-adrenoreceptores -, European J. Clinical Pharm., 53(6), 389-404 (1998); y en las

55

60

65

referencias citadas en dichos trabajos. Tales tipos de condiciones médicas, incluyen, a título de ejemplo, a los trastornos o enfermedades pulmonares asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como, por ejemplo, la bronquitis sibilante o ruidosa y el enfisema), el asma, la fibrosis pulmonar, y el síndrome de distrés respiratorio agudo / síndrome de dificultad de respiratoria aguda (ARDS), la obstrucción respiratoria crónica, la hiperactividad bronquial, la rinitis alérgica, la pneumoconiosis, (tal como la aluminosis, la antracosis, la asbestosis, la calicosis, la ptilosis, la siderosis, la silicosis, la tabacosis y la bisinosis), y otros trastornos o desórdenes de origen desconocido, los cuales se benefician de la broncodilatación inducida mediante agentes terapéuticos. Adicionalmente, además, otras condiciones o trastornos a ser tratados, por lo menos en parte, con un antagonista del receptor muscarínico, ó un agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, incluyen a la fatiga prematura, la depresión, el fallo cardíaco congestivo, las enfermedades de la piel (como por ejemplo, las enfermedades psoriáticas y proliferativas de la piel), las condiciones en donde se desea disminuir la acidez péptica (como por ejemplo, la ulceración péptica y gástrica), y la enfermedad de la pérdida muscular.

Correspondientemente en concordancia, la presente invención, encuentra utilidad en un procedimiento para tratar un trastorno pulmonar, comprendiendo, el procedimiento, la administración, a un paciente en necesidad de tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula Ia. Cuando se usan para tratar un trastorno pulmonar, los compuestos de la fórmula Ia, se administrarán, de una forma típica, mediante inhalación, en múltiples dosis por día, en una dosis individual por día, o en una dosis individual por semana. De una forma general, la dosis para el tratamiento de un trastorno pulmonar, será la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{día}$  hasta aproximadamente 500  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

La presente invención, encuentra también utilidad en un procedimiento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, comprendiendo, el procedimiento, la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula Ia. De una forma general, la dosis para tratar la COPD ó el asma, será la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10  $\text{g}/\text{día}$  hasta aproximadamente 1500  $\mu\text{g}/\text{día}$ . El término "COPD" (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, del inglés, Chronic Obstructive Pulmonary Disease) se entiende, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, como incluyendo una variedad de condiciones respiratorias, incluyendo a la bronquitis obstructiva crónica y al enfisema, tal y como se ejemplifica mediante las enseñanzas de Barnes, en Chronic Obstructive Pulmonary Disease, - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -, N. Engl. J. Med., 2000: 343:269-78, y en las referencias citadas en dicho trabajo.

Cuando se administran mediante inhalación, los compuestos de la fórmula Ia de la presente invención, tienen, de una forma típica, el efecto de producir una broncodilatación. Correspondientemente en concordancia, la presente invención, encuentra adicionalmente utilidad, en un procedimiento para producir broncodilatación en un mamífero, comprendiendo, el procedimiento, la administración, a un mamífero, de una cantidad del compuesto de la fórmula Ia, la cual produzca broncodilatación. De una forma general, la dosis para el tratamiento de un trastorno pulmonar, será la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{día}$  hasta aproximadamente 1500  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

Cuando se utiliza como un agente terapéutico, los compuestos de la presente invención, se administran, de una forma opcional, en combinación con otro u otros agentes terapéuticos. De una forma particular, mediante la administración de los compuestos de la fórmula Ia de la presente invención con un agente anti-inflamatorio esteroideo, se espera una triple terapia, a saber, actividad antagonista del receptor muscarínico, actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, y actividad antiinflamatoria, mediante la utilización de únicamente dos agentes terapéuticos. Puesto que, las composiciones (y combinaciones) farmacéuticas que contienen dos agentes terapéuticos son típicamente más fáciles de formular y / o administrar, en comparación con las composiciones que contienen tres agentes terapéuticos, tales tipos de composiciones de dos componentes, proporcionan una significativa ventaja, con respecto a las composiciones que contienen tres agentes terapéuticos. Correspondientemente en concordancia, en formas particulares de presentación, las composiciones y combinaciones farmacéuticas y los procedimientos de la presente invención, comprenden, de una forma adicional, un agente antiinflamatorio esteroideo.

Puesto que, los compuestos de la fórmula Ia de la presente invención, poseen ambas actividades, actividad antagonista del receptor muscarínico, y actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, tales tipos de compuestos, son también de utilidad como herramientas de investigación, para investigar sistemas biológicos de muestras que tengan receptores muscarínicos o receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. Adicionalmente, además, tales tipos de compuestos, son de utilidad para el rastreo de ensayos, para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan ambas, actividad antagonista del receptor muscarínico y actividad agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico. Los sistemas o muestras biológicas, empleados, pueden comprender receptores muscarínicos ó receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, o ambos. En dichos estudios, pueden emplearse cualesquiera sistemas biológicos o muestra biológica que tengan receptores muscarínicos y/o receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, estudios éstos, los cuales pueden realizarse in vitro o in vivo. Los sistemas o muestras biológicas apropiadas para tales tipos de estudios, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a células, extractos celulares, membranas de plasma, muestras de tejidos, mamíferos (tales como ratones, ratas, conejillos de indias, conejos, perros, cerdos, etc.).

5 Cuando se utiliza como herramienta de investigación, un sistema o muestra biológica, que comprende un receptor muscarínico y / o un receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, de una forma típica, se pone en contacto con una cantidad antagonista del receptor muscarínico o agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico de un compuesto de la fórmula I. Los efectos en el sistema biológico o muestra biológica, provocados por el compuesto, se determinan o se miden, entonces, mediante la utilización de procedimientos o equipos convencionales, tales como mediante la medición, en ensayos de unión de radioligandos, o cambios mediatizados mediante ligandos, en un ensayo funcional o mediante la determinación de la cantidad de broncoprotección proporcionada por el compuesto en un ensayo de broncoprotección, en un mamífero. Los ensayos funcionales representativos, incluyen a los cambios mediatizados mediante ligandos, en monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP); los cambios mediatizados mediante ligandos, en la actividad de la enzima adenilil ciclasa (la cual sintetiza a la cAMP); los cambios mediatizados mediante ligandos, en la incorporación del 5'-O-(tio)fosfato de guanosina ( $[^{35}\text{S}]\text{GTP S}$ ), en membranas aisladas, vía intercambio catalizado del receptor del  $[^{35}\text{S}]\text{GTP S}$  para GDP; cambios mediatizado mediante ligandos, en los iones de calcio intracelulares, libres (medidos, por ejemplo, vía un lector de placa de imágenes, ligado a fluorescencia, o un dispositivo lector de imágenes por fluorescencia del tipo FLIPR®, de la firma Molecular Devices, Inc.), y por el estilo. Se espera que, los compuestos de la fórmula Ia, antagonicen o hagan disminuir la activación del receptor muscarínico, o agonicen o provoquen la activación del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico y, en los ensayos funcionales dados aquí a conocer, en este documento, o en ensayos de una naturaleza similar. Los compuestos de la fórmula Ia, se utilizarán, de una forma típica, en estos estudios, en una concentración correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,1 nanomolar hasta aproximadamente 100 nanomolar.

Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula Ia, pueden utilizarse como herramientas de investigación, para evaluar otros compuestos químicos. En un aspecto de la presente invención, un compuesto de la fórmula Ia, se utiliza, como patrón estándar, en un ensayo, para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo, y el compuesto de la fórmula Ia. Así, por ejemplo, los datos de unión del receptor muscarínico y / o receptor  $\beta_2$ -adrenérgico (según se determinan, por ejemplo, en ensayos de desplazamiento de radioligandos, in vitro), para un compuesto de ensayo o para un grupo de compuestos de ensayo, se compara con los datos de unión del receptor muscarínico y / o receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, para un compuesto de la fórmula Ia, con objeto de identificar aquéllos compuestos de ensayo, los cuales tienen un enlace o unión deseable, es decir, los compuestos de ensayo que tienen un enlace o unión correspondiente a un valor igual o superior de un compuesto de la fórmula Ia, si es que hay alguno. De una forma alternativa, por ejemplo, pueden determinarse los efectos broncoprotectores para los compuestos de ensayo y un compuesto de la fórmula Ia, en un ensayo de broncoprotección, en un mamífero, y compararse estos datos, con objeto de identificar los compuestos de ensayo que proporcionan unos efectos broncoprotectores aproximadamente iguales o superiores, o la duración de la acción. Pueden lograrse ambos, (i) la generación de datos de comparación (mediante la utilización de ensayos apropiados) y (ii) los análisis de datos de ensayo, para identificar los compuestos de ensayo de interés.

Las propiedades y utilidad de los compuestos de la fórmula Ia, pueden demostrarse, mediante la utilización de varios ensayos "in vitro" e "in vivo", los cuales se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de técnica. Así, por ejemplo, se describen ensayos representativos, en mayor detalle, en los ejemplos que se facilitan a continuación.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos, se proporcionan para ilustrar varias formas específicas de presentación y aspectos de la presente invención, y no pretenden limitar el aspecto de la presente invención, en modo alguno, a menos de que ello se indique de una forma específica.

Todos los reactivos, materiales de partida y disolventes utilizados en los ejemplos que se facilitan a continuación, se compraron de procedencia de proveedores comerciales (tales como las firmas Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI), y éstos se utilizaron sin ninguna purificación adicional, a menos de que se indique de otro modo.

Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR, se registraron en un espectrómetro Varian AS400 de 400 MHz, a menos de que se indique de otro modo. Los cambios químicos, se reportan como valores  $\delta$ , en ppm, con relación al tetrametilsilano (TMS), como un patrón estándar interno. Las constantes de acoplamiento (valores J), se proporcionan en hertz (Hz), y se reportan multiplicidades, mediante las utilización de las siguientes abreviaciones: s = unitario (singlete), d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = amplio, nd = no determinado.

Condiciones de la espectrografía de masas mediante cromatografía líquida (LC-MS),

Los datos de LC-MS, se obtuvieron mediante la utilización de un sistema de cromatografía líquida, mediante bomba binaria, de la firma Agilent, del tipo "Agilent 1100 Liquid Chromatography System - G1312A Binary Pump" (Agilent Technologies), una columna de resolución rápida, de 3,5 mm de Rx, del tipo "ZORBAX Rapid Resolution 3,5 mm Rx, Bonus-RP column" (3,5 mm de tamaño de partícula; 2.1 mm x 50 mm) (Agilent Technologies), y un espectrómetro de masa del tipo "API 150EX Single Quadrupole LC/MS Mass Spectrometer (Perkin-Elmer Sciex Instruments). Los

sistemas de disolventes utilizados, fueron los siguientes:

Disolvente A: 98 % de agua y 2 % de acetonitrilo (volumen/volumen) + 1 ml/l de TFA

Disolvente B: 90 % de acetonitrilo y 10 % agua (volumen/volumen) + 1 ml/l de TFA

5 Caudal: 500  $\mu$ l/minuto

Gradiente: (Procedimiento 10-90) 10% B a 90% B, en un período de tiempo de 3 minutos

(Procedimiento 2-90) 2% B a 90% B, en un período de tiempo de 3 minutos

(Procedimiento 10-70) 10% B a 70% B, en un período de tiempo de 3 minutos.

10 Condiciones de HPLC

La HPLC, se llevó a cabo mediante la utilización de un sistema de HPLC, del tipo "HP 1100 Series HPLC System (Agilent Technologies), y una columna de resolución rápida, de 3,5 mm de Rx, del tipo "ZORBAX Rapid Resolution 3,5 mm Rx, Bonus-RP column" (2,1 mm de tamaño de partícula; 2,1 mm x 50 mm) (Agilent Technologies), o una columna de HPLC, Ascentis Express, del tipo "Ascentis Express C18 HPLC column" (2,7  $\mu$ m de tamaño de partícula, 3,0 mm x 3 cm). Los sistemas de disolventes utilizados, fueron los siguientes:

15

Disolvente A: 98 % de agua y 2 % de acetonitrilo (volumen/volumen) + 1 ml/l de TFA

Disolvente B: 90 % de acetonitrilo y 10 % agua (volumen/volumen) + 1 ml/l de TFA

20 Caudal: 500  $\mu$ l/minuto

Gradiente: (Procedimiento 10-50) 10% B a 50% B, en un período de tiempo de 6 minutos

(Procedimiento 10-70) 10% B a 70% B, en un período de tiempo de 6 minutos

(Procedimiento 2-90) 2% B a 90% B, en un período de tiempo de 6 minutos.

25 Ejemplo 1

Preparación del metil-5-metilaminopentanoato clorhidrato

Se procedió a calentar una solución, en régimen de agitación, de 1-metil-2-piperidinona (4,40 ml, 40,0 mmol) en hidróxido sódico acuoso (4 M, 11,0 ml, 44,0 mmol), a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se acidificó, a un pH 2, con ácido clorhídrico concentrado. A continuación, la mezcla, se concentró, bajo presión reducida, para proporcionar el ácido 5-metilaminopentanóico, como un sólido de color blanco rosado. Al ácido 5-metilaminopentanóico, se le añadió MeOH (40,0 ml, 987 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,33 ml, 4,0 mmol). La solución opaca resultante, se calentó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 39 horas, al cabo de cuyo tiempo, la LC-MS, mostró que había material de partida remanente. Se procedió a añadir ácido clorhídrico adicional (0,33 ml, 4,0 mmol) y, la mezcla resultante, se calentó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 33 horas, y después, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo adicional de 24 horas. La LC-MS, mostró material de partida remanente. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se añadió, al residuo, una solución de cloruro de hidrógeno, en MeOH (1,25 M). La mezcla resultante, se calentó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 72 horas, después de cuyo transcurso de tiempo, no se observó ningún material remanente, mediante LC-MS. La mezcla de reacción, se concentró parcialmente, bajo la acción de presión reducida y, el material sólido que se había formado, se retiró mediante filtrado, lavando con MeOH. Se procedió, a continuación, a concentrar el filtrado, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el metil-5-metilaminopentanoato clorhidrato (7,57 g, 100 % de rendimiento productivo), como un sólido de color amarillo claro.

LC-MS (Procedimiento 2-90): Rt 1,10 minutos;  $m/z$  146,4 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) $\delta$  4,86 (s), 3,66 (s), 3,30 (t), 3,00 (t), 2,69 (s), 2,41 (t), 1,71 (m).

50 Ejemplo 2

Preparación del éster metílico del ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)pentanóico

Se procedió a agitar, a la temperatura ambiente, una mezcla de metil-5-metilaminopentanoato clorhidrato (7,27 g, 40,0 mmol), ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propiónico (13,3 g, 36,0 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,14 g, 37,8 mmol) en DCM (160 ml) y 2,6-lutidina (12,5 ml, 108 mmol), durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, se añadió (3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida clorhidrato (10,4 g, 54,0 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 h oras. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (~100 ml) y, las capas, se separaron. La capa acuosa, se extrajo con DCM (50 ml) y, las capas orgánicas, se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de gel de sílice (30-100 % EtOAc en hexanos; a continuación, 2-10 % MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del epígrafe (12,38 g, 69 % de rendimiento productivo), como un aceite espeso, de color amarillo claro / sólido de color blanco.

65

LC-MS (Procedimiento 2-90): Rt 2,43 minutos;  $m/z$  496,6 [M + H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,20 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,66 (d, 3H), 3,37 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,70 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 5H).

5

## Ejemplo 3

Preparación del ácido 5-((3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionil)metilamino)pentanóico

10 A una mezcla del éster metílico del ácido 5-((3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propionil)metilamino)pentanóico, (10,21 g, 20,60 mmol), *tert.*-butilalcohol (20 ml) y agua (20 ml), se le añadió una mezcla de LiOH :  
 15 agua, a un factor de relación de 1:1 (1,97 g, 41,2 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, el valor pH de la mezcla, se ajustó a aproximadamente a un valor pH 2, mediante la utilización de ácido clorhídrico (1N). La capa acuosa, se extrajo con  
 DCM (2x ~80 ml) y, las capas orgánicas, se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (12,23 g, cuantitativo), como un sólido espumoso, de color blanquecino (que contenía *tert.*-butilalcohol residual).

LC-MS (Procedimiento 2-90): Rt 2,32 minutos;  $m/z$  482,4 [M + H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 4

Preparación del 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano

25 Se procedió a calentar una solución en régimen de agitación de *p*-nitrobenzaldehído (101,5 g, 672 mmol), etilenglicol (112 ml) y ácido *p*-toluenesulfónico (12,8 g, 67,2 mmol) en tolueno (800 ml), en un matraz, equipado con trampa de Dean-Stark, a una temperatura de 120 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. Al residuo, se le  
 30 añadió una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico (800 ml) y, esta mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. El sólido resultante, se aisló mediante filtrado, y se secó bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe (121,8 g, 92 % de rendimiento productivo), como un sólido de tonalidad amarilla.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,12 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,8-4,0 (m, 4H).

35

## Ejemplo 5

Preparación de la 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina

40 A una mezcla de dióxido de platino (227 mg, 1,00 mmol) y bicarbonato sódico (420 mg, 5,00 mmol), bajo nitrógeno seco, se le añadió una solución de 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano (976 mg, 5,00 mmol) en EtOH (30,0 ml). La mezcla de reacción, se hizo burbujear mediante hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, bajo una atmósfera de hidrógeno (globo), durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla de  
 45 reacción, se filtró, a continuación, con un tampón de Celite, procediendo a lavar con MeOH. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,80 g, 96 % de rendimiento productivo).

## Ejemplo 6

50 Preparación del 1-(2-[[4-(4-(1,3-dioxolan-2-il)-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución en régimen de agitación de ácido 5-((3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]-propionil)metilamino)pentanóico (2,33 g, 4,84 mmol), 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina (800 mg, 5 mmol) y *N,N*-diisopropil-  
 55 etilamina (1,26 ml, 7,26 mmol) en DCM (48,4 ml), se le añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (692 mg, 5,08 mmol) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (1,39 g, 7,26 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a lavar la mezcla de reacción, con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico, y ésta se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,04 g, 100 % de  
 60 rendimiento productivo), como un sólido de tonalidad amarilla.

LC-MS (Procedimiento 10-70): Rt 2,67 minutos;  $m/z$  629,6 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

65

Preparación del 1-(2-[[4-(4-formilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

5 Se procedió a calentar una mezcla, en régimen de agitación, de 1-(2-[[4-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (3,04 g, 4,84 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (1M, 10 ml) y acetonitrilo (10 ml), a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y se procedió a añadir, al residuo, una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y DCM. La capas, se separaron y, la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,83 g, 100 % de rendimiento productivo).

LC-MS (Procedimiento 10-70): Rt 2,67 minutos;  $m/z$  585,4 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 8

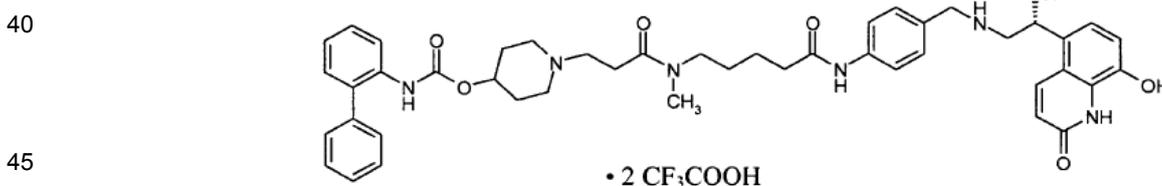
15 Preparación del 1-(2-[[4-(4-[[*(R)*]-2-(*tert.*-butildimetil-silanilo)xi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-metil]-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

20 A una solución en régimen de agitación de 1-(2-[[4-(4-formil-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (2,83 g, 4,84 mmol) y sal del ácido acético de la 5-[[*(R)*]-2-amino-1-(*tert.*-butildimetilsilanilo)xi]etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (véase, por ejemplo, el documento de publicación de patente estadounidense U.S. n° 2006 / 0035931 A1, publicado en fecha 16 de Febrero del 2006) (1,91 g, 4,84 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH:DCM (40,0 ml, 312 mmol), se le añadió triacetoxiborohidrato sódico (3,08 g, 14,5 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, se separaron las capas. Se procedió, a continuación, a lavar la capa orgánica, con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico, y ésta se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un sólido de tonalidad amarilla. El sólido, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(0-30 % MeOH en DCM + 0,5% NH<sub>4</sub>OH), para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,60 g, 82 % de rendimiento productivo), como un sólido de color amarillo.

30 LC-MS (Procedimiento 10-70): Rt 2,72 minutos;  $m/z$  903,8 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 9

35 Preparación de la sal del ácido ditrifluoroacético del 1-(2-[[4-(4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Compuesto 1-14)



50 A una solución en régimen de agitación de 1-(2-[[4-(4-[[*(R)*]-2-(*tert.*-butildimetilsilanilo)xi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-metil]fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (3,60 g, 3,98 mmol) en una mezcla 9:1 de DCM:DMF (32,9 ml), se le añadió trifluorohidrato de trietilamina (1,95 ml, 12,0 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante HPLC (Procedimiento 10-70), para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,90 g, 46 % de rendimiento productivo) como un sólido de color blanco.

55 LC-MS (Procedimiento 10-70): Rt 2,12 minutos;  $m/z$  789,6 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparaciones y ensayos biológicos

60 Ejemplo A

Cultivo de células y preparación de membranas procedentes de células que expresan los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub>, humanos

65 Se procedió a cultivar líneas celulares CHO que expresaban, de una forma estable, los subtipos de los receptores

muscarínicos hM<sub>1</sub>, hM<sub>2</sub>, hM<sub>3</sub> y hM<sub>4</sub>, clonados, humanos, respectivamente, hasta la casi confluencia, en medio Hams F-12, suplementado con 10% FBS y 250 µg/ml de Geneticina. Las células, se cultivaron en un incubador con 5% CO<sub>2</sub>, a una temperatura de 37°C, y se estimularon con 2 mM EDTA en dPBS. Las células, se recolectaron y agruparon, mediante 5 minutos de centrifugación, a 650 x g, y los gránulos celulares, o bien se almacenaron, congelándose, a una temperatura de -80°C, ó bien, las membranas, se utilizaron para su uso inmediato.

Para la preparación de membranas, los gránulos de células, se resuspendieron en un tampón de lisis, y se homogeneizaron, con un disruptor de tejidos del tipo Polytron PT 2100 (de la firma Kinematica AG; 20 segundos x 2 ráfagas). Las membranas crudas, se centrifugaron a 40.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 4°C. El gránulo de membranas, se resuspendió, a continuación, con un tampón de resuspensión, y éste se homogeneizó otra vez, con el disruptor de tejidos Polytron.

La concentración de proteínas, en la suspensión membranaria, se determinó mediante el procedimiento descrito por parte de Lowry et al., en 1951, en el Journal of Biochemistry, 193, 265. Todas las membranas, se congelaron, en alícuotos, a una temperatura de -80°C, o éstas se utilizaron inmediatamente.

Los alícuotos, de las membranas del receptor HM<sub>5</sub>, preparados, se compraron directamente en el mercado, de procedencia de la firma PerkinElmer, Inc. (Wellesley, MA), y se almacenaron, a una temperatura de -80°C, hasta su uso.

#### Ejemplo B

##### Ensayo de Unión de Radioligandos, para los Receptores Muscarínicos

Los ensayos de enlace o unión de radioligandos, para los receptores muscarínicos clonados, se realizaron en una placa de microtitulación de 96 pozos, en un volumen total de ensayo de 100 µl. Se procedió a diluir membranas de células CHO, las cuales expresaban, de una forma estable, cada uno de los subtipos muscarínicos hM<sub>1</sub>, hM<sub>2</sub>, hM<sub>3</sub>, hM<sub>4</sub> ó hM<sub>5</sub>, en tampón de ensayo, a las siguientes concentraciones de proteína diana µg/pozo) 10 µg para hM<sub>1</sub>, 10 – 15 para hM<sub>2</sub>, 10 – 20 µg para hM<sub>3</sub>, 10 – 20 µg para hM<sub>4</sub> y 10 – 12 µg para hM<sub>5</sub>, para obtener señales similares (cpm). Las membranas, se homogeneizaron brevemente, mediante la utilización de un disruptor de tejido del tipo Polytron (10 segundos), previamente al ensayo de adición en placa.

Los estudios de unión de saturación, para determinar los valores de K<sub>D</sub> del radioligando, se realizaron mediante la utilización de L-[N-metil<sup>3</sup>H]escopolamina-cloruro de metileno ([<sup>3</sup>H]-NMS) (TRK666, 84,0 Ci/mmol, de la firma Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, England), a unas concentraciones comprendidas dentro de unos márgenes que iban desde 0,001 nM hasta 20 nM.

Los ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de K<sub>j</sub> de los compuestos de ensayo, se realizaron con [<sup>3</sup>H]-NMS, a un 1 nM, y once diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. Los compuestos de ensayo, se disolvieron, inicialmente, a una concentración de 400 µM, en tampón de dilución y, a continuación, éstos se disolvieron, en serie, 5 x, con tampón de dilución, a una concentración final correspondiente a un valor que iba desde los 10 pM hasta los 100 µM. El orden de adición y los volúmenes de las placas de ensayo, eran de la forma que sigue: 25 µl de radioligando, 25 µl de compuesto de ensayo diluido, y 50 µl de membranas. Se procedió a incubar las placas de ensayo, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, a una temperatura de 37°C. Las reacciones de enlace o unión, se terminaron mediante un rápido filtrado sobre placas de filtro de fibra de vidrio GF/B (Perkin Elmer, Inc.), pre-tratadas en 1% BSA. Las placas de filtro, se lavaron tres veces con tampón de lavado (10 mM HEPES), con objeto de eliminar la radioactividad enlazada. Se procedió, a continuación, a secar las placas, con aire, y se añadieron, a cada pozo, 50 µl de fluido de centelleo del tipo "Microsint-20 liquid Scintillation fluid" (de la firma PerkinElmer, Inc.). A continuación, se procedió a contar las placas, en un contador de centelleo para líquidos, del tipo "PerkinElmer Topcount liquid scintillation counter" (de la firma PerkinElmer, Inc.).

Los datos de enlace o unión, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de "software" informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (de la firma GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), utilizando un modelo de competición de un sitio. Los valores K<sub>j</sub>, para los compuestos de ensayo, se calcularon a partir de los valores observados de IC<sub>50</sub>, y del valor K<sub>D</sub> del radioligando, mediante la utilización de la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH. (1973) Biochemical Pharmacology, 22(23):3099-108). Los valores de K<sub>j</sub>, se convirtieron a los valores de pK<sub>j</sub>, con objeto de determinar la media geométrica y los intervalos de confianza a un 95%. A continuación, estas estadísticas resumidas, se convirtieron de nuevo a los valores de K<sub>j</sub>, para el informe de datos.

En este ensayo, un valor inferior de K<sub>j</sub>, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene una mayor afinidad de enlace o unión, para el receptor ensayado. Los datos de unión (K<sub>j</sub>) del receptor hM<sub>3</sub>, para el compuesto de la fórmula la, es como sigue (datos redondeados a 0,1 nM): 0,1 nM.

#### Ejemplo C

Cultivo de células y preparación de membranas procedentes de células que expresaban los receptores  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -, ó  $\beta_3$ -adrenérgicos, humanos

5 Se procedió a incubar líneas celulares del riñón embrionario humano (HEK-293), que expresaban establemente los receptores  $\beta_1$ - ó  $\beta_2$ -adrenérgicos, humanos, clonados, o líneas celulares del ovario de hamster chino (CHO), que expresaban establemente los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, humanos, clonados, hasta la casi confluencia, en medios DMEM ó Hamas F-12, con 10% FBS, en presencia de 500  $\mu\text{g/ml}$  de Geneticina. La monocapa celular, se estimuló con 2 mM EDTA en PBS. Las células, se granularon mediante centrifugación, a una velocidad angular de 1.000  
10 revoluciones por minuto y, los gránulos celulares, o bien se congelaron y almacenaron, a una temperatura de  $-80^\circ\text{C}$ , o bien, las membranas, se prepararon inmediatamente para su uso.

15 Para la preparación de membranas que expresaban los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , se resuspendieron los gránulos celulares, en un tampón de lisis (10 mM HEPES/HCl, 10 mM EDTA, pH 7,4, a  $4^\circ\text{C}$ ) y se homogeneizaron, mediante la utilización de un homogeneizador de vidrio, de ajuste hermético, del tipo Dounce (30 golpes), sobre hielo.

20 Para las membranas que expresaban más receptores  $\beta_3$  sensibles a la proteasa, se homogeneizaron gránulos celulares, en tampón de lisis (10 mM Tris/HCl, pH 7,4), suplementado con una tableta de cóctel completo de inhibidor de proteasa, provisto de 2 mM EDTA, del tipo "Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets with 2 mM EDTA" por 50 ml de tampón (de la firma Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). El homogeneizado, se centrifugó, a 20.000 x g, y el gránulo resultante, se lavó, una vez, con tampón de lisis, mediante resuspensión y centrifugación, de la forma descrita anteriormente, arriba. El gránulo final, se resuspendió, a continuación, en tampón de ensayo de enlace, enfriado en hielo (75 mM Tris/HCl, pH 7,4, 12,5 nM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EDTA).

25 La concentración de proteínas de la suspensión membranaria, se determinó mediante los procedimientos descritos por parte de Lowry et al., 1951, en Journal of Biological Chemistry, 193, 265; y en Bradford, Analytical Biochemistry, 1976, 72, 248-54. Todas las membranas, se almacenaron, congeladas, en alícuotos, a una temperatura de  $-80^\circ\text{C}$ , ó éstas se utilizaron inmediatamente.

### 30 Ejemplo D

Ensayo para determinar la potencia del agonista del receptor adrenérgico

35 Se realizaron ensayos de cAMP, en un formato de radioligandos, que utilizaba el sistema de activación de adenilil ciclasa de microplaca del tipo "flasplate", con  $^{125}\text{I}$ -cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), en concordancia con las instrucciones del fabricante. Para este ensayo, se cultivaron líneas celulares HEK-293, las cuales expresaban, de una forma estable, los receptores  $\beta_1$  ó  $\beta_2$ , humanos, clonados, hasta la casi confluencia, en DMEM, suplementado con un porcentaje del 10% de FBS, y Geneticina (250  $\mu\text{g/ml}$ ). Las células, se lavaron con PBS, y se separaron en dPBS (Solución salina tamponada de fosfato, Dulbecco, sin  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{MgCl}_2$ ), la cual contenía  
40 2 mM EDTA ó una solución de Tripsina-EDTA (0,05% tripsina/0,53 mM EDTA). Después de proceder al recuento de células, en un contador de células Coulter, las células se granularon mediante centrifugación, a una velocidad angular de 1.000 revoluciones por minuto, y se volvieron a suspender en un tampón de estimulación, el cual contenía IBMX (equipo, a modo de "kit", de la firma PerkinElmer), precalentado, a la temperatura ambiente, a una concentración correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde  $1,6 \times 10^6$  hasta  $2,8$   
45  $\times 10^6$  células/ml. En este ensayo, se utilizaron aproximadamente 40.000 a 80.000 células por pozo. Estos compuestos de ensayo (10 mM en DMSO), se diluyeron en PBS que contenía 0,1% BSA en Beckman Biomek-2000, y se sometieron a tests de ensayo, en 11 concentraciones diferentes, correspondientes a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde 100  $\mu\text{M}$  a 1 pM. Las reacciones, se incubaron, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de  $37^\circ\text{C}$ , y se extinguieron (se pararon), mediante la adición de 100  $\mu\text{l}$  de  
50 tampón de detección que contenía  $^{125}\text{I}$ -cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La cantidad producida de cAMP (pmol/pozo), se calculó en base a los recuentos observados para las muestras y para los patrones estándar de cAMP, de la forma descrita por parte del manual del usuario proporcionado por el fabricante.

55 Los datos, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de "software" informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (de la firma GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), con la ecuación sigmoideal. Se utilizó la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH, Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 23, 3099-108), para calcular los valores de  $\text{EC}_{50}$ .

60 En ese ensayo, un valor más bajo de  $\text{EC}_{50}$ , indica el hecho de que, el compuesto de ensayo tiene una actividad funcional más alta, para el receptor ensayado. Los datos de eficacia de  $h\beta_2$  ( $\text{EC}_{50}$ ), para un compuesto de la fórmula la, es como sigue (datos redondeados al valor más cercano 1 nM): 1nM

### 65 Ejemplo E

## Ensayo de Einthoven

Este ensayo, mide la capacidad de un compuesto de ensayo, para proporcionar broncodilatación contra la broncoconstipación (MCh)-inducida.

5 Para la totalidad de los estudios que se realizaron, se utilizaron ratas Sprague-Dawley (Harlan, Indianapolis, IN), las cuales pesaban de 200 a 300 g.

10 Se procedió a dosificar un compuesto de ensayo o vehículo (agua estéril, desionizada), mediante inhalación (IH), durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, en una cámara de inhalación en forma circular (R+S Molds, San Carlos, CA), mediante la utilización de 5 ml de solución de dosificación. Las ratas, se expusieron a un aerosol generado por un equipo nebulizador "LC Star Nebulizer Set" (Model 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA), conducido por una mezcla biológica del tipo "Bioblend" (5% CO<sub>2</sub>; 95% aire atmosférico), a una presión de 22 psi. Las ratas, se dosificaron con 100 µl de compuesto de ensayo, a menos de que se indique de otro modo.

15 A puntos de tiempo predeterminados, las ratas, se anestesiaron, con una inyección intraperitoneal (IP) de 120 mg/kg de inactiva (tiobutabarbital). Se procedió a administrar, una dosis suplementaria (40 mg/kg, IP), si el animal respondía a los estímulos físicos (como por ejemplo, a un pinchazo en el dedo gordo del pié). El sitio quirúrgico, se afeitó, y se realizó una incisión de 1 - 2 cm de la línea media, del aspecto ventral del cuello. La vena yugular, se aisló, y ésta se canuló, con un catéter de polietileno cargado con solución salina, (PE-50, para permitir la infusión IV de MCh. La tráquea, se diseccionó, dejándola libre, y ésta se canuló (se intubó), con una aguja 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Después del emplazamiento de la cánula tráguela, cada rata, se ventiló, mediante la utilización de un juego respirador (Modelo 683, Harvard Apparatus, Inc., MA), a un volumen de ataque de 1 ml/100 g de peso corporal (pero que, de todos modos, que no excediera de un volumen de 2,5 ml), a una tasa de 90 ataques por minuto. Se procedió a emplazar un conector T, a lo largo del entubado expiratorio del respirador, con objeto de permitir la medición de los cambios en la presión de ventilación (VP), mediante la utilización de un transductor del tipo BioPac, que se había conectado a un pre-amplificador Biopac (TSD 137°C). La temperatura corporal, se mantuvo a un nivel de 37°C, mediante la utilización de un tampón de calentamiento.

20 Los cambios en la VP (presión de ventilación), se registraron, mediante la utilización de un sistema informático de Software, del tipo Acknowledge Data Collection Software" (Santa Bárbara; C.A). La valores básicos, se recogieron, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 2,5 minutos. La ratas, se estimularon, a continuación, con infusiones intravenosas (IV), no acumulativas, a razón de 40 y 80 µg/kg de MCh. La MCh, se infundió intravenosamente, durante un transcurso de tiempo de 2,5 minutos, desde una bomba de jeringa, (sp210iw, World Precision Instruments, Inc. Sarasota, FL), a una tasa de 2 ml/kg/minuto, con un intervalo de 2 minutos, ente las dos dosis de MCh. Los cambios en la presión de ventilación (cm de H<sub>2</sub>O, en los animales tratados, se expresan como % de la respuesta a la MCh, con relación a los animales de control.

35 40 En este ensayo, pueden utilizarse otros broncodilatadores, tales como la histamina y la acetilcolina, en lugar de la MCh. Adicionalmente, además, pueden utilizarse conejillos de indias, en lugar de ratas.

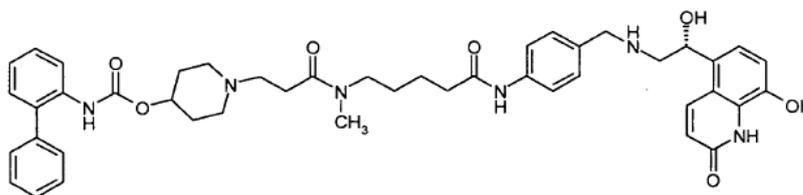
45 En este ensayo, un % de inhibición más alto de la respuesta a la MCh, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, proporcionaba un mayor efecto broncodilatador. Una inhibición mayor o igual a un porcentaje del 30%, a las 24 horas, es indicativo de una larga duración de acción. Se obtuvieron s datos de broncodilatación que indican un efecto broncoprotector presente a las 24 horas, como por ejemplo, ≥ 30% de inhibición de la respuesta a la MCh, a las 24 horas, en el ensayo de Einthoven de la rata (100 µg), para el compuesto de la fórmula la.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula

5

10



15

2.- Un compuesto, según se reivindica en la formulación 1, el cual es 1-(2-[[4-(4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-fencilcarbamoil]-butil]metilcarbamoil]etil)piperidin-4-il-éster del ácido bifencil-2-ilcarbámico.

20

3.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de bien ya sea la reivindicación 1 ó bien ya sea la reivindicación 2, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

4.- La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde, la composición, comprende un agente terapéutico adicional.

5.- La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde, el agente terapéutico, es un agente anti-inflamatorio esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

30

6.- La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde, el agente terapéutico, es un anticosteroide o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de éste.

7.- Un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de bien ya sea la reivindicación 1 ó bien ya sea la reivindicación 2, para su uso en terapia.

8.- Un compuesto de la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de un trastorno pulmonar.

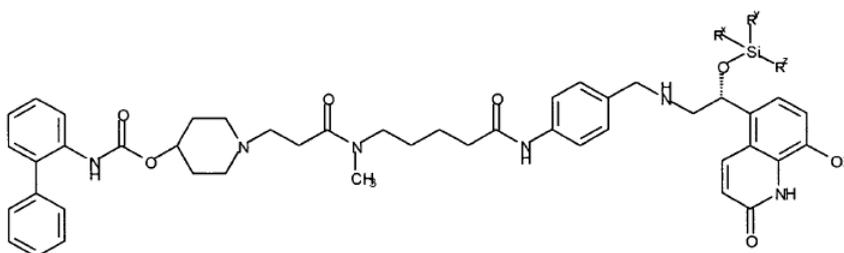
35

9.- Un compuesto de la reivindicación 8, en donde, el trastorno pulmonar, es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o asma.

40

10.- Un compuesto intermediario, para preparar un compuesto de la reivindicación 1, teniendo, el compuesto intermediario, la fórmula

45



50

en donde,

$R^x$  y  $R^y$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, y -alquil  $C_{1-4}$ -(fenilo);  $R^z$ , se selecciona entre alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, -alquil  $C_{1-4}$ -(fenilo) y -O-(alquilo  $C_{1-4}$ ),

55

o una sal de éste.

11.- El compuesto de la reivindicación 10, en donde,  $R^x$  y  $R^y$ , son metilo; y  $R^z$ , es tert.-butilo.

60

12.- Un procedimiento para preparar un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, el cual comprende desproteger un compuesto, según se reivindica en una bien ya sea la reivindicación 10 ó bien ya sea en la reivindicación 11.