

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

1/2

00-39577

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS ORGANICOS, COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS COMPRENDEN Y PROCESO
PARA SU PREPARACION.

NAEVO TITULO: COMPUESTOS N-(BENZOCICLOALQUILO) DERIVADO
DE AMINO ARALIFATICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/18, 31/47.

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

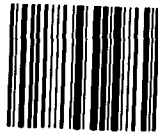
DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C., MAYO 29 DE 2000

202037

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 39577

1
Radicación : 00039577
Fecha (AMD): 2000-06-29 15:55:56
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO 411 PRESENTES
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 103

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social NOVARTIS AG

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BASILEA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. BERNARD CUENOUD 2. IAN BRUCE 3. ROBIN ALEC FAIRHURST
4. DAVID BEATTIE.

Identificación

Dirección

1. HORSHAM, WEST SUSSEX, GRAN BRETAÑA 2. HORSHAM, WEST
SUSSEX, GRAN BRETAÑA 3. ASHINGTON, WEST SUSSEX, GRAN BRETAÑA
4. HORSHAM, WEST SUSSEX, GRAN BRETAÑA.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención COMPUESTOS ORGÁNICOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN
Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ ☒ NO

TIPO DE PRIORIDAD: ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País GRAN BRETAÑA

Fecha JUNIO 4, 1999

(31) No. Solicitud 9913083.3

Para publicar a los ☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

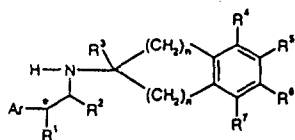
(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07 A61K 31/18 31/47.

2341/P

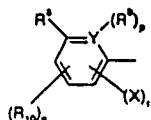
RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

1. La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal de solvato, en donde:

Ar es un grupo de la fórmula:



R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo,

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo, arilo, alquilo, alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, alquenilo, trialquilsililo, carboxilo, alcóxicarbonilo, o -CONR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, ó R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, ó R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un anillo carbocíclico o heterocíclico, Continúa Hoja Anexa

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398

☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398

☒

Recibo de la tasa respectiva No. 26,770

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propiedad según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

☐

Otros documentos

☐
☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 Usaquén.

T.P. No. 68.228

HOJA ANEXA

2

R^8 es halógeno, $-OR^{13}$, $-CH^2OR^{13}$ ó $-NHR^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, $-COR^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno, $-N(R^{15})R^{16}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o R^{13} es $-C(=NH)R^{17}$, $-SOR^{17}$, ó $-SO_2R^{17}$, en donde R^{17} es alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, y R^9 es hidrógeno, o R^8 es $-NHR^{18}$, en donde $-NHR^{18}$ y R^9 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un heterociclo de 5 ó 6 miembros,

R^{10} es $-OR^{19}$ ó $-NHR^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o $-COR^{20}$, en donde R^{20} es $-N(R^{21})R^{22}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos,

X es halógeno o halometilo o alquilo,

Y es carbono o nitrógeno,

n es 1 ó 2,

p es 0 cuando Y es nitrógeno, ó 1 cuando Y es carbono,

q y r son cada uno 0 ó 1, la suma de q+r es 1 ó 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R ó S, o una mezcla de los mismos, cuando R^1 es hidroxilo o alcoxilo.

2341

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : C0339577 C0000000

Folios: 109

Fecha (AMD): 2000-05-29 15:55:56

Trasite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,770

FECHA : ABRIL 28 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR JRIE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	999256	10,165,000.00

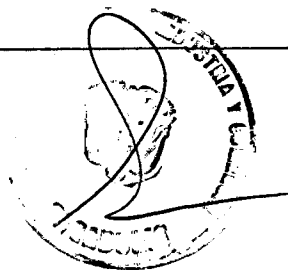
***** CONCEPTO *****

DEPOSITARIO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

SELLO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

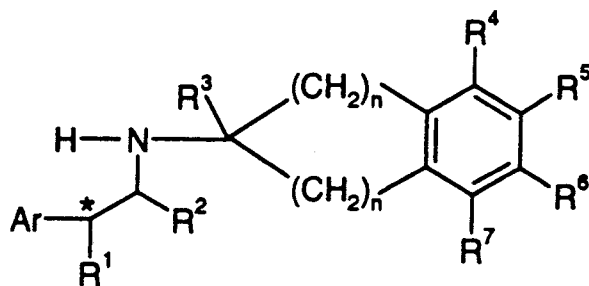


Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

COMPUESTOS ORGANICOS

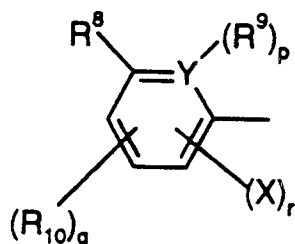
Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, a su preparación, y a su uso como productos farmacéuticos.

La invención proporciona, e un aspecto, un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal de solvato, en donde:

Ar es un grupo de la fórmula:



R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alcóxilo,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alqui-

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo, arilo, alquilo, alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, alquenilo, trialquilsililo, carboxilo, alcoxycarboni-

lo, o $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, ó R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , ó R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un anillo carbocíclico o heterocíclico,

5 R^8 es halógeno, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ ó $-\text{NHR}^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, $-\text{COR}^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o al-
10 quilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o R^{13} es $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^{17}$, $-\text{SOR}^{17}$, ó $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, en donde R^{17} es alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, y R^9 es hidrógeno, o R^8 es $-\text{NHR}^{18}$, en donde $-\text{NHR}^{18}$ y R^9 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un heterociclo de 5 ó 6 miembros,
15

R^{10} es $-\text{OR}^{19}$ ó $-\text{NHR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o $-\text{COR}^{20}$, en donde R^{20} es $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{21} y R^{22} son cada uno indepen-
20 dientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos,

X es halógeno o halometilo o alquilo,

Y es carbono o nitrógeno,

n es 1 ó 2,

25 p es 0 cuando Y es nitrógeno, ó 1 cuando Y es carbono,

q y r son cada uno 0 ó 1, la suma de q+r es 1 ó 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R ó S, o una mezcla de los mismos, cuando R¹ es hidroxilo o alcoxilo.

5 Los términos utilizados en esta memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Alquilo" denota alquilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo de
10 cadena recta o ramificada, hexilo de cadena recta o ramificada, heptilo de cadena recta o ramificada, nonilo de cadena recta o ramificada, o decilo de cadena recta o ramificada. De preferencia, alquilo es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilo
15 lo sustituido por 1 ó más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxilo, puede ser cualquiera de los grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono anteriores sustituidos por uno o más átomos de halógeno, de preferencia flúor o cloro, por uno o más grupos hidroxilo, o por uno o más grupos alcoxilo de 1 a
20 10 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquilo interrumpido por 1 ó más heteroátomos" denota alquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo alquilo de 2 a
10 átomos de carbono, en donde uno o más pares de átomos de
25 carbono están enlazados por -O-, -NR-, -S-, -S(=O)- ó -SO₂-, en

donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono (de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono). Los grupos preferidos son los grupos alcoxialquilo, de preferencia los grupos alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alcoxilo" denota alcoxilo de cadena recta o ramificada, y puede ser, por ejemplo, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metoxilo, hetoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo, butoxilo secundario, butoxilo terciario, o pentoxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo, o deciloxilo de cadena recta o ramificada. De preferencia alcoxilo es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquenilo" significa alquenilo de cadena recta o ramificada, que puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos alcoxilo, y que puede ser, por ejemplo, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, o pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, o decenilo de cadena recta o ramificada. El alquenilo preferido es alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Arilo" denota arilo insustituido o sustituido, por ejemplo fenilo o naftilo insustituidos, o fenilo o naftilo sustituidos por uno o más, por ejemplo de 1 a 4, sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, o

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono. De preferencia, arilo es fenilo insustituido, o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

5 El grupo Ar en la fórmula II en donde R^8 es $-NHR^{18}$, y $-NHR^{18}$ y R^9 denotan juntos un heterociclo de 5 ó 6 miembros, puede ser, por ejemplo, un grupo en donde Y es carbono, R^8 es $-NHR^{18}$ y $-NHR^{18}$ y R^9 denotan juntos:

un grupo de la fórmula $-NH-CO-R^{23}$, en donde R^{23} es un grupo
10 alquilenno, alquilenno, o alquilenoxilo,

un grupo de la fórmula $-NH-SO_2-R^{24}$, en donde R^{24} es un grupo alquilenoxilo.

un grupo de la fórmula $-NH-R^{25}(COOR^{26})-$ en donde R^{25} es un grupo alquilenno o alquilenno, y

15 R^{26} es alquilo, o

un grupo de la fórmula $-NH-CO-NH-$ ó $NH-CO-S-$,

R^{10} es $-OR^{19}$, en donde R^{19} es como se define anteriormente en la presente,

X es alquilo,

20 **p** es 1, **q** es 1, y **r** es 0 ó 1.

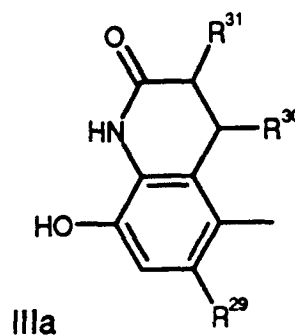
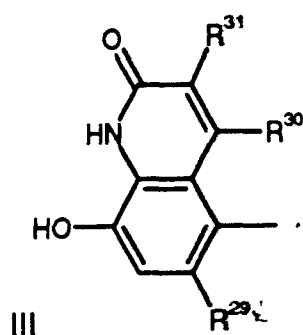
Los grupos alquilenno, alquilenno, y alquilenoxilo, de preferencia tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los grupos Ar preferidos de la fórmula II, en donde R^8 es $-NHR^{18}$, y $-NHR^{18}$ y R^9 denotan juntos un heterociclo de 5 ó 6
25 miembros, incluyen los grupos en donde:

Y es carbono, R^8 es $-NHR^{18}$, y $-NHR^{18}$ y R^9 denotan juntos un grupo de la fórmula $-NH-CO-C(R^{27})=C(R^{28})-$ ó $-NH-CO-CH_2-O-$ ó $-NH-CO-CH_2-$ ó $-NH-SO_2-CH_2-O-$ ó $-NH-C(COOR^{26})=CH-$ ó $-NH-CO-NH-$ ó $-NH-CO-S-$, en donde R^{27} y R^{28} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^{26} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{10} es $-OH$, X es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p es 1, q es 1, y r es 0 ó 1.

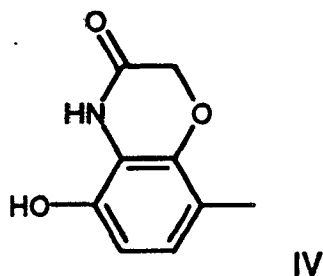
Los grupos Ar más preferidos de la fórmula II en donde R^8 es $-NHR^{18}$, y $-NHR^{18}$ y R^9 denotan juntos un heterociclo de 5 ó 6 miembros, incluyen aquéllos de las fórmulas:

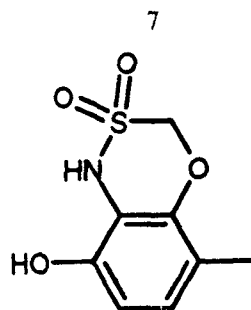
15



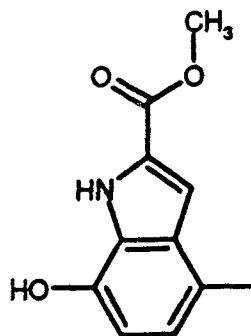
en donde R^{29} , R^{30} , y R^{31} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

25

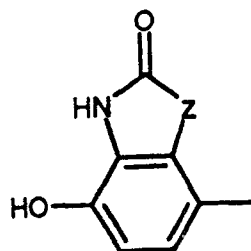




V



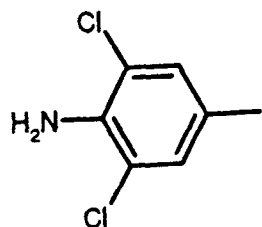
VI



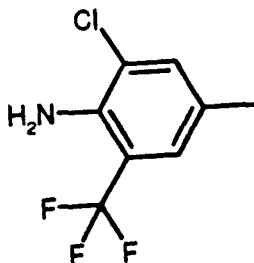
VII

en donde Z es -O-, -NH- ó -S-.

El grupo Ar de la fórmula II en donde R⁸ es halógeno, y R⁹ es hidrógeno, puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula II en donde Y es carbono, R⁸ es halógeno, de preferencia cloro, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es -NHR¹⁸, en donde R¹⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno o metilo, X es halógeno o halometilo, de preferencia cloro o trifluorometilo, y p, q, y r cada uno son 1. Los grupos Ar preferidos entre estos grupos incluyen aquéllos de las fórmulas:



VIII

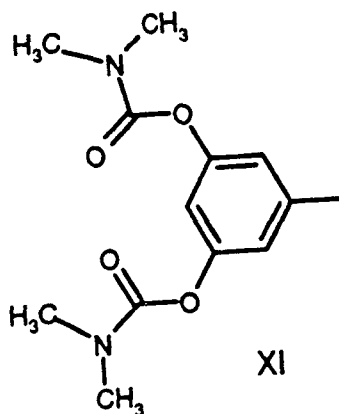
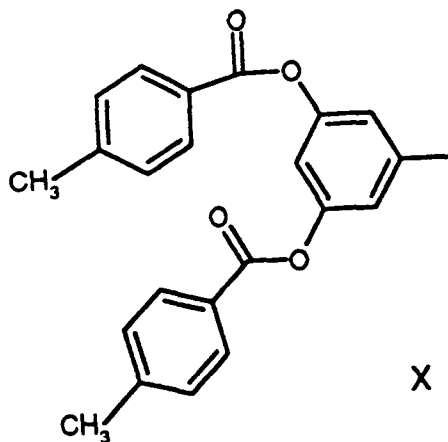


IX

10

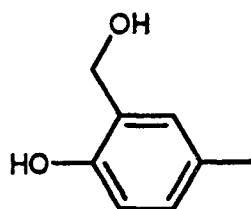
El grupo Ar de la fórmula II en donde R^8 es $-OR^{13}$, y R^9 es hidrógeno, puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula II en donde Y es carbono, R^8 es $-OR^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-COR^{14}$, en donde R^{14} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o $-N(R^{15})R^{16}$, en donde R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{10} es $-OR^{19}$ ó $-NHR^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó $-COR^{20}$, en donde R^{20} es $-N(R^{21})R^{22}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

no, p y q cada uno son 1, y r es cero. Los grupos Ar preferidos entre estos grupos incluyen aquéllos de las fórmulas:

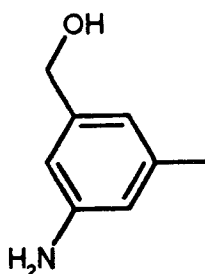


El grupo Ar de la fórmula II en donde R^8 es $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula II en donde Y es carbono, R^8 es $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^9 es hidrógeno, R^{10} es $-\text{OR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R^{10} es $-\text{NHR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo

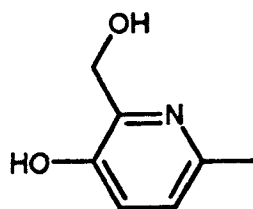
de 1 a 4 átomos de carbono, ó $-\text{COR}^{20}$, en donde R^{20} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p y q cada uno son 1, y r es cero; o un grupo de la fórmula en donde Y es nitrógeno, R^8 es $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{10} es $-\text{OR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p y r son cero, y q es 1. Los grupos Ar preferidos entre estos grupos incluyen aquéllos de las fórmulas:



XII

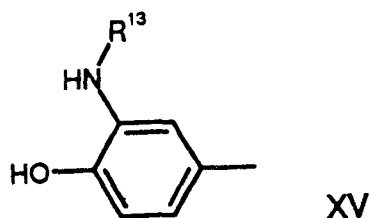


XIII



XIV

El grupo Ar de la fórmula II en donde R^8 es $-NHR^{13}$ puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula II en donde Y es carbono, R^8 es $-NHR^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, $-COR^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, o R^{13} es $-C(=NH)R^{17}$, $-SOR^{17}$, ó $-SO_2R^{17}$, en donde R^{17} es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, R^9 es hidrógeno, R^{10} es $-OR^{18}$, en donde R^{18} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p y q cada uno son 1, y r es cero. Los grupos Ar preferidos entre estos grupos incluyen aquéllos de la fórmula:



especialmente aquéllos en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-COR^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^{13} es $-SO_2R^{17}$, en donde R^{17} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los grupos Ar especialmente preferidos son aquéllos de las

fórmulas II, IV, V, XII y XV, como se definieron anteriormente en la presente.

El grupo R^1 en la fórmula I puede ser, por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, butoxilo normal, o butoxilo terciario. De preferencia, R^1 es hidroxilo.

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

Los grupos R^2 y R^3 en la fórmula I puede ser, por ejemplo, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo. En la mayoría de las modalidades preferidas de la invención, R^2 es hidrógeno, y R^3 es hidrógeno o metilo.

Los grupos R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 en la fórmula I, pueden ser, por ejemplo, cada uno independientemente hidrógeno, cloro, flúor, clorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más átomos de oxígeno o azufre, o uno o más grupos NH, SO, ó SO_2 , alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, trimetilsililo, trietilsililo, fenilo, carboxilo, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-CONR^{11}R^{12}$ (en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , ó R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los

que están unidos, pueden denotar un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, que de preferencia es un anillo cicloalifático que de preferencia está saturado, o un anillo O-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de oxígeno. De preferencia, R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno hidrógeno, o son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétricamente sustituido, es decir, cualquiera de (a) R^4 y R^7 son idénticos, y R^5 y R^6 son idénticos, o denotan juntos un anillo simétrico, o (b) R^4 y R^5 juntos, y R^6 y R^7 juntos, denotan anillos idénticos. De una manera más preferible, R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^5 y R^6 denotan juntos $-(CH_2)_s-$ u $-O(CH_2)_tO-$, en donde s es 3 ó 4, y t es 1 ó 2.

Los compuestos especialmente preferidos de la invención incluyen los compuestos de la fórmula I en donde Ar es un grupo de la fórmula III, IV, V, XII ó XV, R^1 es hidroxilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, y R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de

1 a 4 átomos de carbono, o R^5 y R^6 denotan juntos $-(CH_2)_4-$ u $-O(CH_2)_2O-$, en forma libre o de sal o de solvato. En estos compuestos, el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco* de preferencia tiene la configuración R. Los compuestos específicos especialmente preferidos son aquéllos descritos en los ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente.

Los compuestos de la fórmula (I) son capaces de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquéllas de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico, ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, hidroxiaácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácido málico, ácidos dicarboxílicos, tales como ácido fumárico, ácido maleico, o ácido succínico, y ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula

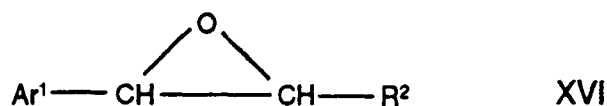
mula I mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, de preferencia hidratos.

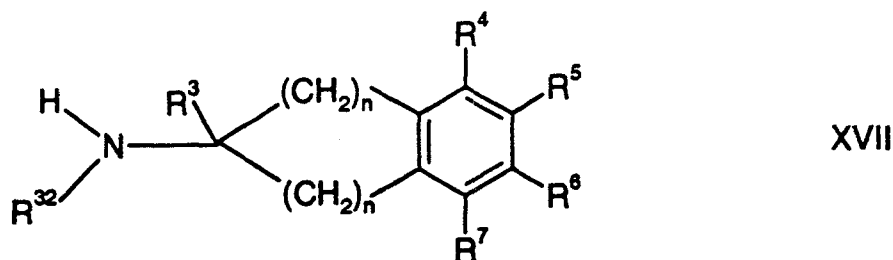
La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal o de solvato. Se pueden preparar mediante un proceso que comprende:

(a) para la preparación de un compuesto en donde R^1 es hidroxilo, cualquiera de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

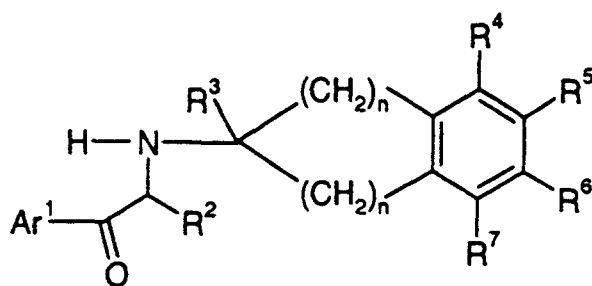


con un compuesto de la fórmula:



en donde Ar^1 es Ar como se define anteriormente en la presente, o una forma protegida del mismo, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se definen anteriormente en la presente, y R^{32} es hidrógeno, o un grupo protector de amina, o

(ii) reducir un compuesto de la fórmula:



XVIII

5

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

10

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

15

(c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es alcóxilo, cualquiera de: (i) O-alquilar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde R^1 es hidroxilo, o (ii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tenga una fracción saliente en lugar de R^1 , con un alcohol de la fórmula R^1H , en donde R^1 es alcóxilo;

20

y opcionalmente, convertir un compuesto resultante de la fórmula I en forma protegida, en un compuesto correspondiente en forma no protegida;

y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

25

La variante del proceso (a) (i) se puede realizar utilizando procedimientos conocidos para las reacciones de epóxido-

amina. Convenientemente se realiza sin solvente o en un solvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo, tal como un tolueno o un alcohol, tal como butanol normal. La temperatura de reacción convenientemente es de 25°C a 200°C, de preferencia de 80°C a 150°C. La temperatura se puede alcanzar mediante calentamiento convencional, o mediante irradiación con microondas.

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

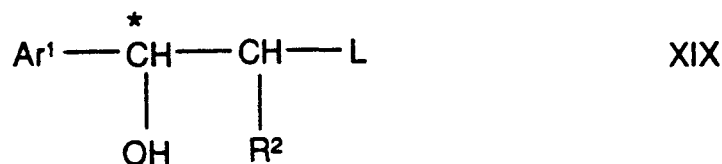
La variante del proceso (b) se puede realizar utilizando procedimientos conocidos para la reducción de alcoholes secundarios a hidrocarburos. La variante del proceso (c)(i) se puede realizar utilizando procedimientos conocidos para O-alquilación, por ejemplo mediante la reacción con un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo, bajo condiciones conocidas. La variante del proceso (c)(ii) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos para las reacciones de desplazamiento bencílico, siendo la fracción saliente, por ejemplo, tosilato, mesilato, halógeno, o hidroxilo.

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

Los compuestos de la invención se pueden recuperar de la mezcla de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obte-

ner de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida asimétricamente sustituidos, por ejemplo ópticamente activos, correspondientes.

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



15

en donde Ar^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y L es un átomo o grupo saliente, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 95/25104.

20 De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar mediante la epoxidación de un compuesto de la fórmula:



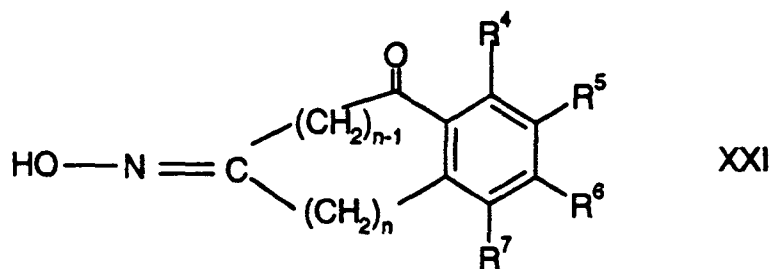
25

en donde Ar^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, utilizando procedimientos convencionales, tales como aquéllos utilizados en los ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente.

5 Los compuestos de la fórmula XX son conocidos, o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquéllos utilizados para la preparación de los compuestos conocidos, por ejemplo aquéllos utilizados en los ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente.

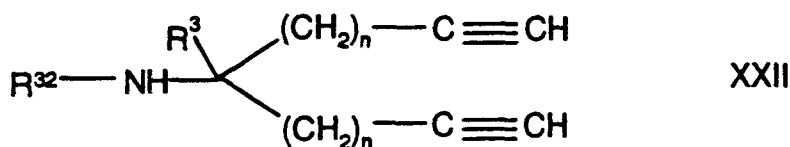
10 Los compuestos de la fórmula XVII son conocidos, o se pueden preparar mediante métodos análogos a aquéllos utilizados para la preparación de los compuestos conocidos. R^{32} como un grupo protector de amina, en la fórmula XVII, puede ser un grupo conocido, por ejemplo como se describe en Protective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

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula XVII, en donde R^3 es hidrógeno, se pueden preparar mediante la reducción de
20 una oxima de la fórmula:



en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se definen anteriormente en la presente. La reducción se puede realizar mediante métodos convencionales para reducir oximas a aminas. Por ejemplo, la reducción se puede realizar mediante hidrogenación catalítica, de preferencia utilizando paladio sobre carbón como el catalizador. La hidrogenación se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo como son descritos por R.D. Sindelar y colaboradores, J. Med. Chem. (1982), 25(7), 858-864. Las oximas de la fórmula XXI se pueden preparar como es descrito por Sindelar y colaboradores, op.cit., o mediante procedimientos análogos.

Los compuestos de la fórmula XVII, en donde R^4 y R^7 son hidrógeno, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula:



en donde R^3 , R^5 , R^6 , R^{32} , y n son como se definen anteriormente en la presente. La reacción se puede realizar en la presencia de un catalizador, tal como cloruro de

tris(trifenilfosfina)rodio. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de 60°C a 120°C. La reacción convenientemente se realiza en un solvente inerte, por ejemplo etanol, cuando la temperatura de reacción es de manera conveniente aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente. La reacción se puede realizar utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 96/23760. Cuando R⁵ y R⁶ son trialquilsililo, la reacción entre los compuestos de las fórmulas XXII y XXIII se puede realizar en la presencia de un catalizador de complejo de carbonilo de metal, por ejemplo utilizando el procedimiento descrito por K.P-C. Vollhardt y R. Hillard, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99(2), 4058, o un procedimiento análogo. Los compuestos de la fórmula XXII se pueden preparar como se describe en la Publicación Internacional Número WO 96/23760 ó mediante procedimientos análogos. Los compuestos de la fórmula XXIII son conocidos, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula XVII en donde R³ es alquilo, particularmente metilo, y n es 1, se pueden preparar mediante la aminación de la 2-alquil-indan-1-ona correspondiente utilizando amoníaco y K₃FeCN₆, por ejemplo mediante el procedimiento de Fornum y Carlson, Synthesis 1972, 191.

Los compuestos de la fórmula XVII como se definen anteriormente en la presente, en donde R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétri-

camente sustituido, son novedosos, diferentes de los compuestos en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^{30} son cada uno hidrógeno, en donde R^4 y R^7 son metilo o metoxilo cuando R^5 , R^6 , y R^{30} son cada uno hidrógeno, y en donde R^4 , R^7 , y R^{30} son hidrógeno cuando R^5 y R^6 son cada uno hidroxilo, flúor, o cloro. En particular, los intermediarios preferidos de la fórmula XVII son novedosos, en donde (i) R^4 y R^7 son cada uno hidrógeno, y R^5 y R^6 son cada uno alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R^5 y R^6 denotan juntos $-(CH_2)_s-$ u $-O(CH_2)_tO-$, en donde s es de 1 a 4, y t es 1 ó 2; ó (ii) R^4 y R^7 son cada uno alquilo de 2 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 2 a 4 átomos de carbono, y R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^5 y R^6 denotan juntos $-(CH_2)_s-$ u $-O(CH_2)_tO-$ en donde s es de 1 a 4, y t es 1 ó 2.

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



en donde Ar^1 es como se define anteriormente en la presen-

te, y Hal es un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, con un compuesto de la fórmula XVII como se define anteriormente en la presente. La reacción se puede realizar utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo aquéllos descritos por Yoshizaki y colaboradores, J. Med. Chem (1976), 19(9), 1138-42.

Cuando se desee, se puede realizar la protección de cualquier grupo reactivo en cualquier etapa apropiada de los procesos anteriores. El grupo protector es adecuadamente uno utilizando convencionalmente en la técnica, y se puede introducir y remover empleando procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando se protege un grupo hidroxilo en Ar¹ mediante un grupo bencilo, este último se puede remover mediante hidrogenación catalítica en la presencia de paladio sobre carbón, utilizando procedimientos convencionales, tales como aquéllos utilizados posteriormente en la presente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre, de sal, o de solvato, son útiles como productos farmacéuticos. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en forma libre, de sal o de solvato, para utilizarse como un producto farmacéutico. Los compuestos de la fórmula I, en forma libre de sal o de solvato, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como "agentes de la invención", tienen buena actividad agonista de β_2 -adrenorreceptor. La actividad agonista de β_2 , el estableci-

miento de acción, y la duración de acción de los agentes de la invención, se pueden probar utilizando el ensayo de cinta traqueal de conejillo de indias *in vitro* de acuerdo con el procedimiento de R.A Coleman y A.T. Nials, J. Pharmacol. Methods (1989), 21(1), 71-86. La potencia de enlace y la selectividad para el β 2-adrenorreceptor en relación con el β 1-adrenorecpor, se pueden medir mediante un ensayo de enlace de filtración clásico de acuerdo con el procedimiento de Current Protocols in Pharmacology (S.J. Enna(editor-en jefe) y colaboradores, John Wiley & Son, Inc, 1998), o mediante determinación de cAMP en las células que expresen β 2- ó β 1-adrenoceptor, de acuerdo con el procedimiento de B. Janauary y colaboradores, British J. Pharmacol 123: 701-711 (1998).

Los agentes de la invención comúnmente tienen un rápido establecimiento de acción, y tienen una acción estimulante prolongada sobre el β 2-adrenorreceptor, teniendo los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante valores K_i (β 2) del orden de 0.1 a 1,000 nM, teniendo duraciones de acción del orden de 1 hasta más de 12 horas, y teniendo selectividades de enlace para el β 2-adrenorreceptor en relación con el β 1-adrenorreceptor de 1.5 a 500. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 27, y 29, tienen potencias de enlace de β 2 y β 1, medidas mediante determinación de cAMP en las células que expresan β 2- y β 1-adrenorreceptores, representados por los valores de EC_{50} (β 2/ β 1) (en nM) de 0.92/9.52,

0.23/1.25, 6.07/14.5, 0.79/6.10, 0.3/3.60, 0.57/8.46 y 0.012/0.5 respectivamente. Los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 5, 27, y 29 tienen tiempos T(50 por ciento) (en minutos) de >400 en una concentración de 71 nM, de 82 en 100 nM, de 444 en 100 nM, de 222 en 1.0 nM, y de 279 en 10 nM, respectivamente, en el ensayo de cinta traqueal de conejillo de indias, en donde T(50 por ciento) es el tiempo para que decaiga la inhibición de la contracción al 50 por ciento de su valor máximo.

Considerando su actividad agonista de β_2 , los agentes de la invención son adecuados para utilizarse en el tratamiento de cualquier condición que sea prevenida o aliviada por la activación del β_2 -adrenorreceptor. En vista de su actividad agonista selectiva de β_2 de larga acción, los agentes de la invención son útiles en la relajación del músculo liso bronquial, y en el alivio de la broncoconstricción. El alivio de la broncoconstricción se puede medir en modelos tales como los modelos de pletismografía en vivo de Chong y colaboradores, J. Pharmacol. Toxicol Methods 1998, 39, 163-168, Hammelmann y colaboradores, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766-775 y los modelos análogos. Los agentes de la invención, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas obstructivas o inflamatorias. En vista de su larga duración de acción, es posible administrar los agentes de la invención una vez al día en el tratamiento de estas enfermedades. En otro aspecto, los agentes de la invención comúnmente exhiben caracte-

rísticas que indican una baja incidencia de efectos secundarios comúnmente encontrados con los agonistas de β_2 tales como taquicardia, temblores, y ansiedad, siendo de acuerdo con lo mismo estos agentes adecuados para utilizarse en un tratamiento sobre demanda (rescate), así como en un tratamiento profiláctico de enfermedades de las vías aéreas obstructivas o inflamatorias.

El tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la invención puede ser un tratamiento sintomático o profiláctico. Las enfermedades de las vías aéreas inflamatorias u obstructivas a las que se puede aplicar la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica). También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo, y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante".

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad

de las vías aéreas. Además, se puede evidenciar por requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presenta, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide), o broncodilatadora. El beneficio 5 profiláctico en asma se puede observar en particular en sujetos susceptibles a "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, 10 por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 de la mañana, es decir, en un tiempo normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades de las vías aéreas inflamatorias u obstructivas y condiciones a las que es aplicable la presente invención 15 incluye síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), enfermedad pulmonar o de las vías aéreas obstructiva crónica (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías aéreas consecuente a otra terapia de 20 fármacos, en particular otra terapia de fármacos inhalados. La invención es también aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica, o ftinoide. 25 Otras enfermedades de las vías aéreas inflamatorias u obstructivas

tivas a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías aéreas, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

Considerando su actividad agonista de β_2 los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de una condición que requiera relajación del músculo liso del útero o del sistema vascular. Por consiguiente, son útiles para prevenir o aliviar los dolores de parto prematuro en el embarazo. También son útiles en el tratamiento de urticaria crónica y aguda, psoriasis, conjuntivitis alérgica, actinitis, fiebre de heno, y mastocitosis.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizarse en conjunto con sustancias de fármaco anti-inflamatorias o broncodilatadoras, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas obstructivas o inflamatorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de esos fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de esos fármacos. Un agente de la invención se puede

mezclar con el fármaco anti-inflamatorio o broncodilatador en una composición farmacéutica fija, o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con, o después del fármaco anti-inflamatorio o broncodilatador. Estos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclametasona, fluticasona, o mometasona, y agonistas receptores de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, o ropinirol. Estos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, y bromuro de tiotropio. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y esteroides, por ejemplo, en el tratamiento de COPD, o particularmente asma. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos o agonistas del receptor de dopamina, por ejemplo, en el tratamiento de asma, o particularmente COPD.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas obstructiva o inflamatoria, el cual comprende administrar a un sujeto, particularmente a un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió ante-

riormente en la presente, para utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas obstructiva o inflamatoria.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante
5 cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de psoriasis; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de fiebre de heno; o de preferencia mediante inhala-
10 ción, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas obstructivas o inflamatorias.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal o solvato
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales, y técnicas conocidas en el campo galénico. Por lo tanto, las formas de dosificación oral
20 pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en
25 polvo seco.

La invención también incluye (A) un compuesto de la fórmula I como se describió anteriormente en la presente, en forma libre, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende este compuesto en forma inhalable, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende este compuesto en forma inhalable, en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene este compuesto en forma inhalable.

Por supuesto, las dosificaciones empleadas en la práctica de la invención variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, el efecto deseado, y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administrarse mediante inhalación son del orden de 1 a 5,000 microgramos.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos. Los compuestos utilizados en los ejemplos se preparan como sigue:

Intermediario 1 - Clorhidrato de 5,6-dietil-inden-2-ilamina

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

Se agregan por goteo 1,2-dietilbenceno (10.9 gramos, 74.6 milimoles) y cloruro de propionilo (9.7 gramos, 74.6 milimoles) a $AlCl_3$ (22.3 gramos, 167.8 milimoles) en nitrometano (75 mililitros) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a

temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se agregan 70 gramos de hielo y 14 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La fase acuosa se extrae con éter, y las fases orgánicas combinadas se extraen con HCl 2N y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se trata adicionalmente con carbón activado, sulfato de magnesio, y se filtra, y el solvente se remueve al vacío.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 7.8 (1H, s, Ar); 7.7 (1H, d, Ar); 7.2 (1H, d, Ar); 3.9 (2H, t, CH_2); 3.4 (2H, t, CH_2); 2.8 (4H, q, CH_2CH_3); 1.2 (6H, m, CH_3).

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

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

^1H -RMN (CDCl_3) ppm,: 7.6 (1H, s, Ar); 7.3 (1H, d, Ar); 3.1 (2H, m, CH_2); 2.7 (6H, m, $\text{CH}_2+\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.2 (6H, m, CH_3).

Preparación 3 - 5,6-dietil-3-oxima-1H-inden-1,2(3H)-diona

La 2,3-dihidro-5,6-dietil-1H-inden-1-ona (5 gramos, 26 milimoles) en metanol (75 mililitros) se lleva hasta 40°C, se
5 agrega por goteo nitrito de butilo normal (3.0 gramos, 28.6 milimoles), seguido por la adición de HCl concentrado (1.25 mililitros). Después de 1 hora, la reacción se lleva a temperatura ambiente, y el producto precipitado se filtra, se lava con metanol helado, y se seca.

10 ^1H -RMN (d6-DMSO) ppm: 12.6 (1H, s, OH); 7.4 (1H, s, Ar); 7.3 (1H, d, Ar); 3.6 (2H, s, CH₂); 2.6 (4H, m, CH₂CH₃); 1.1 (6H, m, CH₃).

Preparación 4 - Clorhidrato de 5,6-dietil-indan-2-ilamina

15 Se agrega 5,6-dietil-3-oxima-1H-inden-1,2(3H)-diona (4.5 gramos) a una mezcla de ácido acético (150 mililitros), y ácido sulfúrico concentrado (4.5 mililitros). Se agrega Pd/C al 5 por ciento (1.5 gramos), la mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno, y se hidrogena durante 5 horas. Luego se remueve
20 el catalizador mediante filtración, se lleva el pH hasta un pH de 10 con NaOH 4M, y la solución se extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se vuelve a disolver en una cantidad mínima de éter, y se agrega éter saturado con HCl. El
25 precipitado blanco se filtra y se seca para dar la sal de HCl

de 5,6-dietil-indan-2-ilamina, un compuesto de la fórmula XVII, en donde R^3 , R^4 , y R^7 son H, R^5 y R^6 son cada uno CH_3CH_2- , R^{30} es hidrógeno, y n es 1.

^1H -RMN (d_6 -DMSO) ppm: 8.7 (3H, bd s, NH_3); 7.3 (2H, s, Ar);
 5 4.2 (1H, bd s, CH); 3.5 (2H, dd, CH_2); 3.3 (2H, dd, CH_2); 2.8
 (4H, q, CH_2CH_3); 1.4 (6H, t, CH_3).

Otros compuestos de la fórmula XVII se preparan mediante procedimientos análogos a aquéllos utilizados para el Intermediario 1, o empezando a partir de los compuestos disponibles, y
 10 utilizando procedimientos análogos a las Preparaciones 3 y 4. Estos compuestos de la fórmula XVII se muestran en la siguiente tabla, siendo R^3 hidrógeno, y siendo n 1 para todos los compuestos.

15	Intermediario	R^4	R^5	R^6	R^7
	2	CH_3CH_2	H	H	CH_3CH_2
	3	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		H
	4	H	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$		H
	5	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	H
20	6	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	H
	7	H	CH_3O	CH_3O	H

Intermediario 2: ES + MS m/e (MH^+): 204

Intermediario 3: ^1H -RMN (d_6 -DMSO) ppm: 8.1 (3H, bd s, NH_3);
 25 6.9 (2H, s, Ar); 3.9 (1H, bd s, CH); 3.2 (2H, dd, CH_2); 2.8

(2H, dd, CH₂); 2.7 (4H, m, CH₂Ar); 1.7 (6H, t, CH₂).

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

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

Intermediario 6: ¹H-RMN (d6-DMSO) ppm: 8.1 (3H, bd s, NH₃); 10 7.0 (2H, s, Ar); 3.9 (1H, bd s, CH); 3.2 (2H, dd, CH₂); 2.8 (2H, dd, CH₂); 2.5 (4H, q, EtCH₂Ar); 1.6 (4H, q, CH₂), 0.9 (6H, t, CH₃).

Intermediario 7: ¹H-RMN (d6-DMSO) ppm: 8.3 (3H, bd s, NH₃), 6.9 (2H, s, H-Ar), 3.9 (1H, bd m, CHN), 3.7 (6H, s, CH₃O), 3.2 15 (2H, dd, CH₂), 2.9 (2H, dd, CH₂).

Intermediario 8 - 2-(trifluoroacetilamino)-5,6-bis(metoximetil)indano

De acuerdo con el procedimiento de Magnus y colaboradores 20 (Tetrahed. Lett., 34, 23-26 (1993)) una solución de 1,4-dimetoxi-2-butino comercialmente disponible (1.32 gramos, 11.5 milimoles) en etanol desgasificado con nitrógeno, se calienta a 80°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno.

Se agregan cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (64 mili- 25 gramos, 0.07 milimoles), y una solución de 2,2,2-trifluoro-N-

[1-(2-propinil)-3-butinil]-acetamida (470 miligramos, 2.32 milimoles; preparada a partir del procedimiento de la literatura: Romero, Arthur G.; Leiby, Jeffrey A. Solicitud Internacional del TCP Número WO 9623760) en etanol desgasificado con nitrógeno (2 mililitros) en porciones durante 2 horas. La mezcla se agita bajo nitrógeno a 80°C durante 3 horas adicionales. El solvente se remueve al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1).

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

Intermediario 9 - 2-amino-5,6-bis(metoximetil)indano

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

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

Intermediario 10 - 8-hidroxi-5-[(indan-2-ilamino)-acetil]-1H-quinolin-2-ona

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

Intermediario 11

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

Intermediario 12 - 8-benciloxi-3-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

La 8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento de Wang y colaboradores (T.-C. Wang, Y.-L. Chen, K.-H. Lee, C.-C. Izeng *Synthesis* 1997, 87-90). ¹H-RMN (d₄-CH₃OH) ppm: 2.14 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 1H),

6.95-7.03 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

8-benciloxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona

5 Se agrega bromuro de bencilo (1.28 mililitros) a una suspensión de carbonato de potasio (2.98 gramos) en una solución de 8-hidroxí-3-metil-1H-quinolin-2-ona (1.26 gramos) en acetona (36 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante 18 horas, se filtra, se evapora, y se
10 purifica mediante cromatografía en columna por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 por ciento en diclorometano.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 2.11 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.57 (s, 1H),
15 9.23 (s, 1H).

8-benciloxi-5-bromo-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Una solución de bromo (0.57 gramos) en ácido acético (2 mililitros) se agrega por goteo a una solución de 8-benciloxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona (0.94 gramos) y acetato de sodio (0.96
20 gramos) en ácido acético (12 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se evapora, el residuo se divide entre agua (5 mililitros) y acetato de etilo (5 mililitros), extrayendo dos
25 veces más con acetato de etilo (5 mililitros). Los extractos

orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, y se purifican mediante cromatografía en columna por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 por ciento en diclorometano.

5 ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2.27 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

8-benciloxi-3-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona

10 Se agrega tetraquis(trifenilfosfina de paladio) (30 miligramos) a una solución de 8-benciloxi-5-bromo-3-metil-1H-quinolin-2-ona (239 miligramos) y tributilvinilestano (203 microlitros) en tolueno (7 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 100°C, se
15 enfria a temperatura ambiente, se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2 por ciento en diclorometano.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2.24 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.32-5.39 (m, 1H), 5.61- 5.68 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.09-7.20 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H) 7.31-7.43 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

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

25 A la 8-benciloxi-3-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona (300

miligramos), se le agrega una solución 0.1 M de dimetildioxirano en acetona (12.4 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se remueve el solvente al vacío para dar el producto.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 2.23 (s, 3H), 2.77-2.81 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

10 Intermediario 13 - 8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3-metil-1H-quinolin-2-ona

Una solución del Intermediario 12 (65 miligramos) y 5,6-dietil-indan-2-ilamina (120 miligramos) en sulfóxido de dimetilo (1.5 mililitros), se hace reaccionar durante 18 horas a 90°C. El solvente se remueve al vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 por ciento en diclorometano.

15 ^{13}C -RMN ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$) ppm: 15.96, 17.14, 26.33, 36.77, 53.34, 59.82, 67.33, 71.73, 112.09, 118.98, 121.73, 125.42, 128.74, 129.24, 129.47, 129.61, 131.84, 134.56, 137.52, 137.64, 142.29, 20 145.94, 164.02.

Intermediario 14 - 8-metoximetoxi-6-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona

25 La 8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento de Wang y colaboradores ((T.-C.

Wang, Y.-L. Chen, K.-H. Lee, C.-C. Izeng *Synthesis* 1997, 87-90).

^1H -RMN (d6-DMSO) ppm: 2.26 (s, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.78 (d, 1H).

5 **8-bromo-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona**

Una solución al 45 por ciento de ácido bromhídrico en ácido acético (324 microlitros), se agrega por goteo a una solución de 8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (316 miligramos) en sulfóxido de dimetilo (9 mililitros) a temperatura ambiente.

10 La mezcla de reacción se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente, y el solvente se remueve al vacío.

^1H -RMN (d6-DMSO) ppm 2.33 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.67 (s, br, 1H).

15 **5-bromo-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona**

Se agregó cloruro de metoximetilo (410 microlitros) a una suspensión de carbonato de potasio (1.24 gramos) en una solución de 5 bromo-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (480 miligramos) en dimetilformamida (9 mililitros) a 0°C. La mezcla de
20 reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se filtra, se remueve el solvente al vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 por ciento en diclorometano.

25 ^{13}C -RMN (CDCl₃) ppm: 23.42, 56.52, 95.07, 115.78, 116.19,

119.32, 123.30, 128.13, 132.14, 139.78, 141.78, 161.32.

8-metoximetoxi-6-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona

Se agrega cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (98 miligramos) a una solución de 5-bromo-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (410 miligramos) y tributilvinilina (603 microlitros) en dimetilformamida (14 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta durante 24 horas a 90°C, se evapora, y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 por ciento en diclorometano.

¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2.19 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 5.18 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.78 (s, 1H).

8-metoximetoxi-6-metil-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona se obtiene a partir de 8-metoximetoxi-6-metil-5-vinil-1H-quinolin-2-ona (186 miligramos), de acuerdo con el último paso del procedimiento para el Intermediario 12.

¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 2.38 (s, 3H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.97-4.01 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.09 (s, 1H).

Intermediario 15, (R)-2-(4-benciloxi-3-nitrofenil)-oxirano, se prepara de acuerdo con el procedimiento R. Hett y colaborado.

res, Tetrahedron Lett. (1997), 38(7), 1125-1128.

Intermediario 16 - (S)-8-benciloxi-5-oxirani-1H-quinolin-2-ona
8-benciloxi-5-((S)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona

5 Se agrega (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1M en tolueno
(0.30 mililitros, 0.30 milimoles) a THF seco (tetrahidrofurano)
(10 mililitros) en un matraz secado al horno. Luego se agrega
por goteo un complejo de borano-tetrahidrofurano, 1M en te-
trahidrofurano (3.05 mililitros), y la solución se agita a
10 temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se enfría a
0°C. Entonces se agrega 8-benciloxi-5-cloroacetil-1H-quinolin-
2-ona (1.00 gramos), preparada como se describe en la
Publicación Internacional Número WO 95/25104, en pequeñas
porciones durante un período de 30 minutos. La mezcla de
15 reacción se agita a 0°C. Se muestra que la reacción está
completa mediante TLC (cromatografía de capa delgada) después
de 15 minutos. La mezcla de reacción se apaga con metanol (1
mililitro), el solvente se remueve al vacío, y el residuo se
divide entre H₂SO₄ 0.2 M (100 mililitros) y CHCl₃ (100
20 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra,
y el solvente se remueve al vacío. Se cristaliza a partir de
acetato de etilo. Cromatografía de capa delgada (sílice,
diclorometano/metanol, 25:1, R_f = 0.30).

(S)-8-benciloxi-5-oxirani-1H-quinolin-2-ona

25 Se disuelve 8-benciloxi-5-((S)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-1H-

quinolin-2-ona (0.55 gramos) en acetona (20 mililitros). Se
agrega K_2CO_3 (0.58 gramos), y la mezcla de reacción se pone a
reflujo. Se muestra que la reacción está completa mediante
cromatografía de capa delgada después de 18 horas. El solvente
5 se remueve al vacío, y el residuo se divide entre acetato de
etilo (100 mililitros) y agua (100 mililitros). La capa orgá-
nica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve
al vacío. El producto se tritura con dietiléter, se filtra, y
se seca. Cromatografía de capa delgada (sílice diclorometa-
10 no/metanol 25:1, $R_f = 0.45$).

Intermediario 17 - 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-
ilamina

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

15 Se disuelven 5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona
(3.00 gramos) y bencilamina (2.00 gramos) en etanol (50 milili-
tros). Se agrega una cantidad catalítica de paladio sobre car-
bón al 10 por ciento, y la mezcla de reacción se pone bajo una
atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita a tem-
20 peratura ambiente. Se muestra que la reacción está completa
mediante cromatografía de capa delgada después de 24 horas. El
catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El
producto no se purifica adicionalmente. Cromatografía de capa
delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 1:2 $R_f=0.50$).

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

Se disuelve-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-
amina (2.80 gramos) en metanol (100 mililitros), y el compuesto
se desprotege mediante la adición de una cantidad catalítica de
5 paladio sobre carbón al 10 por ciento, y poniendo la solución
bajo una atmósfera de hidrógeno. Se muestra que la reacción
está completa mediante cromatografía de capa delgada después de
24 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve
al vacío. El producto no se purifica adicionalmente. Cromato-
10 grafía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 25:1 R_f
= 0.15).

Intermediario 18 - bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina**N-(5,6-dietil-indan-2-il)-benzamida**

15 Se disuelve 5,6-dietil-indan-2-ilamina (4.10 gramos) en
diclorometano (DCM) (150 mililitros), y se agrega trietilamina
(2.41 gramos). Luego se agrega por goteo cloruro de benzoílo
(3.20 gramos), y la mezcla de reacción se agita a temperatura
ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante
20 cromatografía de capa delgada después de 1 hora. La solución
se lava con HCl 0.2 M (100 mililitros), agua (100 mililitros),
y salmuera (100 mililitros). La capa orgánica se seca sobre
MgSO₄, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. Se cris-
taliza a partir de acetato de etilo. Cromatografía de capa
25 delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1, R_f = 0.85).

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

Se disuelve en 5,6-dietil-indan-2-il)-benzamida (3.30 gramos) en tetrahidrofurano seco (100 mililitros). Luego se agrega por goteo hidruro de litio y aluminio, 1 M en tetrahidrofurano (22.52 mililitros). La mezcla de reacción se agita 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 6 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, se vierte lentamente en agua helada (200 mililitros), y se extrae con dietiléter (2 x 150 mililitros). La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto no se purifica adicionalmente. Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1 R_f = 0.20).

15

Intermediario 19 - (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol
(R)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanol

El compuesto del título se prepara a partir del Intermediario 15 (3.01 gramos) y el Intermediario 18 (3.10 gramos), mediante un procedimiento análogo al utilizado para preparar (S)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona del Ejemplo 19. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada

25

después de 24 horas. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1) Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1, $R_f = 0.25$).

5

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

Se disuelve (R)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanol (3.00 gramos) en tetrahidrofurano (50 mililitros) y tolueno (50 mililitros). Se agrega una cantidad catalítica de PtO_2 , y la solución se agita bajo una atmósfera de H_2 . Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 6 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto no se purifica adicionalmente. Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 1:1 $R_f = 0.75$).

Intermediario 20 - 1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanona
2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanona

Se disuelve 1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-2-bromo-etanona (2.00 gramos) (Preparada siguiendo el procedimiento de Hett, Robert; Fang, Qun Kevin; Gao, Yun; Hong, Yaping; Butler, Hal

25

T.; Nie, Xiaoyi; Wald, Stephen A. *Tetrahedron Lett* 1997, 38, 1125-1128) en metilmetilcetona (100 mililitros). Se agrega trietilamina (0.64 gramos) seguida por bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina (1.60 gramos). Luego la mezcla de reacción se pone a reflujo. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 3 horas. El solvente se remueve al vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1).

10 Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1 R_f = 0.75).

La 1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanona se prepara a partir de 2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanona (1.50 gramos) mediante un procedimiento análogo al utilizado para preparar (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol en el Ejemplo 19. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 48 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1, R_f = 0.70).

20

^1H -RMN [CDCl_3 , 400 MHz] δ 1.20 (dH, t), 1.60 (2H, amplia), 2.60 (4H, q), 3.00 (4H, m), 3.90 (6H, m), 5.15 (2H, s), 6.80

25

(1H, d), 6.95 (2H, s), 7.30 (12H, m).

Intermediario 21 - Bencil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amina

5 la 3-cloro-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1-ona se prepara a partir de 1,2,3,4-tetrametil-benceno y cloruro de 3-cloropropionilo, mediante un procedimiento análogo a la Preparación 1.

¹H-RMN (CD₃OD) ppm: 7.5 (1H, s); 4.2 (2H, t); 3.6 (2H, t);
10 2.6 (3H, s); 2.57 (3H, s); 2.52 (3H, s); 2.5 (3H, s).

La 4,5,6,7-tetrametil-indan-1-ona se prepara a partir de 3-cloro-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1-ona mediante un procedimiento análogo al de la Preparación 2.

15 ¹H-RMN (CD₃OD) ppm; 3.2 (2H, t); 2.9 (2H, t); 2.85 (3H, s); 2.6 (3H, s); 2.55 (3H, s); 2.5 (3H, s).

La 2-oxima de 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-diona se prepara a partir de 4,5,6,7-tetrametil-indan-1-ona mediante un procedimiento análogo a la de la Preparación 3.
20

¹H-RMN (d₆-DMSO) ppm: 12.4 (1H, s); 3.65 (2H, s); 2.7 (3H, s); 2.4 (3H, s); 2.3 (6H, s).

El clorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrametil-indan-1-ona se
25 prepara a partir de la 2-oxima de 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-

diona mediante un procedimiento análogo a de la Preparación 4.

¹H-RMN (d6-DMSO) ppm: 9.0 (3H, bd s); 4.5 (1H, bd t); 3.7 (1H, dd); 3.2 (1H, dd); 2.8 (3H, s); 2.6 (3H, s); 2.5 (6H, 2s).

5. **N-(4,5,6,7-tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamida**

Se agrega por goteo cloruro de benzoílo (1.635 gramos) a 2-oxima de 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-diona (2.53 gramos) y trietilamina (2.25 gramos) en diclorometano anhidro (60 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, después de lo cual, el producto sólido se filtra y se deja agitándose con agua (150 mililitros), se vuelve a filtrar, y se seca. El filtrado orgánico se lava con HCl 1M, salmuera al 10 por ciento, una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera al 10 por ciento, y se trata con sulfato de magnesio. Después de la filtración, se remueve el solvente al vacío, y el producto se titula con dietiléter, se filtra, y se seca.

¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 7.8 (2H, d); 7.45 (1H, m), 7.4 (2H, m); 6.8 (1H, bd d); 4.6 (1H, m); 3.8 (1H, dd); 2.8 (1H, dd); 2.55 (3H, s); 2.25 (3H, s); 2.15 (6H, 2s).

N-(1-hidroxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida

Se agrega borohidruro de sodio (213 miligramos) a N-(4,5,6,7-tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamida (495 miligramos) en cloroformo (20 mililitros) y metanol (20 mililitros).

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se ahoga con agua (50 mililitros), y se agrega cloroformo (20 mililitros). La fase acuosa se lava con cloroformo (2 veces), y las capas orgánicas se combinan, se tratan con sulfato de magnesio, se filtran, y se remueve el solvente al vacío.

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

10 **La N-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida** se prepara a partir de N-(1-hidroxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida, mediante un procedimiento análogo al de la Preparación 4.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 7.65 (2H, d); 7.4 (1H, m), 7.3 (2H, m); 15 6.25 (1H, bd, d); 4.85 (1H, m); 3.35 (1H, dd); 2.80 (1H, dd); 2.1 (12H, 2s).

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

Se agrega por goteo hidruro de litio y aluminio 1M (2.4 20 mililitros) en tetrahidrofurano a una solución de N-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamida (352 miligramos) en tetrahidrofurano anhidro (10 mililitros) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja agitándose a 50°C durante 20 horas. Después de 4 horas, se agrega más hidruro de 25 litio y aluminio 1M (1.2 mililitros, 1.20 milimoles) en te-

trahidrofurano. Al enfriarse, la mezcla de reacción se apaga con agua helada. La fase acuosa se lava con dietiléter (3 veces), y las capas orgánicas se combinan, se tratan con sulfato de magnesio, se filtran, y se remueve el solvente al vacío.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 7.25 (4H, m); 7.15 (1H, m); 3.8 (2H, s); 3.55 (1H, m); 3.1 (2H, dd); 2.7 (2H, dd); 2.1 (12H, 2s).

Intermediario 22 - Bencil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amina

10 De acuerdo con el procedimiento de A.F. Abdel-Magid, y colaboradores, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862, se agrega trietilamina (0.87 mililitros, 6.17 milimoles) a una suspensión agitada de 2,3,4,5,6,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina en 1,2-dicloroetano (30 mililitros) bajo nitrógeno a
15 temperatura ambiente. Luego se agrega benzaldehído (0.52 mililitros, 5.14 milimoles), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1.64 gramos, 7.7 milimoles) y ácido acético (0.44 mililitros, 7.7 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de diluir con diclorometano,
20 la mezcla se lava con NaOH acuoso (50 mililitros, 1M), seguido por salmuera. La remoción del solvente y la cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano, 2:1) proporcionan un aceite.

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

Intermediario 23 - 2-metil-indan-2-ilamina**2-amino-2-metil-indan-1-ona**

De acuerdo con el procedimiento de Farnum y colaboradores
5 (Synthesis 1972, 191-192), se agita agua (1.35 litros) a 80°C,
y se desgasifica mediante evacuación periódica e inundación con
nitrógeno (3 veces). Se agregan K_3FeCN_6 (202 gramos, 615 mili-
moles) y 2-metil-indan-1-ona (20 gramos, 137 milimoles). La
mezcla se agita rápidamente bajo nitrógeno a 80°C, mientras que
10 se agrega una solución acuosa concentrada de amoníaco (105 mi-
lilitros) durante 30 minutos. La agitación se continúa a 80°C
durante 20 horas. Cuando se enfría, la solución se hace alca-
lina mediante la adición de hidróxido de sodio (2 gramos), y se
extrae con acetato de etilo (2 x 200 mililitros). El extracto
15 orgánico se concentra hasta un volumen de 200 mililitros, y el
producto se extrae en HCl acuoso (200 mililitros, 1M). La fase
acuosa ácida se separa, se gasifica con hidróxido de sodio, y
se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mililitros). La capa
orgánica se separa, se seca (Na_2SO_4), y el solvente se remueve
20 para dar un aceite naranja.

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

2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida

25 La 2-amino-2-metil-indan-1-ona (16.4 gramos) en tetrahi-

drofurano (100 mililitros) se enfría a 0°C bajo nitrógeno. Se agrega trietilamina (21 mililitros), seguida mediante la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (18.5 mililitros). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y luego se remueven los solventes. El residuo se disuelve en diclorometano, y se lava con HCl acuoso, seguido por NaOH acuoso. El extracto orgánico se seca (MgSO₄), y se remueve el solvente. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo), para dar un sólido crema.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1.52 (s, 3H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 7.05 (br.s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (d, 1H).

2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-indan-2-il)-acetamida

La 2,2,2-trifluoro-.N.-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamida (3.41 gramos) en ácido acético (25 mililitros) y H₂SO₄ (0.5 mililitros), se agita bajo hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10 por ciento a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. Después de diluir con agua, la mezcla se extrae con dietiléter.

La fase orgánica se remueve, se lava varias veces con bicarbonato de sodio acuoso, y se seca (Na₂SO₄). El solvente se remueve para dar un aceite, el cual se solidifica.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1.55 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 3.28 (d, 2H), 6.28 (br.s, 1H), 7.12 (s, 4H).

2-metil-indan-2-ilamina

Una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-.N.-(2-metil-indan-2-il)-acetamida (6.70 gramos) y NaOH (4.0 gramos) en metanol (100 mililitros) y agua (1 mililitro), se calienta a 70°C durante 2 horas. El solvente se remueve, y el residuo se divide entre HCl acuoso (100 mililitros, 2M) y acetato de etilo (100 mililitros). El extracto acuoso se separa, se gasifica con NaOH acuoso, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO_4), y el solvente se remueve para dar un aceite naranja, el cual se solidifica.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.19 (s, 3H), 1.5 (br.s, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 6.97 (m, 4H).

15 **Intermediario 24 - 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-ilamina**

1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona

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

25

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.15 (t, 3H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.88 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.60 (m, 1H).

2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona

5 De acuerdo con el procedimiento de Bhattacharya y colaboradores (*Synth. Commun* 1996., 26, 1775-1784), una mezcla de 1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona (37.6 gramos), hexamentilentetramina (44.9 gramos), y anhídrido acético (38.8 mililitros), se calienta con agitación a 80°C durante 23 horas.

10 La mezcla se deja enfriar, y se agrega lentamente a una mezcla agitada de acetato de etilo (200 mililitros) e hidróxido de sodio acuoso (200 mililitros, 2M). La capa orgánica se separa, se lava con HCl acuoso, salmuera y se seca (Na_2SO_4). El solvente se remueve para dar un aceite castaño. Este se agrega con

15 precaución a ácido sulfúrico concentrado (120 mililitros), y la mezcla resultante se calienta a 55°C durante 5 horas, seguido por temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluye con agua, y se extrae con diclorometano. Después de secar (NaSO_4), el solvente se remueve para dar un aceite. El produc-

20 to se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano), para dar una mezcla geométrica de isómeros que contienen 2-metil-1,2,6,7,8,9-hexahidro-ciclopenta[.a.]naftalen-3-ona y el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm (mezcla): 1.4 (m, 3H), 1.9 (m, 4H), 2.5-
25 3.0 (m, 6H), 3.35 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.55 (m, 1H).

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

Este compuestos se prepara a partir de una mezcla isomérica, que contiene 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona, de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación de 2,2,2-trifluoro-.N.-(2-metil-1-oxo-idan-2-il)-acetamida. La mezcla isomérica de productos se recrystaliza a partir de acetato de etilo/hexano, para dar una mezcla de 41 a favor del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm (componente mayor): 1.55 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 6.88 (br.s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

TOF MS ES^- m/e 310 (M-H^-).

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

Una mezcla de 4:1 de isómeros geométricos, que contiene predominantemente 2,2,2-trifluoro-.N.-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-acetamida, se hidrogena sobre Pd/C en ácido acético/ H_2SO_4 , y los productos se saponifican con NaOH de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de 2-metil-indan-2-ilamina. La mezcla de productos resultante se recrystaliza repetidamente a partir de hexano, para dar el compuesto del título, un solo isómero.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.40 (s, 3H), 1.6 (br.s, NH_2), 1.75 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 2.78 (d, 2H), 2.94 (d, 2H), 6.93 (s, 2H).

Intermediario 25 - 2-etil-indan-2-ilamina

5 La 2-etil-indan-1-ona se prepara a partir de benceno, siguiendo procedimientos análogos a los utilizados para 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[b]naftalen-1-ona.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 0.97 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.25 (q, 1H), 7.29 (t, 1H),
10 7.39 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 1H).

La 2-etil-idan-2-ilamina se prepara a partir de 2-etil-indan-1-ona, mediante procedimientos análogos a los utilizados para el Intermediario 23.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.05 (t, 3H), 1.5 (br.s, NH_2), 2.70 (q, 2H),
15 2.75 (d, 2H), 3.01 (d, 2H), 7.20 (m, 4H).

Intermediario 26 - 2,5,6-trimetil-indan-2-ilamina

La 2,5,6-trimetil-indan-2-ilamina se prepara a partir de 1,2-dimetilbenceno mediante procedimientos análogos a los utilizados para 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamina.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.29 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.69 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.89 (s, 2H).

25 Intermediario 27 - (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-

(2-metil-indan-2-il)-amino]-etiléster de ácido acético.

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

El compuesto del título se prepara a partir de (R)-2-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-oxirano (2.52 gramos) y bencil-(2-metil-indan-2-il)-amina (2.20 gramos) mediante un procedimiento análogo al utilizado para preparar (S)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona del Ejemplo 19. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 24 horas. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice/hexano normal/acetato de etilo, 4:1). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo 4:1, R_f) 0.30).

^1H RMN [CDCl_3 , 400 MHz] δ 1.20 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (1H, d), 3.70 (1H, amplio), 3.80 (1H, d de d), 4.10 (1H, d), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.20 (4H, m), 7.35 (11H, m), 7.60 (1H, d).

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

El (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etanol (2.75 gramos) se disuelve en piridina (15 mililitros). Se agrega anhídrido acético (1.66 gramos), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambien-

te. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 18 horas. Se agrega agua (10 mililitros) para apagar la reacción. Se agrega acetato de etilo (250 mililitros), y la solución se lava con KHSO_4 1M (3 x 100 mililitros), NaHCO_3 saturado (100 mililitros), agua (100 mililitros), y salmuera (100 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto no se purifica adicionalmente. Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1 R_f = 0.40).

^1H -RMN [CDCl_3 , 400 MHz] δ 1.20 (3H, s), 1.90 (3H, s), 2.80 (3H, m), 3.00 (1H, d), 3.10 (1H, m), 3.20 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.90 (1H, d), 5.20 (2H, s), 5.25 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.10 (4H, m), 7.30 (11H, m), 7.55 (1H, d).

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

El compuesto del título se prepara a partir de (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-etiléster de ácido acético (2.90 gramos), mediante un procedimiento análogo al utilizado para preparar (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol del Ejemplo 19. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 6 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío.

El producto no se purifica adicionalmente. Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1, R_f = 0.60).

^1H -RMN [CDCl_3 , 400 MHz] δ 1.10 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.70 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.15 (1H, d), 3.65 (2H, amplia), 3.75 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.95 (2H, s), 5.20 (1H, m), 6.40 (2H, m), 6.65 (1H, d), 7.20 (14H, m).

Intermediario 28 - Bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina

10 **N-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-benzamida**

El intermediario 26 se trata con cloruro de benzoílo en diclorometano/trietilamina durante 1 hora. La mezcla se lava con HCl 1N, luego con una solución saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se tritura con éter/hexano, para dar cristales blancos.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.60 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 3.02 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 6.17 (br.s, NH), 6.90 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.63 (d, 1H).

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

A una solución de N-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-benzamida en tetrahidrofurano bajo nitrógeno, se le agrega el LiAlH_4 , y la mezcla se pone a reflujo durante 48 horas. Se apaga a 0°C con agua helada, y se extrae con éter, se seca (Na_2SO_4), y se remueve el solvente al vacío. La purificación mediante cromatografía

tografía (sílice, acetato de etilo/hexano 1:4) da un aceite incoloro.

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

Intermediario 29 - (R)-1-(3-amino-4-benciloxi-fenil)-2-[bencil-
(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etiléter de ácido acético
(R)-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-
10 indan-2-il)-amino]-etanol

Una mezcla de 2-[4-metil-3-nitro-fenil)-oxirano y bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amina, se calienta a 110°C durante 48 horas. El material se utiliza sin mayor purificación.

ES⁺ MS m/e 538 (MH⁺).

15

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

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

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

El (R)-1-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etiléster de ácido acético en una
5 mezcla de tetrahidrofurano y tolueno, se agita hidrógeno en la presencia de PtO_2 a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. ES^+ MS m/e 549 (MH^+).

10

Intermediario 30 - 5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamina

N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida

Se disuelve cloruro de aluminio (3.7 gramos) en nitrometano (12 mililitros) bajo nitrógeno, seguido por N-(2-metil-indan-2-il)-benzamida (3.0 gramos) a 0°C . Se agrega cloruro de
15 acetilo (0.85 mililitros) por goteo durante 30 minutos. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se apaga con hielo y HCl concentrado, se extrae con DCM. Las capas orgánicas se lavan con HCl diluido y salmuera. La evaporación del
20 solvente produjo el producto deseado. ES^+ MS m/e 294 (MH^+).

N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida

Una solución de N-(5-acetil-2-metil-2-il)-benzamida (3.4 gramos) en etanol (200 mililitros) y HCl concentrado (2 mililitros), se agita bajo hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10
25

por ciento a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

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

N-(5-acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida se prepara a partir de N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (2.6 gramos), siguiendo el procedimiento utilizado para preparar N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamida. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo, 4:1) para dar el compuesto del título. ES⁺ MS m/e 322 (MH⁺).

La N-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamida se prepara a partir de N-(5-acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida (1.1 gramos), siguiendo el procedimiento utilizado para preparar N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamida ES⁺ MS m/e 308 (MH⁺).

La bencil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amina se prepara a partir de N-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamida, mediante un procedimiento análogo al utilizado para preparar bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amina en el Intermediario 18. ES⁺ MS m/e 294 (MH⁺).

66
68**5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamina**

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

Ejemplo 1

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

Se disuelven (R)-8-benciloxi-4-oxiranilcarbostiril (100
miligramos, 0.34 milimoles), preparado a partir del procedi-
miento de la literatura (Beeley, Lee James; Dean, David Ken-
15 neth, Solicitud Internacional del TCP Número WO 9525104) y 4,7-
dimetoxi-indan-2-ilamina (66 miligramos, 0.34 milimoles), pre-
parada a partir del procedimiento de la literatura (Sindelar,
R.D.; Mott, J.; Berfknecht, C.F.; Arneric, S.P.; Flynn, J.R.;
Long, J.P.; Bhatnagar, R.K. J. Med. Chem. (1982), 25(7), 858-
20 64), en tolueno (1 mililitro). La mezcla de reacción se calen-
tó a 110°C, y se deja evaporar el solvente. Luego el residuo
se agita a 110°C durante 4 horas. Se muestra que la reacción
está completa mediante cromatografía de capa delgada. El pro-
ducto se purifica mediante cromatografía en columna por evapo-
25 ración (sílice, diclorometano/metanol, 20:1).

67
69

Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 25:1 $R_f = 0.10$).

ES+ MS m/e 487 (MH^+).

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

Se disuelve (R)-8-benciloxi-5-[2-(4,7-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (37 miligramos, 0.08 milimoles) en metanol (10 mililitros), y el compuesto se des-
10 protege mediante la adición de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10 por ciento, y poniendo la solución bajo una atmósfera de hidrógeno. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 4 horas. El catalizador se filtra, se agrega HCl 1M/dietiléter
15 (1.1 equivalentes), y el solvente se remueve al vacío.

Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1 $R_f = 0.15$).

ES+ MS m/e 397 (MH^+).

20 Otros compuestos de la fórmula I se preparan a partir de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril (((R)-2-[4-benciloxi-3-nitrofenil)-oxirano (Intermediario 15 del Ejemplo 11), y el compuesto apropiado de la fórmula XVII, mediante procedimientos análogos al Ejemplo 1. Estos compuestos, en donde R^1 es OH, R^2
25 y R^3 son H, Ar es un grupo de la fórmula III en donde R^{29} , R^{30} , y

R^{31} son H (excepto en el Ejemplo 11, en donde Ar es un grupo de la fórmula XV, en donde R^{13} es H) y n es 1 (excepto en el Ejemplo 9, en donde n es 2), se muestran en la siguiente Tabla.

5	Ejemplo	R^4	R^5	R^6	R^7	ES+MSm/e (MH^+)
	2	H	CH_3CH_2	CH_3CH_2	H	393
	3	H	CH_3	CH_3	H	365
	4	CH_3CH_2	H	H	CH_3CH_2	393
	5	H	$-(CH_2)_4-$		H	391
10	6	H	$-O(CH_2)_2O-$		H	395
	7	H	$CH_3(CH_2)_3$	$CH_3(CH_2)_3$	H	449
	8	H	$CH_3(CH_2)_2$	$CH_3(CH_2)_2$	H	421
	9	H	H	H	H	365
	10	H	CH_3OCH_2	CH_3OCH_2	H	
15	11	H	CH_3CH_2	CH_3CH_2	H	341

Ejemplo 10: ^1H -RMN (d_4 -MeOH) ppm: 2.78 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.28 (6H, s), 3.7 (1H, m), 4.55 (1H, br. s), 5.15 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.15 (1H, s), 8.25 (1H, s).

Ejemplo 12

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

25 El Intermediario 10 (18 miligramos, 0.054 milimoles) se

69
71

disuelve en metanol (2 mililitros), y se enfría sobre hielo. Se agrega borohidruro de sodio (6 miligramos 0.12 milimoles) durante 2 horas. Luego se agrega HCl concentrado hasta que pH llega a 1, y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se lava con metanol. Las fases líquidas combinadas se evaporan y se vuelven a disolver en metanol dos veces. Después de remover el metanol al vacío, el residuo se vuelve a disolver en agua, y el pH se lleva hasta 12 con KOH 1N. El solvente se remueve al vacío, y el residuo se coevapora dos veces con tolueno. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (sílice, CH₂Cl₂/metanol 8:2). ES+ MS m/e 337 (MH⁺).

Ejemplo 13

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

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

Ejemplo 14

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

Esta se prepara a partir del Intermediario 13 (21 miligramos), mediante el procedimiento de hidrogenación para remover el grupo bencilo utilizado en el Ejemplo 1.

20

7.2

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

5 Ejemplo 15

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

Esta se obtiene a partir del Intermediario 14 (20 miligramos) y 5,6-dietil-indan-2-ilamina (72 miligramos) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del Intermediario 13.

^1H -RMN (CDCl_3) ppm: 1.14 (t, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (q, 4H), 2.64-3.16 (m, 6H), 3.41 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 7.89-7.94 (m, 3H), 8.68 (d, 2H), 9.15 (s, br, 1H).

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

Se agrega ácido clorhídrico 3N (1 mililitro) a una solución de 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona (12 miligramos) en isopropanol (1 mililitro) y tetrahydrofurano (1 mililitro) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calienta durante 18 horas a 40°C. El solvente se remueve al vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento a escala de preparación sobre una columna C8, eluyendo

con un gradiente de agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético.

^{13}C -RMN ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$) ppm: 15.97, 20.09, 26.34, 36.87, 51.75, 59.72, 67.33, 118.41, 119.12, 121.21, 125.45, 126.11, 128.60, 133.35, 137.52, 137.55, 142.32, 142.50, 145.69, 163.24.

5

Ejemplo 16

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

La hidrogenación de una solución en metanol/etanol de 8-
10 hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-
quinolin-2-ona (Ejemplo 2) con un catalizador de paladio sobre
carbón al 10 por ciento a 30°C durante 48 horas, bajo una at-
mósfera de hidrógeno, da el compuesto del título después de la
filtración y de la evaporación. Se logra una purificación adi-
15 cional por medio de cromatografía de líquidos de alto rendi-
miento de preparación (columna: Phenomenex Luna 10 μm 150 mm x
50 mm, eluyente: gradiente desde el 10 por ciento hasta el 95
por ciento de acetonitrilo en agua conteniendo ácido trifluo-
roacético al 0.1 por ciento, detección ultravioleta a 250 nanó-
20 metros).

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

Ejemplo 17

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

Al Intermediario 29 en tolueno/tetahidrofurano, se le
5 agrega lentamente una mezcla añejada de ácido fórmico y anhídrido acético, y la reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agrega acetato de etilo, y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 . La purificación mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano, 1:2), y la tritu-
10 ración con éter, dio cristales blancos. ES^+ MS m/e 577 (MH^+).

(b) N-(2-benciloxi-5-{(R)-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil)-formamida

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

20 (c) N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida, se prepara a partir del producto del Ejemplo 17(b), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 34(c). ES^+ MS m/e 355 (MH^+)

25 Ejemplo 18

73
75

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

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

10 **5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona}**

Una solución del producto del Ejemplo 18(a) (0.20 gramos) en metanol (20 mililitros) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10 por ciento a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. La trituration con dietiléter dio el producto deseado. ES⁺ MS m/e 407 (MH⁺).

Ejemplo 19

20 (a) **(S)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona**, se prepara a partir del Intermediario 16 (152 miligramos) y el Intermediario 1 (100 miligramos), utilizando un procedimiento análogo al el Ejemplo 1(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 25 10:1, R_F = 0.25).

(b) El clorhidrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 19(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, $R_f = 0.05$).

Ejemplo 20

(a) La 8-benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril (203 miligramos) y el Intermediario 17 (110 miligramos), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1 $R_f = 0.30$).

15

(b) El clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 20(a) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, $R_f=0.05$).

20

Ejemplo 21

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

25

Una solución de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril

(5.00 gramos) y 2-amino-5,6-dietilindano (3.87 gramos) en butanol normal se calienta durante 4 horas a 110°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega tolueno (100 mililitros), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 25 mililitros), se carga sobre una columna de cromatografía en gel de sílice, y se eluye con tolueno, seguido por una mezcla de toluen:etanol:acetato de etilo:amoníaco concentrado (45:10:45:2), para dar el compuesto del título.

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

La (R)-8-benciloxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (360 miligramos) se disuelve en metanol (10 mililitros), y el compuesto se desprotege mediante la adición de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10 por ciento, y poniendo la solución bajo una atmósfera de hidrógeno. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 4 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto se recupera en isopropanol, y se agrega una solución de ácido maleico en isopropanol. El compuesto del título se obtiene después de la recristalización a partir de etanol (cromatografía de capa delgada) (sílice, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0.05). ES + MS m/e 393 (MH^+).

Ejemplo 22

(a) N-(5-{(R)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-benciloxi-fenil)-formamida se prepara a partir del Intermediario 19 (1.00 gramos), ácido fórmico (155 miligramos), y anhídrido acético (226 miligramos), utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 21(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo 2:1 $R_f = 0.20$).

(b) La N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida se prepara a partir del producto del Ejemplo 22(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1, $R_f = 0.05$).

Ejemplo 23

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

El Intermediario 19 (0.37 gramos) se disuelve en CH_3OH (50 mililitros), y se agrega formaldehído, al 37 por ciento en agua (5 mililitros), disuelto en agua (10 mililitros). Se agrega una cantidad catalítica de PtO_2 , y la solución se agita bajo una atmósfera de H_2 . Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 24 horas. El catalizador se filtra, el solvente se remueve al vacío, y el residuo se divide entre acetato de etilo (100 mililitros) y

agua (100 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1). Cromatografía de
5 capa delgada (sílice, hexano normal acetato de etilo, 2:1, $R_f = 0.65$).

(b) El clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol se prepara a partir del pro-
10 ducto del Ejemplo 23(a) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b).

^1H -RMN [DMSO, 400 MHz] δ 1.10 (6H, t), 2.55 (4H, q), 3.05 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.20 (4H, m), 4.00 (1H, m), 4.95 (1H, m), 7.00 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.80 (1H, s),
15 9.20 (1H, amplia), 9.75 (1H, amplia), 11.40 (1H, amplia).

Ejemplo 24

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

20 El producto del Ejemplo 22 (260 miligramos) se disuelve en dioxano (20 mililitros). Se agrega borohidruro de sodio (90 miligramos), seguido mediante la adición por goteo de anhídrido acético (142 miligramos). La mezcla de reacción se agita a 90°C. Se muestra que la reacción está completa mediante croma-
25 tografía de capa delgada después de 4 horas. El solvente se re-

mueve al vacío, y el residuo se divide entre acetato de etilo (100 mililitros) y agua (100 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por
5 evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1, $R_f = 0.65$).

(b) El clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-
10 hidroxietil]-2-metilamino-fenol se prepara a partir del producto del Ejemplo 24(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b).

^1H -RMN [DMSO, 400 MHz] δ 1.10 (6H, t), 2.55 (4H, q), 2.85 (3H, s), 3.10 (6H, m), 4.00 (1H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (3H, m),
15 7.15 (1H, m), 7.40 (1H, m), 9.10 (1H, amplia), 9.60 (1H, amplio, 10.80 (1H, amplia).

Ejemplo 25

(a) N-(5-{[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-acetil}-2-benciloxi-fenil)-metansulfonamida
20

El Intermediario 20 (240 miligramos) se disuelve en diclorometano (10 mililitros). Se agrega trietilamina (56 miligramos), seguida por cloruro de metansulfonilo (58 miligramos). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se
25 muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de

capa delgada después de 24 horas. El solvente se remueve al vacío, y el producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1, $R_f = 0.40$).

(b) N-(5-{2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-benciloxi-fenil)-metansulfonamida

El producto del Ejemplo 25(a) (120 miligramos) se disuelve en etanol (10 mililitros). Se agrega borohidruro de sodio (9 miligramos), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 3 horas. La mezcla de reacción se apaga con HCl 2M (1 mililitro), el solvente se remueve al vacío, y el residuo se divide entre acetato de etilo (50 mililitros) y NaHCO₃ saturado (50 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto no se purifica adicionalmente. Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1, $R_f = 0.45$).

(c) El clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida se prepara a partir del producto del Ejemplo 25(b) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b).

¹H-RMN [CDCl₃, 400MHz] δ 1.15 (6H, t), 2.55 (4H, q), 2.95 (3H,

s), 3.10 (6H, m), 4.00 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.10 (1H, amplia), 6.90 (2H, d), 7.00 (2H, s), 7.10 (1H, d de d), 7.25 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, amplia), 9.25 (1H, amplia), 10.00 (1H, s).

5

Ejemplo 26

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

Se disuelven (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril (204 miligramos) y el Intermediario 21 (194 miligramos) en butanol normal (0.5 mililitros) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 22 horas. Al enfriarse, el solvente se remueve al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, acetato de etilo/hexano, 50:50). ES⁺ MS m/e 573 (MH⁺).
10
15

(b) La (R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 26(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b).
20

¹H-RMN (CD₃OD) ppm. 8.55 (1H, d); 7.5 (1H, d); 7.25 (1H, d); 6.9 (1H, d); 5.6 (1H, m); 4.3 (1H, m); 3.7 (2H, q); 3.6 (2H, dd); 3.3 (2H, dd); 2.4 (12H, s).

84
83Ejemplo 27

(a) 8-benciloxi-5-[(5)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona.

Una mezcla de 8-benciloxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona
5 (500 miligramos) y 2-metil-indan-2-ilamina (276 miligramos) en butanol normal (1 mililitro), se somete a irradiación por microondas, utilizando un instrumento Prolabo Synthewave 402, durante 90 minutos a 110°C. El residuo se absorbe sobre sílice, y el producto se purifica mediante cromatografía por evaporación (sílice, cloroformo/etanol 4:1).
10

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

15

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

El producto del Ejemplo 27(a) (100 miligramos, 0.22 milimoles) se disuelve en metanol (20 mililitros), y se desprotege
20 mediante la adición de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10 por ciento, y agitando bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se remueve, el solvente se evapora para dar un sólido amarillo.

¹H-RMN (d₄-CH₃OH) ppm: 1.20 (s, 3H), 2.75 (m, 4H), 2.95 (d, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.0 (m, 4H),
25

42
84

7.,08 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

Ejemplo 28

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

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

10 ¹H-RMN (d₄-CH₃OH) ppm: 1.08 (t, 3H), 2.55 (q, 4H), 2.96 (dd, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.28 (dd, 2H), 3.99 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 8.07 (d, 1H).

Ejemplo 29 ✓

15 (a) La 8-benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir de 8-benciloxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona (220 miligramos) y el Intermediario 24 (150 miligramos), mediante procedimientos análogos a los del Ejemplo 27(a).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1.37 (s, 1H), 1.78 (m, 4H), 2.1 (br.s, 2H), 2.72 (m, 5H), 2.80 (dd, 2H), 2.95 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 8.05 (d, 1H).

25 (b) La 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-

hexahidro-1H-ciclopenta-[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-

quinolin-2-ona se prepara mediante la hidrogenación del producto del Ejemplo 29(a), utilizando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27(b). El producto se purifica mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (H₂O, CH₃CN, CF₃COOH, elución de gradiente).

¹H-RMN (d₄-CH₃OH) ppm (sal de TFA): 1.65 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 5.48 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

Ejemplo 30

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

Una mezcla del Intermediario 16 (150 miligramos) y bencil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-amina (142 miligramos) en tolueno (1 mililitro), se calienta a 80°C durante 36 horas. El residuo se purifica mediante cromatografía (sílice, CHCl₃/EtOH, 20:1), para dar una espuma amarilla.

¹H-RMN (CDCl₃) ppm: 1.77 (m, 4H), 2.72 (m, 6H), 3.01 (m, 4H), 3.70 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.82 (m, 1H); 5.15 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.8-8 (m, 13H), 9.05 (br.s, 1H).

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

84
83**2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona**

Una solución del producto del Ejemplo 30(a) (150 miligramos) en metanol (20 mililitros), se agita bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10 por ciento (20 miligramos) a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se filtra, y el producto se purifica mediante cromatografía (sílice, CHCl₃/EtOH, 20:1) seguida por cristalización (CH₃OH).

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

Ejemplo 31

(a) (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-metansulfonilamino-fenil)-etiléster de ácido acético, se prepara a partir del Intermediario 27 (576 miligramos), trietilamina (231 miligramos), y cloruro de metansulfonilo (210 miligramos), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 25(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1 R_f = 0.45).

20

(b) N-(5-{(R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-benciloxi-fenil)metansulfonamida

El producto del Ejemplo 31(a) (200 miligramos) se disuelve en CH₃OH (8 mililitros). Se agrega K₂CO₃ (138 miligramos), seguido por la adición por goteo de agua (2 mililitros). La mez-

25

cla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 24 horas. Se agrega acetato de etilo (100 mililitros), y la solución se lava con agua (50 mililitros) y salmuera (50 mililitros). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 3:1). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1 $R_f = 0.35$).

(c) N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}metansulfonamida se prepara a partir del producto del Ejemplo 31(b), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1 $R_f = 0.10$).

Ejemplo 32

(a) El (R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-(4-benciloxi-3-etansulfonilamino-fenil)-etiléter de ácido acético se prepara a partir del Intermediario 27, trietilamina (242 miligramos), y cloruro de etansulfonilo (247 miligramos), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 25L(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 2:1 $R_f = 0.50$).

86
88

(b) La (5-{(R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-benciloxi-fenil)-amida de ácido etansulfónico se prepara a partir del producto del Ejemplo 32(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 31(b). Cromatografía de
5 capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo 2:1, R_f = 0.40).

(c) La {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido etansulfónico se prepara a
10 partir del producto del Ejemplo 32(b) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1 R_f = 0.10).

15 Ejemplo 33

(a) El (R)-2-[bencil-(2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-benciloxi-3-(propan-1-sulfonilamino)-fenil]-etiléster de ácido acético se prepara a partir del Intermediario 27 (525 miligramos), trietilamina (255 miligramos), y cloruro de 1-
20 propansulfonilo (288 miligramos), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 25(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1, R_f = 0.25).

(b) (5){(R)-2-[bencil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-2-benciloxi-fenil)-amida de ácido propan-1-sulfónico se
25

prepara a partir del producto del Ejemplo 33(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 31(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, hexano normal/acetato de etilo, 4:1, R_f = 0.15).

5

(c) La {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido propan-1-sulfónico se prepara a partir del producto del Ejemplo 33(b), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada
10 (sílice, diclorometano/metanol 10:1, R_f = 0.05).

Ejemplo 34

(a) N-{2-benciloxi-5-[(2-etil-indan-2-ilamino)-acetil]-fenil}-metansulfonamida

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

20 (b) N-{2-benciloxi-5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-fenil}-metansulfonamida

El producto del Ejemplo 34(a), se suspende en una mezcla de etanol y diclorometano. Se agrega borohidruro de sodio a 0°C, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3
25 horas, luego se filtra, y se pasa por cromatografía (sílice,

acetato de etilo/etanol, 4:1), para dar una espuma blanca. ES⁺ MS m/e 480 (MH⁺).

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

El producto del Ejemplo 34(b) (0.29 gramos) en metanol (20 mililitros), se agita bajo hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10 por ciento a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío, y luego se pasa por cromatografía (sílice, acetato de etilo/etanol, 2:1). Después de la trituración con éter/acetato de etilo, se obtienen cristales blancos (100 miligramos).

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

ES⁺ MS m/e 491 (MH⁺)

Ejemplo 35

(a) (R)-1-(4-benciloxi-3-metansulfonilamino-fenil)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etiléter de ácido acético.

A una solución del Intermediario 29 en diclorometano y trietilamina a temperatura ambiente, se le agrega cloruro de metansulfonilo, y la mezcla se agita durante 18 horas. Luego se lava con HCl 0.2 N, una solución saturada de NaHCO₃, y salmuera. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, acetato

91

de etilo/hexano, 1:4). ES⁺ MS m/e 625 (M⁺).

(b) N-(2-benciloxi-5-{(R)-2-[bencil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-metansulfonamida

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

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

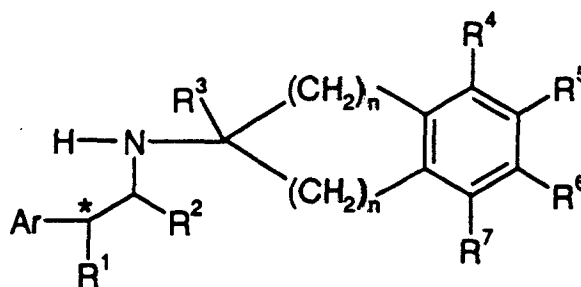
(c) N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metansulfonamida se prepara a partir del
15 producto del Ejemplo 35(b), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 34(c). ES⁺ MS m/e 405 (MH⁺).

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención que antecede, se considera como una novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes:

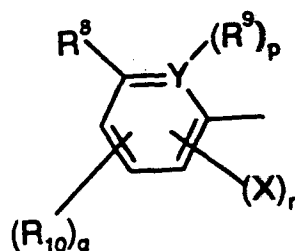
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal de solvato, en donde:

Ar es un grupo de la fórmula:



R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alqui-

25 lo,

-94
93

R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo, arilo, alquilo, alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, alqueno, trialquilsililo, carboxilo, alcóxicarbonilo, o $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, ó R^4 y R^5 , R^5 y R^6 , ó R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un anillo carbocíclico o heterocíclico,

R^8 es halógeno, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$ ó $-\text{NHR}^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, $-\text{COR}^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o R^{13} es $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^{17}$, $-\text{SOR}^{17}$, ó $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, en donde R^{17} es alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, y R^9 es hidrógeno, o R^8 es $-\text{NHR}^{18}$, en donde $-\text{NHR}^{18}$ y R^9 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un heterociclo de 5 ó 6 miembros,

R^{10} es $-\text{OR}^{19}$ ó $-\text{NHR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o $-\text{COR}^{20}$, en donde R^{20} es $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno

92
9.4

o más heteroátomos,

X es halógeno o halometilo o alquilo,

Y es carbono o nitrógeno,

n es 1 ó 2,

5 p es 0 cuando Y es nitrógeno, ó 1 cuando Y es carbono,

q y r son cada uno 0 ó 1, la suma de q+r es 1 ó 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R ó S, o una mezcla de los mismos, cuando R¹ es hidroxilo o alcóxido.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es un grupo de la fórmula II, en donde:

Y es carbono,

R⁸ es -NHR¹⁸ y -NHR¹⁸ y R⁹ denotan juntos:

15 un grupo de la fórmula -NH-CO-R²³, en donde R²³ es un grupo alquilenilo, alquilenilo, o alquilenóxido,

un grupo de la fórmula -NH-SO₂-R²⁴, en donde R²⁴ es un grupo alquilenóxido.

un grupo de la fórmula -NH-R²⁵(COOR²⁶)- en donde R²⁵ es un grupo alquilenilo o alquilenilo, y

20 R²⁶ es alquilo, o

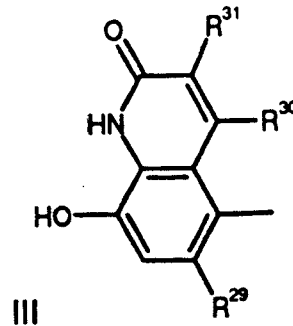
un grupo de la fórmula -NH-CO-NH- ó NH-CO-S-,

R¹⁰ es -OR¹⁹, en donde R¹⁹ es como se define en la reivindicación 1,

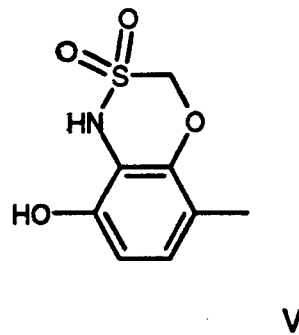
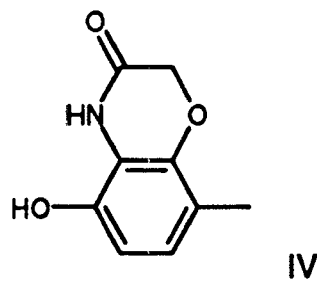
X es alquilo,

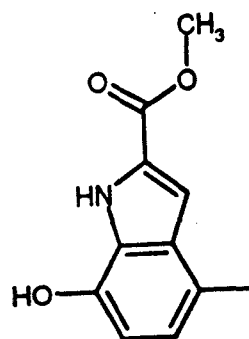
25 p es 1, q es 1, y r es 0 ó 1.

3. ✓ Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Ar es un grupo de la fórmula III, IV, V, VI, ó VII:

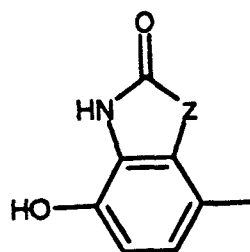


10 en donde R^{29} , R^{30} , y R^{31} , son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,





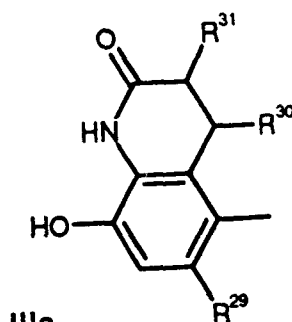
VI



VII

en donde Z es -O-, -NH-, ó -S-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde Ar es un grupo de la fórmula:



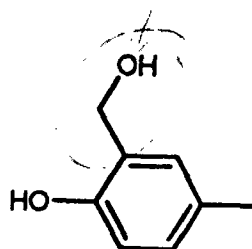
IIIa

en donde R^{29} , R^{30} , y R^{31} , son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

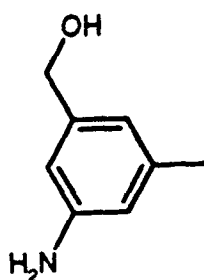
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde Ar es un grupo de la fórmula II en donde Y es carbono, R^8

es $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^9 es hidrógeno, R^{10} es $-\text{OR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R^{10} es $-\text{NHR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó $-\text{COR}^{20}$, en donde R^{20} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p y q cada uno son 1, y r es cero; o un grupo de la fórmula II en donde Y es nitrógeno, R^8 es $-\text{CH}_2\text{OR}^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{10} es $-\text{OR}^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p y r son cero, y q es 1.

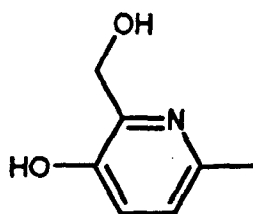
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Ar es un grupo de la fórmula XII, XIII, ó XIV:



XII



XIII



XIV

5

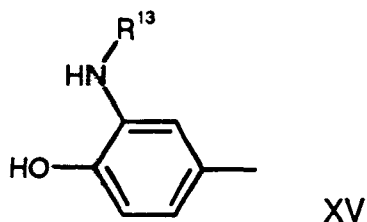
10

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es un grupo de la fórmula II en donde Y es carbono, R⁸ es -NHR¹³, en donde R¹³ es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, -COR¹⁴, en donde R¹⁴ es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, o R¹³ es -C(=NH)R¹⁷, -SOR¹⁷, ó -SO₂R¹⁷, en donde R¹⁷ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por 1 a 3 heteroátomos, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es -OR¹⁸, en donde R¹⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, p y q cada uno son 1, y r es cero.

25

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en

donde Ar es un grupo de la fórmula XV:



9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 es hidroxilo, y R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde: R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno hidrógeno, o son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétricamente sustituido.

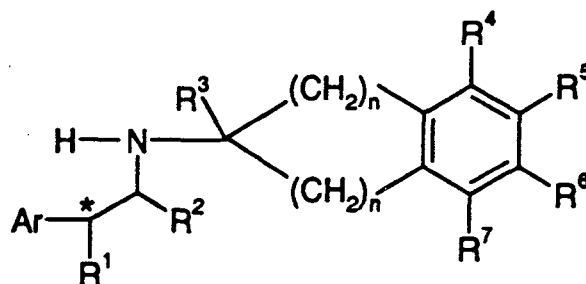
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^5 y R^6 denotan juntos $-(CH_2)_s-$ u $-O(CH_2)_tO-$, en donde s es 3 ó 4, y t es 1 ó 2.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde Ar es un grupo de la fórmula III, IV, V, XII, ó XV, R¹ es hidroxilo, R² y R³ son hidrógeno, y 6 R⁴ y R⁷ son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R⁵ y R⁶ son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R⁵ y R⁶ denotan juntos -(CH₂)₄- u -O(CH₂)₂O-, en forma libre o de sal o de solvato.

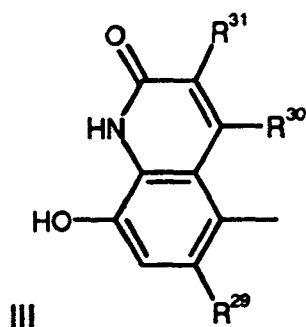
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde: el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco* de preferencia tiene la configuración R.

15. Un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal o de solvato,

(A) en donde Ar es un grupo de la fórmula:



99
101

en donde R^{29} , R^{30} , y R^{31} , son cada uno (H) , R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, y

(i) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3O- , y R^5 y R^6 son cada uno H; ó

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

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

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

(v) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_4-$; ó

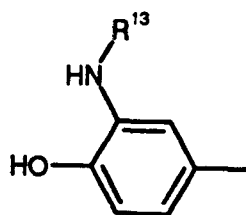
(vi) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 juntos denotan $-O(CH_2)_2O-$; ó

15 (vii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_2-$; ó

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

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

20 (B) en donde Ar es un grupo de la fórmula:



XV

en donde R^{13} es H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, R^4 y R^7 son cada uno H, y R^5 y R^6 son cada uno H, y n es 1; ó

(C) que es un compuesto seleccionado a partir de 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida, 5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, clorhidrato de (S)-5-[2-(4,7-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona, clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)etil]-1H-quinolin-2-ona, clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona, N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida, clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol, clorhidrato 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-metilamino-fenol, clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida,

(R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona, 5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metansulfonamida, {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido etansulfónico, {2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-amida de ácido propan-1-sulfónico, N-{5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida, ó N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metansulfonamida.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición que se previene o se alivia mediante la activación del β 2-adrenorreceptor.

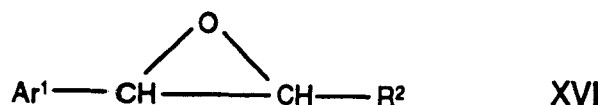
18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas obstructiva o inflamatoria.

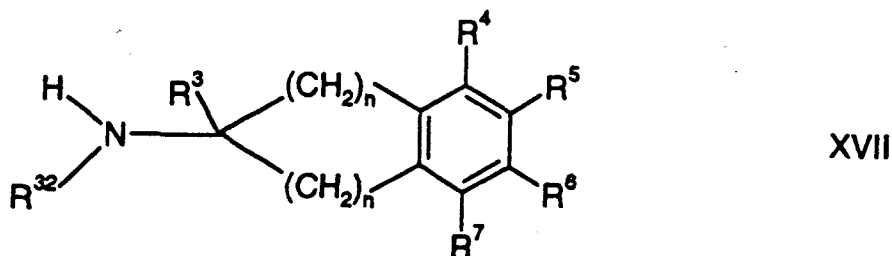
19. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o de sal o de solvato, el cual comprende:

(a) para la preparación de un compuesto en donde R^1 es hidroxilo, cualquiera de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

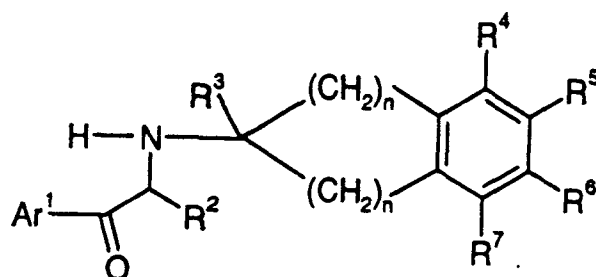


con un compuesto de la fórmula:



en donde Ar^1 es Ar como se define en la reivindicación 1, o una forma protegida del mismo, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se definen en la reivindicación 1, y R^{32} es hidrógeno, o un grupo protector de amina, o

(ii) reducir un compuesto de la fórmula:



XVIII

5

en donde Ar^1 es Ar como se define en la reivindicación 1, o una forma protegida del mismo, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se definen en la reivindicación 1, para convertir el grupo
 10 ceto indicado en $-CH(OH)-$; ó

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

(c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I
 15 en donde R^1 es alcoxilo, cualquiera de: (i) O-alquilar un compuesto correspondiente de la fórmula I en donde R^1 es hidroxilo, o (ii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tenga una fracción saliente en lugar de R^1 , con un alcohol de la fórmula R^1H , en donde R^1 es alcoxilo;

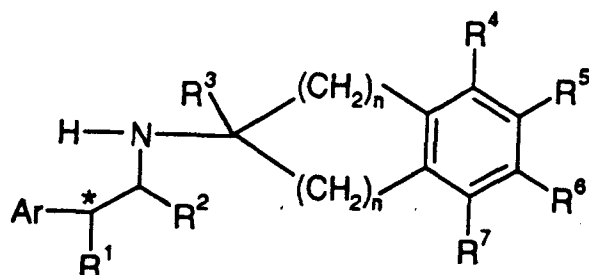
20 y opcionalmente, convertir un compuesto resultante de la fórmula I en forma protegida, en un compuesto correspondiente en forma no protegida;

y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

25

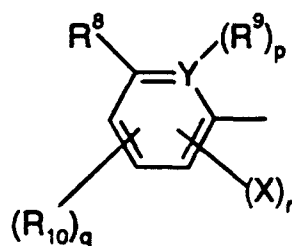
RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula:



10 en forma libre o de sal o de solvato, en donde:

Ar es un grupo de la fórmula:



Y es carbono o nitrógeno, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X , n , p , q , y r son como se definen en la memoria descriptiva, su preparación y su uso como productos farmacéuticos, particularmente para el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas.

20

* * * * *

107-105

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.: C 07

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: NOVARTIS AG
Domiciliada en Basilea, Suiza.

(30) PRIORIDAD: SÍ

(31) No. DE SOLICITUD: 9913083.3

(72) INVENTORES: BERNARD CUENOUD (Horsham, West Sussex, Gran Bretaña); IAN BRUCE (Horsham, West Sussex, Gran Bretaña); ROBIN ALEC FAIRHURST (Ashington, West Sussex, Gran Bretaña); DAVID BEATTIE (Horsham, West Sussex, Gran Bretaña).

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: JUNIO 4, 1999

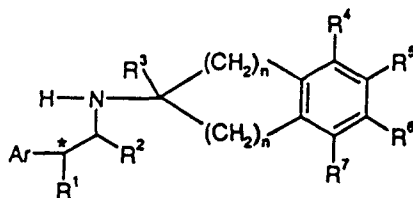
(33) PAÍS: GRAN BRETAÑA

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: COMPUESTOS ORGÁNICOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN.

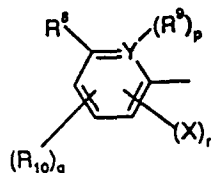
(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal de solvato, en donde:

Ar es un grupo de la fórmula:



R¹ es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxilo,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo,

R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo, arilo, alquilo, alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilo o alcoxilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, alquienilo, trialkilsililo, carboxilo, alcoxycarbonilo, o -CONR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, ó R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, ó R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un anillo carbocíclico o heterocíclico,

HOJA ANEXA

R^8 es halógeno, $-OR^{13}$, $-CH^2OR^{13}$ ó $-NHR^{13}$, en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, $-COR^{14}$, en donde R^{14} es hidrógeno, $-N(R^{15})R^{16}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o R^{13} es $-C(=NH)R^{17}$, $-SOR^{17}$, ó $-SO_2R^{17}$, en donde R^{17} es alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, y R^9 es hidrógeno, o R^8 es $-NHR^{18}$, en donde $-NHR^{18}$ y R^9 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un heterociclo de 5 ó 6 miembros,

R^{10} es $-OR^{19}$ ó $-NHR^{19}$, en donde R^{19} es hidrógeno, alquilo, alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o $-COR^{20}$, en donde R^{20} es $-N(R^{21})R^{22}$, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos, o arilo, y R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo interrumpido por uno o más heteroátomos,

X es halógeno o halometilo o alquilo,

Y es carbono o nitrógeno,

n es 1 ó 2,

p es 0 cuando Y es nitrógeno, ó 1 cuando Y es carbono,

q y r son cada uno 0 ó 1, la suma de q+r es 1 ó 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R ó S, o una mezcla de los mismos, cuando R^1 es hidroxilo o alcóxilo.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Fecha (AMD): 2023-05-29 15:55:56

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Patente de Invención ☐Modelo de Utilidad ☐☐ Nombre e identificación del solicitante — 1☐ Nombre e identificación del inventor — 1☐ Título o nombre de la invención — 1☐ Descripción — 4☐ Reivindicaciones — 90☐ Resumen — 1☐ Comprobante de pago — 3

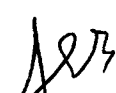
COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐☐ Nombre e identificación del solicitante☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse☐ Representación gráfica☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA


FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-39577

Fecha: 30 de Mayo del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe
Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos
Facultad para desistir y sustituir si

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39577

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1º EXAMEN DE FORMA

112

Radicación nº 00-39577

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1122

IPC: A61K 31/18, 13/47

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

*El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo los cuales se refieren a derivados de una estructura química específica.

*Debe adjuntar los artes finales, tarjetas de los archivos temático y propietarios, junto con el extracto para publicación, debidamente diligenciados y con el título debidamente modificado.

Santa Fe de Bogotá, D.C., 11 de julio de 2000.

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

113
2000-07-25
430

EXPEDIENTE 00-39577

AUTO 1942

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE como apoderada de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

12 5 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

Alix CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., _____ notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

12 7 JUL 2000

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022**