



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 284 926**

⑯ Int. Cl.:

**C07C 215/28** (2006.01)

**C07C 213/04** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02771983 .0**

⑯ Fecha de presentación : **25.09.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1439164**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

④ Título: **Nuevos compuestos de feniletanolaminas con una función de excitación de un receptor  $\beta_2$  y método para su preparación.**

⑩ Prioridad: **30.09.2001 CN 01 1 28234**

⑦ Titular/es: **Shenyang Pharmaceutical University  
103 Wenhua Road, Shenhe District  
Shenyang, Liaoning 110016, CN  
Jinzhou Jiutai Pharmaceutical Co., Ltd. China**

④ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

⑦ Inventor/es: **Cheng, Maosheng;  
Pan, Li;  
Ji, Lei;  
Zhang, Li;  
Shen, Jianmin;  
Song, Guilan y  
Li, Zhiqing**

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

⑦ Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de feniletanolaminas con una función de excitación de un receptor  $\beta_2$  y método para su preparación.

5

## Campo de la técnica

La presente invención se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento del asma y la bronquitis, en particular, a nuevos compuestos de feniletanol - aminas como agonistas del receptor  $\beta_2$ .

10

## Antecedentes

15

El asma y la bronquitis son enfermedades comunes. En la mayoría de los casos, sus terapias son mediante el uso de antibióticos, que no son muy efectivos y que tienen algunos efectos secundarios con el uso prolongado. Los agonistas del receptor  $\beta_2$  son bien conocidos como agentes anti-asma. Sin embargo, estos agentes son todavía deficientes en los efectos y las propiedades físicas y químicas.

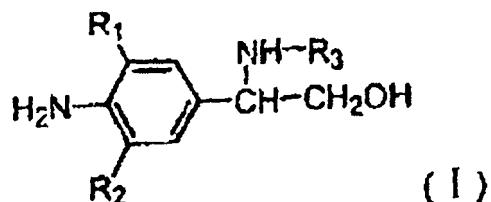
20

El documento DE 40 28 398 A1 describe feniletanolaminas, sus enantiómeros y las sales de adición, sus usos farmacéuticos y su preparación. Los compuestos están sustituidos por el grupo fenilo en el átomo de carbono que está adyacente al grupo hidroxilo de la etanolamina.

## Descripción de la invención

25

La invención se refiere a compuestos de feniletanol-aminas de fórmula (I) y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

40

$R_1$  es H, cloro, o bromo;

$R_2$  es un grupo atrayente de electrones seleccionado entre el grupo que consiste en  $CF_3$ , CN, flúor,  $CH_3SO_3$  y  $NO_2$ ;

45

$R_3$  es un alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, un alcoxialquilo lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono, un alcohol alifático que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, o un cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono.

De acuerdo con una realización de la invención,  $R_2$  es preferiblemente  $CF_3$  o CN.

50

De acuerdo con otra realización de la invención,  $R_3$  es un alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 6 átomos de carbono, un alcoxi lineal o ramificado de entre 2 y 6 átomos de carbono, un alcohol alifático de entre 1 y 6 átomos de carbono, o un cicloalquilo de entre 3 y 6 átomos de carbono.

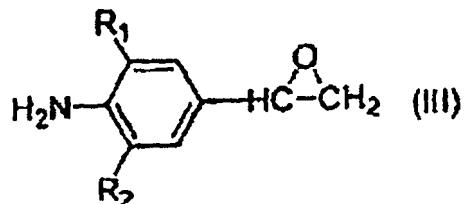
55

El término "sal farmacéuticamente aceptable" utilizado en la presente invención se refiere a sales de adición de ácido convencionales o sales de adición de base que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I) y están formados a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados o de bases orgánicas o inorgánicas. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido butandioico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición de base de muestra incluyen aquellas derivadas del potasio, sodio, amonio. En particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente el clorhidrato o el bromhidrato.

60

La presente invención también proporciona un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I), que comprenden

la reacción de la base libre de fórmula (III) o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente,

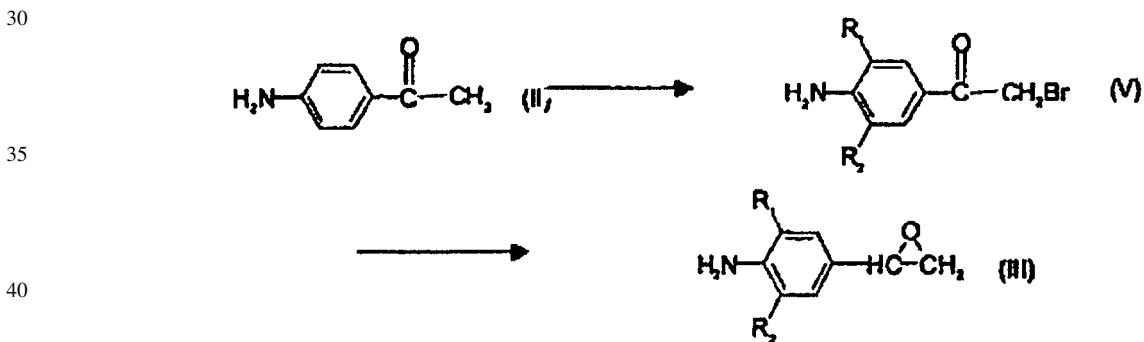
15 con los compuestos de fórmula (IV)



20 en donde R<sub>3</sub> es tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados por los métodos anteriores. La reacción de los compuestos de fórmula (III) y los compuestos de fórmula (IV) se lleva a cabo en 25 condiciones anhidras, por ejemplo en el disolvente del grupo de los alcoholes, tal como etanol anhidro o hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno a una temperatura tal como la temperatura de reflujo del disolvente durante 10-15 horas. El rendimiento es del 20-30%.

En la presente invención, los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados por el esquema siguiente:



45 en donde puede utilizarse la p-amino acetofenona como base libre de fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

El método para la preparación de los compuestos de fórmula (V) a partir de los compuestos de fórmula (II) es bien conocido por los expertos en la materia (por ejemplo, G. Kurger, J. Keck, y H. Pieper, *Synthesis of amino-Halogen-Substituted Phenyl-aminoethanols*. *Arzneim Forsch./Drug res.* 34 (11), Nr. Ba, 1984: 1612-1624, que se incorporan a 50 la presente memoria por referencia).

Los compuestos de fórmula (III) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (V) por reducción con borohidruro de potasio en metanol y agua a temperatura ambiente durante 5 h.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y otros ingredientes activos.

60 Los "excipientes farmacéuticamente aceptables" significan un excipiente que es útil en el campo farmacéutico que es generalmente seguro, no tóxico y que no tiene ningún efecto biológico ni indeseable. Estos excipientes también incluyen la lactosa, almidón, agua, alcohol, y similares.

65 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede también incluir propelentes, antisépticos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes edulcorantes, colorantes, agentes aromatizantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento, antioxidantes y similares. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede comprender otras sustancias terapéuticas valiosas, por ejemplo otros ingredientes activos diferentes del compuesto de fórmula (I).

# ES 2 284 926 T3

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser preparada en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, sprays, inyecciones, y similares. Puede ser administrada de forma oral, parenteral, pulverización, inhalación a través de la cavidad oral o nasal u otras formas.

5 Los compuestos de la presente invención tienen el efecto de agonista del receptor  $\beta_2$  y pueden ser utilizados para el tratamiento del asma y la bronquitis. La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de medicamentos que tienen el efecto del agonista del receptor  $\beta_2$ . La presente invención también se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de medicamentos para el tratamiento del asma y la bronquitis.

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva. La "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que de forma efectiva previene, alivia, mejora los estados de las enfermedades. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede ser determinada por los expertos en la materia.

15 La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva puede variar en un amplio margen, y puede ser ajustada de acuerdo con los requerimientos de los casos individuales. De forma típica, para los adultos con un peso aproximado de 70 Kg, la dosis preferida es de aproximadamente entre 50  $\mu$ g y 10 mg/día cuando se administró en forma oral o parenteral. En los casos en que se requiera, puede excederse el límite superior y el límite inferior de la dosis. La dosis diaria puede ser administrada sola o puede ser dividida en varias veces.

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con el esquema anterior mediante la utilización de los métodos de síntesis conocidos. Los ejemplos siguientes ilustran el método de síntesis preferido de estos compuestos.

## 25 Ejemplo 1

### *Clorhidrato de 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-tert-butilamino-etanol*

#### a. *Preparación de cloruro de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoilo*

30 Se añadieron 13 g (0,0543 mol) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoico a 32,5 ml de cloruro de tionilo. Se calentó la suspensión hasta que se disolvieron los cristales, y a continuación se continuó el reflujo durante otras 2 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el cloruro de tionilo restante a presión reducida, obteniéndose de este modo el cloruro de 3-cloro-4-amino-5-trifluorometil-benzoilo crudo, que se disolvió en cloroformo con calefacción. Se filtró con calentamiento y se evaporó a presión reducida para eliminar el cloroformo, obteniendo el producto deseado. Rendimiento: 80-90%, punto de fusión: 110-115°C.

#### b. *4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-acetofenona*

40 A un frasco de reacción se añadieron 1,31 g (0,0535 mol) de virutas de magnesio, 1,6 ml de etanol absoluto y 0,12 ml de tetracloruro de carbono a temperatura ambiente. Se calentó y se añadieron 14,6 ml de tetrahidrofurano absoluto a una velocidad tal que se mantuviera el reflujo. Se continuó el reflujo y la agitación añadiéndose gota a gota una mezcla de 8,1 ml (0,0534 mol) de malonato de dietilo, 4,8 ml de etanol absoluto y 5,6 ml de tetrahidrofurano durante 1 h, seguido por reflujo durante 2 h. Se disolvieron 13,1 g (0,051 mol) de cloruro de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzoilo en 43,5 ml de tetrahidrofurano, y se añadió gota a gota a la solución de reacción anterior durante 0,5 h. Despues de la adición se continuó el reflujo durante 2 h. despues de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico gota a gota para ajustar el pH a 2. Se separó la fase orgánica, se evaporó a presión reducida para obtener un aceite. Se añadió una mezcla de 45,8 ml de ácido acético glacial, 30,6 ml de agua y 5,7 ml de ácido sulfúrico concentrado, se reflujo con calentamiento durante 5 h. Se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El sólido obtenido se disolvió en cloroformo. Se añadió agua helada, y el ajustó el pH a 8 con una solución del 50% de hidróxido sódico. Se separó la fase de cloroformo, se lavó con agua, se secó, se filtró, y se evaporó a presión reducida para eliminar el cloroformo. Se obtuvo un crudo. Rendimiento 75-85%, punto de fusión: 120-130°C.

#### c. *4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-alfa-bromo-acetofenona*

55 Se disolvieron 8,5 g (0,0358 mol) de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-acetofenona en 85 ml de ácido acético glacial. Se añadió gota a gota a 45-50°C una solución de 2 ml (0,0394 mol) de bromo en 17 ml de ácido acético glacial. Se continuó el calentamiento durante otros 30 min. adicionales. Se evaporó el ácido acético, se extrajo el residuo aceitoso en 100 ml de acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua respectivamente, se secó y se evaporó a presión reducida para obtener el producto en forma de crudo, que se recristalizó en una mezcla de disolventes de tolueno y ciclohexano para obtener los cristales purificados. Rendimiento 50-60%; punto de fusión 113-115°C.

60 d. Se disolvieron 5,6 g (0,01769 mol) de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-alfa-bromo-acetofenona en 56 ml de metanol y se añadieron 4,9 ml de agua. Se añadió a temperatura ambiente 0,96 g (0,1769 mol) de borohidruro potásico en pequeñas porciones y se agitó la mezcla de reacción durante 5 h, a continuación se enfrió a 0°C con hielo-agua y se acidificó cuidadosamente hasta un pH = 2 con ácido clorhídrico 2N. Se evaporó a presión reducida y la masa restante se disolvió en 11,2 ml de agua y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con agua

# ES 2 284 926 T3

hasta neutralidad, se secó sobre  $MgSO_4$  anhídrico y se evaporó a sequedad, para dar el óxido de (4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etileno en forma de aceite. Rendimiento 85-95%; RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,88 (2H, d), 3,89 (1H, t), 7,08 (1H, s), 7,24 (1H, s).

5 e. Se disolvieron 5,2 g (0,022 mol) de óxido de (4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etileno en 26 ml de etanol anhídrico y se trató con 5,1 ml (0,049 mol) de *tert*-butilamina. Se sometió la mezcla a reflujo durante 13 h, y a continuación se evaporó. Se extrajo el residuo con ácido clorhídrico 2N durante varias veces. Se combinaron las capas acuosas y se extrajeron con tolueno y se trataron con carbón activo. El se ajustó pH a 10 con una solución hidróxido sódico al 20%. Se recogió el precipitado por filtración, obteniéndose el 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*tert*-butilaminoetanol. Rendimiento 20-30%; punto de fusión 85-90°C.

10 f. Se disolvieron 1,0 g de 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*tert*-butilaminoetanol en 20 ml de éter de dietilo y filtró. Se añadió gota a gota una solución saturada de ácido clorhídrico en isopropanol y se acidificó a pH = 2. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con éter anhídrico, y se secó para dar el clorhidrato 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-*tert*-butilaminoetanol. Se disolvió el producto crudo en etanol absoluto a una relación de 1:5 peso/volumen. Se añadió éter anhídrico gota a gota sobre el filtrado hasta que precipitó una pequeña cantidad de cristales. Se liofilizó y filtró para obtener el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-*tert*-butilaminoetanol. Rendimiento 80-90%; punto de fusión 205-206°C (descomposición). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,24 (9H, s), 3,77 (2H, d), 4,42-4,44 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,87 (1H, s).

## 20 Ejemplo 2

### a. *Preparación de la 3-yodo-4-amino-acetofenona*

25 Se disolvieron 40 g de 4-aminoacetofenona, 150 g de yodo y 59,4 g de carbonato de calcio en 1,2 L de metanol y 230 mL de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 70-80 h. Se añadió tiosulfato sódico, se agitó, se filtró y se evaporó. Se extrajo la capa acuosa con cloroformo y se lavó con tiosulfato sódico y después con agua. Se evaporó para dar el producto en forma de aceite de color rojo marrón. Rendimiento 60-90%.

30 b. *Preparación de la 3-ciano-4-amino-acetofenona*

35 Se disolvió la 3-yodo-4-amino-acetofenona tal como se preparó anteriormente en 95 ml de DMF y se añadieron 20,9 g de CuCN. Se agitó bajo reflujo durante 6 h y se enfrió hasta 100°C. Se vertió la mezcla de reacción en 2 L de agua, y se enfrió. Se separó el precipitado por filtración, se secó al aire y se extrajo con THF. Se evaporó, se lavó con etanol, se filtró, y se secó para dar el producto como un cristal amarillo. Rendimiento 56,9%; punto de fusión 150-152°C.

### c. *Preparación de la 3-ciano-4-amino-alfa-bromo-acetofenona*

40 Se sometió a reflujo la mezcla de 20,0 g de 3-ciano-4-amino-acetofenona y 54,28 g de bromuro de cobre en 300 ml de THF durante 4 h, se enfrió, y se filtró a temperatura ambiente. Se destiló el filtrado a vacío para separar el THF. Se lavó el residuo con una pequeña cantidad de etanol para dar el producto del título como un sólido amarillo. Rendimiento 94,8%; punto de fusión 160-161°C (descomposición).

45 d. *Preparación de 3-ciano-4-amino-5-bromo-acetofenona*

50 Se disolvieron 2,0 g de 3-ciano-4-amino-alfa-bromo-acetofenona en 40 ml de ácido acético glacial. Se agitó y se calentó a 35°C. Se añadieron 1,48 g de NBS a la solución en pequeñas porciones y se continuó la agitación durante 1 h a la misma temperatura, y a continuación se vertió en 120 mL de agua. Se separó el precipitado por filtración y se secó para dar el producto del título como un sólido amarillo. Rendimiento 82,8%; punto de fusión 165-167°C.

## Ejemplo 3

55 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etanol en un método análogo al Ejemplo 1.

60 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,08 (6H, d), 2,84-2,86 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,37-4,39 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,80 (1H, s).

## Ejemplo 4

65 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclopentilamino-etanol en un método análogo al Ejemplo 1.

66 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,62-1,64 (4H, m), 1,65-1,69 (4H, m), 2,64-2,68 (1H, m), 3,79 (2H, d), 4,43-4,46 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,77 (1H, s).

# ES 2 284 926 T3

## Ejemplo 5

Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclohexilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,29-1,31 (6H, m), 1,40-1,44 (4H, m), 2,78-2,81 (1H, m), 3,74 (2H, d), 4,39-4,41 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,89 (1H, s).

## Ejemplo 6

10 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-tert-butilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,25 (9H, s), 3,76 (2H, d), 4,40-4,42 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,78 (1H, s).

## Ejemplo 7

20 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-isopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (6H, d), 2,83-2,86 (1H, m), 3,82 (2H, d), 4,32-4,34 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,90 (1H, s).

## Ejemplo 8

30 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,80-0,86 (4H, m), 1,60-1,63 (1H, m), 3,82 (2H, d), 4,40-4,42 (1H, m), 7,69 (1H, s), 7,88 (1H, s).

## Ejemplo 9

35 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

40 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00-2,05 (2H, m), 2,14-2,18 (4H, m), 3,13-3,16 (1H, m), 3,79 (2H, d), 4,40-4,42 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,78 (1H, s).

## Ejemplo 10

45 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-tert-butilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

50 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,26 (9H, s), 3,75 (2H, d), 4,39-4,41 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,92 (1H, s).

## Ejemplo 11

55 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

60 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (6H, d), 2,82-2,86 (1H, m), 3,78 (2H, d), 4,38-4,40 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,89 (1H, s).

## Ejemplo 12

65 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

70 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,05-2,07 (2H, m), 2,11-2,16 (4H, m), 3,10-3,13 (1H, m), 3,77 (2H, m), 4,41-4,43 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,88 (1H, s).

## Ejemplo 13

75 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-ciclopentilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

## ES 2 284 926 T3

5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,62-1,65 (4H, m), 1,67-1,69 (4H, m), 2,53-2,57 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,44-4,46 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,97 (1H, s).

### Ejemplo 14

10 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-tert-butilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,24 (9H, s), 3,72 (2H, d), 4,36-4,38 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,95 (1H, s).

### Ejemplo 15

20 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,06 (6H, d), 2,84-2,87 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,40-4,43 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,89 (1H, s).

### Ejemplo 16

30 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,10-2,13 (2H, m), 2,14-2,17 (4H, m), 3,13-3,16 (1H, m), 3,76 (2H, d), 4,40-4,43 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,92 (1H, s).

### Ejemplo 17

40 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclopentilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

45 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,60-1,63 (4H, m), 1,65-1,68 (4H, m), 2,51-2,53 (1H, m), 3,73 (2H, d), 4,42-4,45 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,87 (1H, s).

### Ejemplo 18

50 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

55 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,35 (6H, m), 1,45-1,49 (4H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 3,76 (2H, d), 4,38-4,43 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,89 (1H, s).

### Ejemplo 19

60 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-tert-butilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

65 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,25 (9H, s), 3,72 (2H, d), 4,41-4,42 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,85 (1H, d).

### Ejemplo 20

70 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

75 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,08 (6H, d), 2,77-2,79 (1H, m), 3,79 (2H, d), 4,43-4,46 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,80 (1H, d).

### Ejemplo 21

80 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

85 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,09-2,11 (2H, m), 2,13-2,19 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,38-4,31 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,82 (1H, d).

# ES 2 284 926 T3

## Ejemplo 22

Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclopentilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,62-1,65 (4H, m), 1,68-1,72 (4H, m), 2,53-2,56 (1H, m), 3,70 (2H, d), 4,48-4,51 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,87 (1H, d).

## Ejemplo 23

10 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,89-0,93 (4H, m), 1,23-1,26 (1H, m), 3,75 (2H, d), 4,38-4,42 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,80 (1H, d).

## Ejemplo 24

20 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-3-hidroxi-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (6H, s), 3,61 (2H, s), 3,94 (2H, d), 4,20-4,23 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,11 (1H, s).

## Ejemplo 25

25 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-3-hidroxil-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

30 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (6H, s), 3,68 (2H, s), 3,94 (2H, d), 4,18-4,21 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,08 (1H, s).

## Ejemplo 26

35 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-ciano-fenil)-2-(2-metil-3-hidroxil-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (6H, s), 3,62 (2H, s), 4,01 (2H, d), 4,16-4,18 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,20 (1H, s).

## Ejemplo 27

40 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-ciano-fenil)-2-(2-metil-3-hidroxil-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (6H, s), 3,60 (2H, s), 3,98 (2H, d), 4,06-4,09 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,32 (1H, s).

## Ejemplo 28

45 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-ciano-fenil)-2-(2-metil-3-hidroxil-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

50 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20 (6H, s), 3,56 (2H, s), 3,98 (2H, d), 4,10-4,13 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d).

## Ejemplo 29

### 55 *Bromhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-tert-butilamino-etanol*

60 Se disolvieron 1,0 g de 2-(3-cloro-4-amino-5-trifluorometil-fenil)-2-tert-butilaminoetanol en 20 ml de éter dietílico anhidro y se acidificó la solución a pH = 2 mediante la adición gota a gota de una solución de ácido bromhídrico en isopropanol con agitación. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de éter de dietilo anhidro, se secó para dar el bromhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-tert-butilamino-etanol. Se disolvió el producto crudo en etanol absoluto en una relación de 1:5 peso/volumen. Se filtró y se añadió éter dietílico anhidro gota a gota hasta que precipitaron pequeñas cantidades de cristales. Se liofilizó y se filtró para dar el bromhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-tert-butilamino-etanol. Rendimiento 80-90%; punto de fusión 208-210°C (descomposición). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,24 (9H, s), 3,79 (2H, d), 4,46-4,51 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,89 (1H, s).

# ES 2 284 926 T3

## Ejemplo 30

Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-etoxil-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (3H, t), 1,84-1,98 (2H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 3,32-3,39 (4H, m), 3,82 (2H, d), 4,25-4,27 (1H, m), 5,60 (1H, s), 5,90 (2H, s), 7,69 (1H, s), 7,87 (1H, s), 9,39 (2H, s).

## Ejemplo 31

10 Se preparó el clorhidrato del 2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-etoxil-2-propilamino)-etanol en un método análogo al del Ejemplo 1.

15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (3H, t), 1,92-1,98 (2H, m), 2,73-2,78 (2H, m), 3,30-3,36 (4H, m), 3,79 (2H, d), 4,22-4,26 (1H, m), 5,68 (1H, s), 5,89 (2H, s), 7,71 (1H, s), 7,86 (1H, s), 9,38 (2H, s).

## Ejemplo de experimento

20 Se evaluaron los efectos antagonísticos de broncoconstricción inducidos por la histamina de los compuestos de la presente invención por aislamiento de tiras de tráquea de cobaya aislada.

Aparato: registrador de polígrafo, transductor de medición de tensión.

25 Condiciones: solución de Krebs-Hensleit; mezcla de gas (95% O<sub>2</sub>, 5% de CO<sub>2</sub>); Velocidad del papel: 4 mm/min; 37°C.

Animales: se utilizaron cobayas (Harley, obtenidos del Experimental Animal Center of China Medical University) de ambos sexos con un peso de entre 350-500 g.

30 Reactivo: solución de fosfato de histamina (10<sup>-6</sup> - 10<sup>-4</sup> M).

Muestra: dependiendo de sus potencias, los compuestos se ensayaron a la concentración de 10<sup>-6</sup> o 3 x 10<sup>-4</sup> M.

35 Método: Se sacrificaron cobayas y se prepararon tiras de tráquea (2 cm x 3 mm); a continuación se montó la preparación bajo una tensión de ensayo de 2 g en un baño de órganos contenido 10 mL de una solución de Krebs-Hensleit a 37°C y se sobreeluciónó con la mezcla de gas mencionada anteriormente y se dejó que la preparación se equilibrara durante 2 h antes de la adición de histamina. Cuando la tensión de las tiras de tráquea alcanzó el 50% de la contracción máxima, se añadieron los compuestos ensayados al baño, y se calculó el efecto

40 antagonístico (representado como proporción de relajación) tal como se indica a continuación: Velocidad de relajación = (intensidad de contracción después de adición de histamina - intensidad de contracción después de la adición de los compuestos ensayados)/intensidad de la contracción después de la adición de los compuestos ensayados x 100%.

45 La velocidad de relajación de cada compuesto se presentó en la tabla 1.

TABLA 1

50 *Efecto antagonístico de los compuestos activos en la contracción del bronquio inducida por histamina*

55	Estructura de los compuestos	Porcentaje de relajación (%)	Estructura de los compuestos	Porcentaje de relajación (%)
60				

ES 2 284 926 T3

45

50

55

60

65

5		12.9		55.6
10		70.5		15.7
15		85.1		89.6
20		128.2		65.3
25		15.3		165.9
30		8.6		9.0

35 Los resultados anteriores mostraron que los compuestos de la presente invención tienen un efecto de alivio en el espasmo de la tráquea inducido por la histamina.

40

45

50

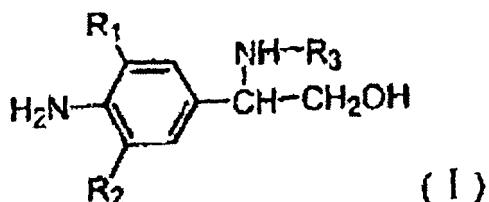
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

R<sub>1</sub> es H, cloro, o bromo;

R<sub>2</sub> es un grupo atrayente de electrones seleccionado entre el grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CN, flúor, COSO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> es un alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, un alcoxialquilo lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono, un alcohol alifático que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, o un cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

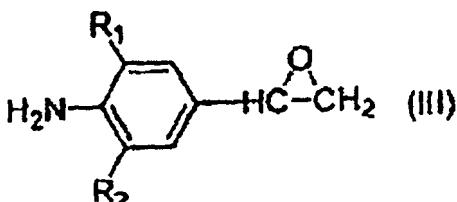
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es CF<sub>3</sub>, o CN.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> es un alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 6 átomos de carbono, un alcoxi lineal o ramificado de entre 2 y 6 átomos de carbono, un alcohol alifático de entre 1 y 6 átomos de carbono, o un cicloalquilo de entre 3 y 6 átomos de carbono.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son el clorhidrato o el bromhidrato.

5. Un método para la preparación de los compuestos de la Reivindicación 1, que comprende

la reacción del compuesto de fórmula (III) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo



en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente,

con los compuestos de fórmula (IV)



en donde R<sub>3</sub> es tal como se ha definido anteriormente.

55

6. El método de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde la reacción de los compuestos de fórmula (III) y los compuestos de fórmula (IV) se lleva a cabo en estado anhidro, el disolvente de la reacción es alcoholes o hidrocarburos aromáticos, la temperatura de la reacción es la temperatura de reflujo del disolvente, el periodo de reacción es de 10-15 h, y el rendimiento es del 20-30%.

60

7. Una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

65

8. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 en la preparación de medicamentos que tienen efecto de agonista del receptor  $\beta_2$ .

9. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 en la preparación de medicamentos para el tratamiento del asma y la bronquitis.