



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

03-68568

54 TÍTULO "Derivados de Fenetanolamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C03C 311/29; A61K 31/18

71 SOLICITANTE Glaxo Group Limited

DOMICILIO Middlesbrough, Inglaterra

74 APODERADO

Alicia Horeda Piquero
Jose Antonio Horeda
+ 91 9784
Codigo 231

22 BOGOTÁ, D. C.,

11 Agosto 2003

QF

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 068568 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03068568 00000000 Folios: 219
Fecha (GMB) 2003-08-11 16:27:17
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre **GLAXO GROUP LIMITED**

Dirección Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB8 0NN, Inglaterra

Nacionalidad o Domicilio Middlesex, Inglaterra

Lugar de Constitución Inglaterra

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail. jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jlcco@lloredacamacho.com

C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17 150 681 TP 10 784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre **BIGGADIKE, Keith; COE, Diane, Mary, EDNEY, Dean, David, HALTON Abigail, LOOKER Brian Edgar MONTEITH Michael John, MOORE Rebecca Jane PATEL, Rajnikant y PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou**

Dirección **GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY GlaxoSmithKline, Temple Hill Dartford, Kent, DA1 5AH, GlaxoSmithKline, Temple Hill, Dartford Kent DA1 5AH, GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY GlaxoSmithKline Temple Hill Dartford Kent, DA1 5AH, GlaxoSmithKline Temple Hill Dartford Kent DA1 5AH, GlaxoSmithKline, Temple Hill, Dartford, Kent, DA1 5AH y GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY**

Nacionalidad o Domicilio Reino Unido

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No PCT/EP02/01387Fecha 11/02/02Publicación Internacional No WO 02/066422 A1Fecha 29/08/02

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 311/29 ; A61K 31/18

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB y GB

(32) Fecha

14/02/01 y 09/11/01

(31) Número de Solicitud

0103630 0 y 0126998 4

⑨

Comprobante de Pago No 03-52 879Fecha Julio 29 de 2003

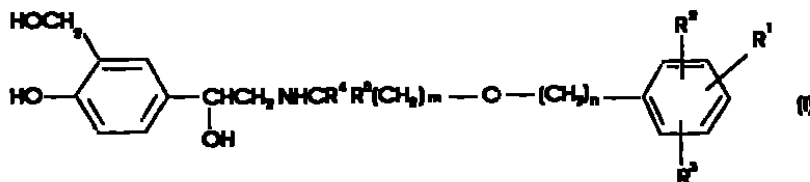
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA

C C 17 159 681 Bta T R 10 784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 03068568 00000000 Folios 219
Fecha (ARO): 2003-08-11 16 27:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FRSE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 32,879
FECHA : JULIO 29 DE 2003

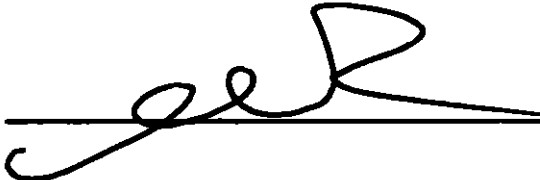
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13458910	29/07/2003	2 442,600 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400,000 00
		TOTAL :	400 000 00

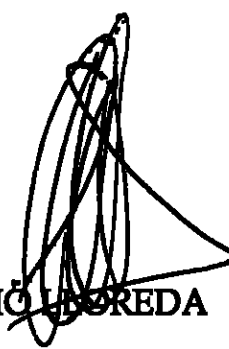
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T P No 10 784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 425

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y ESPAÑOL PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A
JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA
RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR
GLAXO GROUP LIMITED

PODER

Firmado Graham Brereton

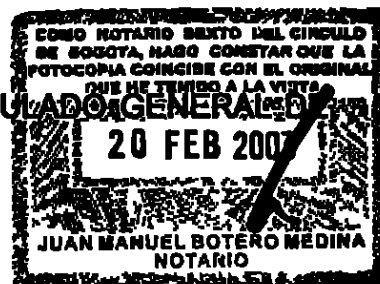
CERTIFICADO NOTARIAL EN ESPAÑOL, EXPEDIDO POR DE PINNA, DADO
EN LONDRES, EL 22 DE ENERO DE 2001

Firmado John David Woodward

CERTIFICACION EN ESPAÑOL No 01/0197 DEL CONSULADO GENERAL DE
COLOMBIA EN LONDRES

Fecha Enero 24, 2001

Firmado JAIRO E BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



[Signature]
MAYIA JALABO... A J 2 HED
TRIC... 24 / 2001
RES... 24 / 2001

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular Jairo Berrio bajo el numero 311039, el dia Febrero 8 del 2001

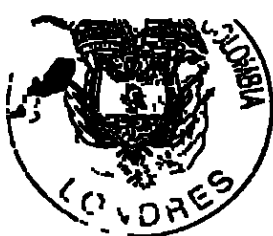
Firmado (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D C

[Firma]
LADIA VALAMARCA DI AUREN
TRADUCTORA OFICIAL
DES MIREJUELA 1264

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
JUEVE 15 A 4h 54
[Firma]
Jefe de Legalizaciones
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
[Firma]
409576
[Firma]
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES CONSULARES

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 FEB 2003
JUAN MANUEL BÓTCRO MEDINA
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15 18 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE 020 7637 9893 TELEFAX 020 7637 5804
E MAIL CONSULCO@CONSULCO DEMON CO UK

6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA.

Que el Señor JOHN DAVID WOODWARD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, y su firma se encuentra registrada en este Consulado General

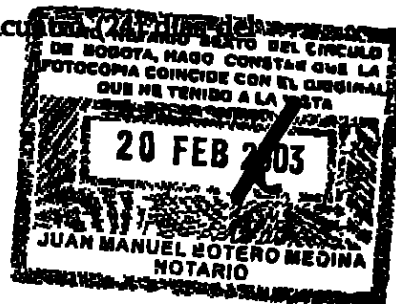
Que GLAXO GROUP LIMITED es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en Inglaterra y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país

Que el Señor GRAHAM GEORGE BRERETON, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario JOHN DAVID WOODWARD

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veinticuatro (24) días del mes de enero del año dos mil uno (2001)

Certificación No. 01/0197
Derechos US\$106 00, CANCELADOS




JAIRO E BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

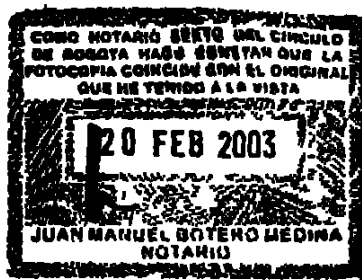
311039

Jairo Pardo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB - 8 12:42

[Signature]
JEFE DE LEYALIZACIONES
S.M.A.F.E. DE BOGOTÁ D.C.



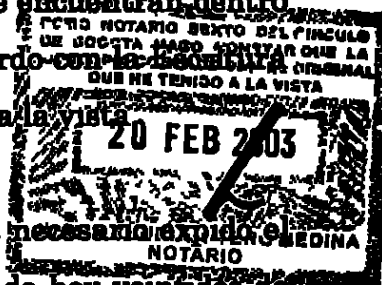
Yo, el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario Publico de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don GRAHAM GEORGE BRERETON, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra, estando dicho Señor en su citado caracter debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado 12 de julio de 1996, una copia del cual he tenido a la vista,

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy veintidos de enero del año dos mil uno



John David Woodward

N

GLAXO GROUP LIMITED, una
sociedad existente y organizada
bajo las leyes de Inglaterra

con domicilio en

Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN, INGLATERRA

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA
MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá
Colombia, con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No
5-83 piso 6º nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1º del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA
RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que
cualquiera de ellos designe quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas, administrativas judiciales o de policía,
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones
reclamaciones y reclamos formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones, instaurar
cancelaciones y amparos administrativos, abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley recibir todos los
documentos y valores dando el descargo respectivo;
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin
todas las medidas que creyeren conducentes al
resguardo de nuestros intereses, y en caso de
producirse oposición pasarán los antecedentes a
los tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar
someter a árbitros, desistir, paralizar y apelar con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos que esta es una acción y
bueno suceso dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned

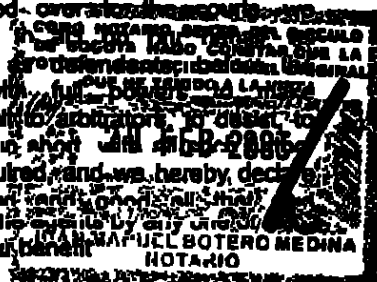
GLAXO GROUP LIMITED, a corporation
organized and existing under the
laws of England

of
Glaxo Wellcome House

Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN

JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO of Bogotá Colombia, with
offices in said town Calle 72 No 5-83 Sixth Floor
our true and legal representatives in Bogotá with
power to receive notifications and to appoint judicial
or extrajudicial agents as to comply with
paragraph 1º of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO, or their agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative judicial or
police authorities of Colombia in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end, to file
petitions, declarations, claims, recourses,
cancellations and administrative injunction
proceedings to draw up specifications, to file
amendments, oppositions and appeals, to pay all
instalments and effect all other payments prescribed
by law to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and in case of opposition where
proceedings be passed, our agents shall appear and
authorize said agents to defend our interests, to
complainants as well as defendants, to appear before
competent judges with full powers to transact,
arrangements to submit to arbitration, to desist to
enter in appeal and in short with all the powers
powers as may be required and we hereby declare
from now on as valid and binding on all that
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit



We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to
apply for protocolization of this document and of any
power of attorney by any one of them conferred in
our name before the Office of Industrial Property

for GLAXO GROUP LIMITED

Given and signed this by its Attorney

Graham Brereton

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Royal Technologies S.A. Impreso en el Paraguay S. de R.L.
Expediente No		03068568	No de Folia	
Item		No de unidades		
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIÓDICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA - ~~X~~			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS			
Observaciones <i>Art. final</i>				

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
ABOGADOS

CALLE 72 No 583 5 PISO

APARTADO AEREO 12304

TÉLEFAX 606 9701 606 9702 606 9703 606 9704

BOGOTÁ COLOMBIA S A

GLAXO GROUP LIMITED

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. BCT/EP02/01387

ARTE FINAL (1)

Folios 10 → extracto publicacion
11 → to jch autor
12 → to jch tenorio

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP 02/01387

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07C311/29 C07D295/26 C07C311/27 C07C311/58 C07D295/12
A61K31/18 A61P11/06

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

BEILSTEIN Dato, EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP) 5 de Diciembre de 1984 (1984-12-05) citado en la solicitud el documento completo	1,7
A	EP 0 416 951 A (GLAXO GROUP LTD) 13 de Marzo de 1991 (1991-03-13) el documento completo	7,10-12

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios

P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

X' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

& documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

31 de Mayo de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/06/2002

Nombre y dirección de correo de la ISA
European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3016

Funcionario autorizado
English, R

11

CONTINUACION INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Continuación de la casilla I 2

Reivindicaciones Nos 1-6 (parcialmente)

El alcance de las reivindicaciones 1-6, en lo que concierne a la expresión "Derivados fisiológicamente funcionales de estos" es tan poco clara (Artículo 6 del PCT) que una búsqueda internacional significativa es imposible con respecto a esta expresión. No obstante, la búsqueda fue completa para los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, en lo que concierne a invenciones con respecto a las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66 1 (e) PCT). El solicitante es notificado que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar en la materia que no se ha buscado. Este caso es independiente de si o no las reivindicaciones son modificadas siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante algún procedimiento del capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 02/01387

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
GB 2140800 A	05-12-1984	AT	390611 B	11-06-1990
		AT	129184 A	15-11-1989
		AU	573212 B2	02-06-1988
		AU	2706484 A	25-10-1984
		BE	899448 A1	18-10-1984
		BE	900835 A4	17-04-1985
		BG	61490 B2	30-09-1997
		CA	1335999 A1	20-06-1995
		CA	1336004 A1	20-06-1995
		CH	661497 A5	31-07-1987
		CH	667084 A5	15-09-1988
		CZ	9104028 A3	12-05-1993
		CY	1482 A	08-12-1989
		CZ	285602 B6	15-09-1999
		DE	3414752 A1	18-10-1984
		DE	3448338 C2	19-05-1993
		DE	3448452 C2	05-01-1994
		DK	158092 A	30-12-1992
		DK	201784 A	19-10-1984
		ES	531722 D0	01-06-1985
		ES	8505641 A1	01-10-1985
		ES	539625 D0	16-07-1986
		ES	8609209 A1	16-12-1986
		FI	841548 A,B,	19-10-1984
		FR	2545482 A1	09-11-1984
		GB	2176476 A,B,	31-12-1986
		GR	79925 A1	31-10-1984
		HK	36889 A	12-05-1989
		HU	200160 B	28-04-1990
		IE	57237 B1	17-06-1992
		IL	71569 A	30-10-1987
		IT	1199112 B	30-12-1988
		JP	1862136 C	08-08-1994
		JP	5069817 B	01-10-1993
		JP	63264443 A	01-11-1988
		JP	1643826 C	28-02-1992
		JP	3000858 B	09-01-1991
		JP	59199659 A	12-11-1984
		JP	2001385 C	20-12-1995
		JP	6087800 A	29-03-1994
		JP	7029997 B	05-04-1995
		KE	3864 A	19-05-1989
		KR	9204186 B1	30-05-1992
		LU	85329 A1	04-06-1985
		LU	88265 A9	03-02-1994
		MX	9203226 A1	01-07-1992
		NL	8401258 A,B,	16-11-1984
		NO	841568 A,B,	19-10-1984
		NZ	207885 A	29-11-1988
		NZ	221999 A	29-11-1988
EP 0416951 A	13-03-1991	AT	99941 T	15-01-1994
		BE	1003053 A3	05-11-1991
		CA	2024916 A1	09-03-1991
		CH	680983 A5	31-12-1992
		CY	1817 A	20-10-1995
		DE	69005951 D1	24-02-1994
		DE	69005951 T2	26-05-1994

15
12

**Solicitud Internacional No
PCT/EP 02/01387**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0416951 A		DK 416951 T3	14-02-1994
		EP 0416951 A1	13-03-1991
		ES 2062392 T3	16-12-1994
		FR 2651677 A1	15-03-1991
		GB 2235627 A,B	13-03-1991
		HK 18695 A	17-02-1995
		HU 9500150 A3	28-08-1995
		IE 903256 A1	13-03-1991
		IL 95590 A	18-06-1996
		IT 1241996 B	02-02-1994
		JP 3042867 B2	22-05-2000
		JP 3167120 A	19-07-1991
		LU 90392 A9	28-06-1999
		LV 5735 A4	20-06-1996
		NZ 235221 A	25-11-1992
		PH 27594 A	31-08-1993
		SG 166294 G	16-06-1995
		US 5270305 A	14-12-1993
		ZA 9007136 A	26-06-1991
		AU 640682 B2	02-09-1993
		AU 6226290 A	26-04-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 02/01387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/29 C07D295/26 C07C311/27 C07C311/58 C07D295/12
A61K31/18 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP) 5 December 1984 (1984-12-05) cited in the application the whole document	1,7
A	EP 0 416 951 A (GLAXO GROUP LTD) 13 March 1991 (1991-03-13) the whole document	7,10-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2002

Date of mailing of the international search report

13/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040 1x 31 651 600 01
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 2

Claims Nos 1-6 (partially)

The scope of the claims 1-6, in as far as the expression "physiologically functional derivative thereof" is concerned, is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression. Nevertheless, the search was complete for compounds of formula (I) and their salts and solvates.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01387

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2140800	A	05-12-1984	AT 390611 B 11-06-1990
			AT 129184 A 15-11-1989
			AU 573212 B2 02-06-1988
			AU 2706484 A 25-10-1984
			BE 899448 A1 18-10-1984
			BE 900835 A4 17-04-1985
			BG 61490 B2 30-09-1997
			CA 1335999 A1 20-06-1995
			CA 1336004 A1 20-06-1995
			CH 661497 A5 31-07-1987
			CH 667084 A5 15-09-1988
			CZ 9104028 A3 12-05-1993
			CY 1482 A 08-12-1989
			CZ 285602 B6 15-09-1999
			DE 3414752 A1 18-10-1984
			DE 3448338 C2 19-05-1993
			DE 3448452 C2 05-01-1994
			DK 158092 A 30-12-1992
			DK 201784 A 19-10-1984
			ES 531722 D0 01-06-1985
			ES 8505641 A1 01-10-1985
			ES 539625 D0 16-07-1986
			ES 8609209 A1 16-12-1986
			FI 841548 A ,B, 19-10-1984
			FR 2545482 A1 09-11-1984
			GB 2176476 A ,B 31-12-1986
			GR 79925 A1 31-10-1984
			HK 36889 A 12-05-1989
			HU 200160 B 28-04-1990
			IE 57237 B1 17-06-1992
			IL 71569 A 30-10-1987
			IT 1199112 B 30-12-1988
			JP 1862136 C 08-08-1994
			JP 5069817 B 01-10-1993
			JP 63264443 A 01-11-1988
			JP 1643826 C 28-02-1992
			JP 3000858 B 09-01-1991
			JP 59199659 A 12-11-1984
			JP 2001385 C 20-12-1995
			JP 6087800 A 29-03-1994
			JP 7029997 B 05-04-1995
			KE 3864 A 19-05-1989
			KR 9204186 B1 30-05-1992
			LU 85329 A1 04-06-1985
			LU 88265 A9 03-02-1994
			MX 9203226 A1 01-07-1992
			NL 8401258 A ,B, 16-11-1984
			NO 841568 A ,B, 19-10-1984
			NZ 207885 A 29-11-1988
			NZ 221999 A 29-11-1988
EP 0416951	A	13-03-1991	AT 99941 T 15-01-1994
			BE 1003053 A3 05-11-1991
			CA 2024916 A1 09-03-1991
			CH 680983 A5 31-12-1992
			CY 1817 A 20-10-1995
			DE 69005951 D1 24-02-1994
			DE 69005951 T2 26-05-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01387

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0416951 A		DK 416951 T3	14-02-1994
		EP 0416951 A1	13-03-1991
		ES 2062392 T3	16-12-1994
		FR 2651677 A1	15-03-1991
		GB 2235627 A , B	13-03-1991
		HK 18695 A	17-02-1995
		HU 9500150 A3	28-08-1995
		IE 903256 A1	13-03-1991
		IL 95590 A	18-06-1996
		IT 1241996 B	02-02-1994
		JP 3042867 B2	22-05-2000
		JP 3167120 A	19-07-1991
		LU 90392 A9	28-06-1999
		LV 5735 A4	20-06-1996
		NZ 235221 A	25-11-1992
		PH 27594 A	31-08-1993
		SG 166294 G	16-06-1995
		US 5270305 A	14-12-1993
		ZA 9007136 A	26-06-1991
		AU 640682 B2	02-09-1993
		AU 6226290 A	26-04-1991

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de Agosto de 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/066422 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ CO7C 311/29,
C07D 295/26 C07C 311/27 311/58, C07D 295/12,
A61K 31/18 A61P 11/06

(74) Agente FLORENCE, Julia, Anne, Corporate Intellectual
Property, GlaxoSmithKline, 980 Great West Road (CN925 1),
Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP02/ 01387

(81) Estados Designados (nacional): AE AG AL, AM AT AU AZ,
BA BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH CN CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM DZ, EC, EE, ES, FI, GB GD GE, GH GM HR, HU
ID, IL, IN, IS JP, KE, KG KP, KR, KZ, LC LK LR, LS LT
LU, LV MA, MD, MG MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM
PH PL PT, RO RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM TN TR,
TT TZ, UA UG US, UZ, VN YU, ZA, ZM, ZW

(22) Fecha de Registro Internacional Febrero 11 de 2002
(11 02.2002)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
0103630 0 Febrero 14 de 2001 (14 02 2001) GB
0126998.4 Noviembre 9 de 2001 (09 11 2001) GB

(84) Estados Designados (regional) Patente ARIPO (GH, GM, KE LS
MW MZ, SD, SL, SZ TZ, UG ZM ZW), patente Eurasiática
(AM AZ BY, KG, KZ, MD RU TJ TM) Patente Europea
(AT BE, CH, CY DE DK, ES FI FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF BJ CF CG CI CM
GA GN GQ GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB] Glaxo
Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford
Middlesex UB6 0NN (GB)

Publicado
— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
BIGGADIKE, Keith [GB/GB], GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB) COE, Diane, Mary [GB/GB] GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB) EDNEY, Dean, David [GB/GB],
GlaxoSmithKline Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH
(GB) HALTON, Abigail [GB/GB], GlaxoSmithKline,
Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH (GB) LOOKER,
Brian, Edgar [GB/GB], GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB)
MONTEITH, Michael, John [GB/GB]
GlaxoSmithKline, Temple Hill Dartford, Kent DA1 5Ah
(GB) MOORE, Rebecca, Jane [GB/GB]
GlaxoSmithKline, Temple Hill Dartford Kent DA1 5Ah
(GB) PATEL, Rajnikant [GB/GB] GlaxoSmithKline
Temple Hill Dartford Kent DA1 5Ah (GB)
PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou [GB/GB]
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage
Hertfordshire SG1 2NY (GB)

(54) Título DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

(57) Resumen La presente invención se refiere a novedosos compuestos de fórmula (I), a un proceso para su manufactura, a las
composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en terapia, en particular su uso en la profilaxis y el tratamiento de
enfermedades respiratorias

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/066422 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07C 311/29
C07D 295/26, C07C 311/27 311/58, C07D 295/12, A61K
31/18, A61P 11/06

(21) International Application Number PCT/EP02/01387

(22) International Filing Date 11 February 2002 (11.02.2002)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0103630.0 14 February 2001 (14.02.2001) GB
0126998.4 9 November 2001 (09.11.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US) GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB] Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) BIGGADIKE,
Keith [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COE, Di-
ane, Mary [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road Stevenage SG1 2NY (GB) EDNEY, Dean, David
[GB/GB] GlaxoSmithKline, Temple Hill Dartford, Kent
DA1 5AH (GB) HALTON, Abigail [GB/GB] Glaxo
SmithKline, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH (GB).
LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB] GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). MONTEITH, Michael, John [GB/GB] Glaxo
SmithKline, Temple Hill Dartford Kent DA1 5AH (GB).

MOORE, Rebecca, Jane [GB/GB] GlaxoSmithKline,
Temple Hill Dartford Kent DA1 5AH (GB). PATEL,
Rajul Kant [GB/GB] GlaxoSmithKline Temple Hill
Dartford Kent DA1 5AH (GB). PROCOPIOU, Panay-
otis, Alexandros [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent FLORENCE, Julia, Anne Corporate Intel-
lectual Property GlaxoSmithKline, 980 Great West Road
(CN925 1) Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~ CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Bursuan patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published.

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title PHENETHANOLAMINE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

(57) Abstract The present invention relates to novel compounds of Formula (I), to a process for their manufacture to pharmaceu-
tical compositions containing them and to their use in therapy in particular their use in the prophylaxis and treatment of respiratory
diseases.

WO 02/066422 A1

23
20

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PG4396	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP02/01387	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/02/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14/02/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C311/29		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED et al		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas	
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 02/09/2002	Fecha de terminación de este reporte 08 01 2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Howarth, C Teléfono No +49 89 2399 8207

24
21

I Bases del reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, páginas.

1-75 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-15 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas.

1/3-3/3 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma , el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

25
22

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6 Observaciones adicionales, si son necesarias

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos 1-6, 7

porque

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos 7 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especifique*)
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 1-6

2 Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones 1-15
	No	Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)	Sí	Reivindicaciones	1-15
	No	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones	1-6,8-15
	No	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
 ver hoja separada

27
24

Re III

Con respecto a las reivindicaciones 1-6, se debe observar que este reporte esta limitado a la materia-objeto que se ha buscado

No se ha llevado a cabo examen de la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de la reivindicación 7 puesto que se refiere a un método de tratamiento para el cual no es necesario llevar a cabo un examen según el Artículo 34(4)(a)(i) y la Regla 67 1(iv) del PCT

Re V

1 Documentos Citados

D1 = GB-A-2 140 800

D2 = EP-A-0 416 951

2 Novedad

La materia-objeto de la solicitud difiere de la de D1 y D2 debido al grupo R¹

La novedad es por consiguiente reconocida

3 Nivel Inventivo

El arte anterior más cercano esta dado por D1 el cual revela broncodilatadores agonistas de β_2 estructuralmente similares

El problema fundamental de la invención es el de proveer broncodilatadores agonistas de β_2 adicionalmente con una duración de acción prolongada

En vista de los datos de prueba y las declaraciones de la pagina 1, línea 15 y pagina 7, línea 38, este problema parecería haber sido resuelto

No había indicaciones en el estado del arte de que la sustitución específica $XSO_2NR^6R^7$ podría resultar en este sorprendente efecto y así el nivel inventivo puede ser reconocido

Los nuevos intermediarios de la reivindicación 15 también contienen esta nueva característica y son entonces también considerados inventivos

PATENT COOPERATION TREATY

29
26

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To Florence, Julia Anne GLAXOSMITHKLINE Corporate Intellectual Property CN925 1 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		PCT NOTIFICATION OF TRANSMISSION OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1) Date of mailing (day/month/year) 08 01 2003		GlaxoSmithKline Corporate IP 14 JAN 2003 Received Staverne
Applicant's or agent's file reference PG4396		IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No PCT/EP02/01387	International filing date (day/month/year) 11/02/2002	Priority date (day/month/year) 14/02/2001		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al				

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Authorized officer Vollmann, V Tel +49 89 2399-7276	
---	---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PG4396	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/01387	International filing date (day/month/year) 11/02/2002	Priority date (day/month/year) 14/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C311/29		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al		

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36

2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)

These annexes consist of a total of sheets

3. This report contains indications relating to the following items.

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02/09/2002	Date of completion of this report 08.01.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Authorized officer Howarth, C  Telephone No. +49 89 2399 8207

31
20

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP02/01387

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*)

Description, pages

1-75 as originally filed

Claims, No

1-15 as originally filed

Drawings, sheets

1/3-3/3 as originally filed

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
☐ the claims, Nos

32
29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP02/01387**

☐ the drawings, sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations, if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 1-6, 7

because

☒ the said international application, or the said claims Nos 7 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-6

- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N) Yes Claims 1-15

33
38

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP02/01387**

	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-15
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-6,8-15
	No	Claims	

**2 Citations and explanations
see separate sheet**

34
31

Re III

With respect to claims 1-6, it is to be noted that this report is limited to that subject-matter which was searched

No Examination has been carried out on the industrial applicability of the subject-matter of claim 7 since it concerns a method of treatment for which no examination need be carried out according to Art 34(4)(a)(i) and Rule 67 1(iv) PCT

Re V

1 Cited Documents

D1 = GB-A-2 140 800

D2 = EP-A-0 416 951

2 Novelty

The subject-matter of the application differs from that of D1 and D2 due to the group R¹

Novelty is therefore acknowledged

3 Inventive Step

The closest prior art is given by D1 which discloses structurally similar β_2 -agonist bronchodilators

The problem underlying the invention is one of providing further β_2 -agonist bronchodilators with a longer duration of action

In view of the test data and the statements on p 1, line 15 and p 7, line 38, this problem would appear to have been solved

There was no indication in the prior art that the specific XSO₂NR⁶R⁷ substitution would

38
32

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No PCT/EP02/01387

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

result in this surprising effect and so an inventive step can be acknowledged

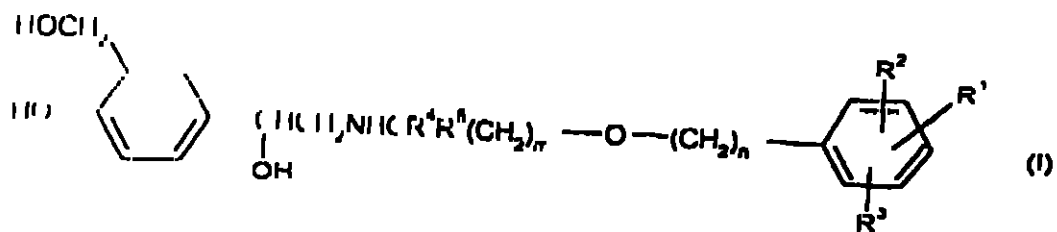
The novel intermediates of claim 15 also contain this new feature and are therefore also considered inventive

36
33

**DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos^s novedosos de la fórmula (I),



a un proceso para su manufactura, a composiciones
10 farmaceuticas que los contienen, y a su uso en la
terapia, en particular su uso en la profilaxis y el
tratamiento de enfermedades respiratorias

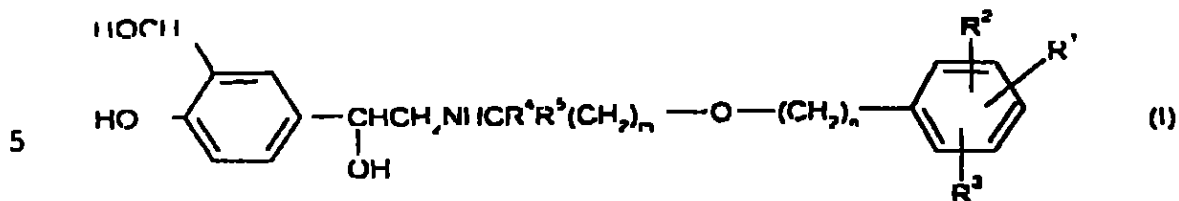
DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La presente invención se refiere a derivados de fenetanolamina, procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en la medicina, particularmente en la profilaxis y tratamiento de enfermedades respiratorias

Ciertos compuestos de fenetanolamina se conocen en el arte que tienen una acción estimulante selectiva en los β 2-adrenoreceptores y por lo tanto tienen utilidad en el tratamiento del asma bronquial y desórdenes relacionados. De esta manera, la GB 2 140 800 describe compuestos de fenetanolamina que incluye el 1-hidroxí-2-naftalencarboxilato de 4-hidroxí- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxí)hexí]amino]metil]-1,3-bencendimetanol (xinafoato de salmeterol) que se usa ahora clínicamente en el tratamiento de tales condiciones médicas

No obstante que el salmeterol y otros agonistas del β 2-adrenoreceptor comercialmente disponibles son broncodilatadores efectivos, la duración máxima de acción es de 12 horas, por lo tanto se requiere a menudo una dosificación de dos veces al día. Existe, por lo tanto, una necesidad clínica para compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva al β 2-adrenoreceptor y que tengan un perfil de acción ventajoso

De conformidad con la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde

m es un entero desde 2 hasta 8,

10 n es un entero desde 3 hasta 11, preferiblemente desde 3 hasta 7,

con la condición de que m + n es de 5 hasta 19, preferiblemente de 5 hasta 12,

R¹ es -XSO₂NR⁶R⁷

15 en donde X es -(CH₂)p- o alquenileno C₂₋₆,

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(O)NR⁸R⁹, fenilo, y fenil(alquiloC₁₋₄)-,

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al cual están enlazados,

20 forman un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 ó 7 miembros,

y R⁶ y R⁷ son cada uno opcionalmente substituidos por uno o dos grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ substituido con

hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, o un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros,

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y fenil(alquilo C_{1-}

5 4), y

p es un entero desde 0 hasta 6, preferiblemente desde 0 hasta 4,

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, fenilo, y haloalquilo C_{1-6} ,

10 y

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} , con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^4 y R^5 no es más de 4

En los compuestos de la fórmula (I), el grupo R^1 se enlaza preferiblemente a la posición meta en relación al enlace $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$

R^1 preferiblemente representa $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , más preferiblemente R^1 es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$

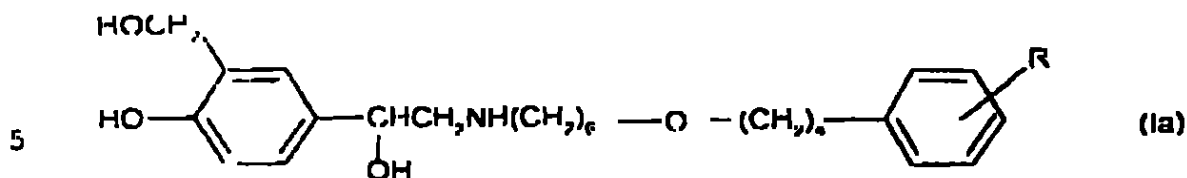
20 R^4 y R^5 preferiblemente se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo, más preferiblemente R^4 y R^5 ambos son hidrógeno

m es apropiadamente 4, 5, ó 6, y n es apropiadamente 3, 4, 5 ó 6 preferiblemente, m es 5 ó 6 y n es 3 ó 4, de tal manera que m + n es 8, 9 ó 10, preferiblemente 9

25

40
32

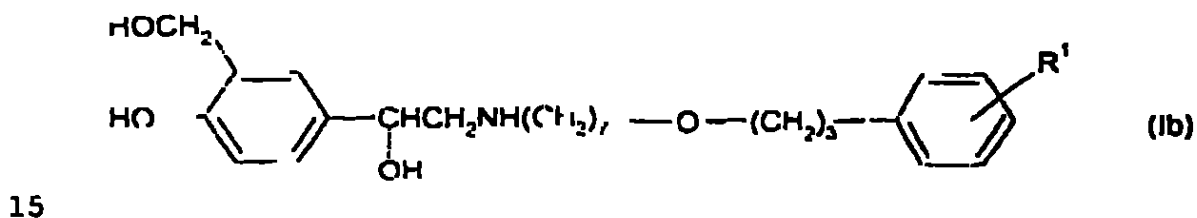
De conformidad con un aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia)



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde

R^1 es como se definió por la fórmula (I)

10 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ib)



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde

R^1 es como se definió arriba por la fórmula (I)

20 En los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib), el grupo R^1 se enlaza preferiblemente a la posición meta en relación al enlace $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, u $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, respectivamente

En los compuestos de las fórmula (Ia) y (Ib), R^1 es preferiblemente $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, en donde R^6 y R^7 se seleccionan

41
33

independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, mas preferiblemente R¹ es -SO₂NH₂

Se entenderá que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos
5 descritos más arriba

Los compuestos preferidos de la invencion incluyen

- 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
- 10 4-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
- 2-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
- 15 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(Hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)-N-metilbencensulfonamida,
- 2-(Hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-([6-4-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)-fenil]butoxi)hexil)amino]etil)fenol,
- 20 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)-N,N-dimetilbencensulfonamida,

42
39

3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi}butil)-N-isopropilbencensulfonamida,

5 N-(etil-butil)-3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi}butil)bencensulfonamida,

2-(Hidroxiometil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-butoxi}hexil)amino]etil}fenol,

10 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)-hexil]oxi}butil)fenil]metansulfonamida,

3 (5-{[5-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)pentil]oxi}pentil)il)bencensulfonamida,

3-(3-{[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]heptil]oxi}propil)bencensulfonamida,

20 3-{6-[4-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]butoxi}hexil)bencensulfonamida,

4-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi}butil)fenil]butan-1-sulfonamida,

- 3-(5-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)pentil)bencensulfonamida,
- 3-(6-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)hexil)bencensulfonamida,
- 3-(3-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)propil)bencensulfonamida,
- 3-(4-([5-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)pentil]oxi)butil)bencensulfonamida,
- 1-[2-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]metansulfonamida,
- 1-[4-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]metansulfonamida,
- N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
- N-Bencil-3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,

- 4-((1R)-2-((6-(4-(3-
 (((Ftilamino)carbonyl)amino)sulfonyl)fenil]butoxi)-
 hexil)amino)-1-hidroxi-etil)-1-hidroxi-2-
 (hidroximetil)benceno,
- 5 3-(4-((6-((2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)
 bencensulfonamida,
- 3-(4-((6-((2S)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)
- 10 bencensulfonamida,
- N-(4-(((3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
 (hidroximetil)fenil]etil)-
 amino)hexil]oxi)butil)fenil]sulfonyl)amino)fenil]
 acetamida
- 15 N-Ciclobutil-3-(4-((6-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-
 3-
 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)
 bencensulfonamida,
- N-Ciclohexil-3-(4-((6-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-
 20 3-
 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)
 bencensulfonamida,
- 3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
 (hidroximetil)fenil]etil)-

45
42

amino)hexil)oxi)butil)-N-(2-morfolin-4-iletıl)
bencensulfonamıda,

N-[2-(2-Hidroxi etoksi)etil]-3-(4-{[6-((2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

5 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)
butil)bencensulfonamıda,

N-(4-Fluorofenil)-3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil)
bencensulfonamıda,

10 N-[4-(Aminosulfonil)]fenil]-3-(4-{[6-((2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil)
bencensulfonamıda,

2-(Hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-([6-4-3-
15 (piperazin-1-

ilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino)etil)fenol,

3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)butil)-N-(1-
metil-1-feniletıl)bencensulfonamıda,

20 5-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
hidroximetil)fenil]-etil)amino)hexil)oxi)butil)-2-
metoxibencensulfonamıda,

3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-

25 amino)hexil)oxi)butil)-5-pentilbencensulfonamıda,

(E)-2-[3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)fenil]-N-metiletensulfonamida,

2-[3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]etansulfonamida,

5-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida,

10 3-Fluoro-5-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,

5-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)-3-

15 trifluorometilbencensulfonamida,

acetato de 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)-5-metilbencensulfonamida,

N-([3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]sulfonil)glicina,

N²([3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]sulfonil)glicinamida

47
44

y sales, solvatos, o derivados fisiológicamente
funcionales de los mismos

Los compuestos particularmente preferidos de la
invención incluyen

- 5 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-
amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
 3-(4-([6-((2S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-
10 amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
 3-(4-([6-((2R/S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-
amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,
 3-(3-([7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
15 (hidroximetil)fenil]etil)-
amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida,
 3-(3-([7-((2S)-2-hidroxi-oxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-
amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida,
20 3-(3-([7-((2R/S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-
amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida,
y sales, solvatos, y derivados fisiológicamente
funcionales del mismo

48
45

De estos compuestos, la 3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4 hidroxi-3-(hidroximetil)-
fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida y la
3-(3-([7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
5 hidroxi)metil]fenil]etil)-
amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida son los
especialmente preferidos

En la definición de R1 en donde 'R6 y R7 junto con
el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, forman un
10 anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros', el
término "anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 ó 7
miembros" significa un anillo saturado o no saturado de
5, 6 o 7 miembros, que incluye el átomo de nitrógeno
sulfonamida y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos
15 seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre, y
oxígeno. Los ejemplos apropiados de tal anillo incluyen
piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo

En la definición de R1, específicamente los
substituyentes opcionales en R6 y R7, el término "anillo
20 heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros" significa un anillo
completamente o parcialmente saturado o no saturado de 5,
6 ó 7 miembros, que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos
seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre, y
oxígeno. Los ejemplos apropiados de tal anillo incluyen
25 pirrolilo, furilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo,

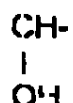
49
46
:
:
:

piridazinilo, imidazolilo, tetrazolilo,
tetrahidrofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo,
piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo

En la definición de X, el término "alquenileno"
5 incluye ambas estructuras cis y trans Los ejemplos
apropiados de grupos alquenileno incluyen -CH=CH-

Los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib)
incluyen un centro asimétrico, principalmente el átomo de
carbono del grupo

10



La presente invención incluye ambos enantiómeros (S) y
(R) ya sea en forma substancialmente pura o mezclada en
cualesquiera proporciones

15

Similarmente, en donde R⁴ y R⁵ son grupos diferentes,
el átomo de carbono al cual están enlazados es un centro
asimétrico de la presente invención, e incluye tanto
enantiómeros (S) como (R) en este centro ya sea en forma
sustancialmente pura o mezclado en cualesquiera

20

proporciones

Así, los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib)
incluyen todos los enantiómeros y diaestereómeros así
como mezclas de los mismos en cualesquiera proporciones

25

Las sales y solvatos de los compuestos de las
fórmulas (I), (Ia) y (Ib) que son apropiados para usarse

50
481

en la medicina, son aquellos en donde el contraión o solvente asociado es farmacéuticamente aceptable Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o solventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para usarse como intermediarios en la preparación de otros compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales

10 Por el término "derivado fisiológicamente funcional" significa un derivado químico de un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) que tienen la misma función fisiológica como el compuesto padre de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), por ejemplo, siendo convertible en el cuerpo de éste

De conformidad con la presente invención, los ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales incluyen ésteres

Las sales apropiadas de conformidad con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos o bases orgánicos e inorgánicos Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, 20 acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico,

ST
48

sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maléico,
 málico, glutámico, aspártico, oxaloacético,
 metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por
 ejemplo p-toluensulfónico, bencensulfónico,
 5 naftalensulfónico o naftalendisulfónico), salicílico,
 glutarico, glucónico, tricarbalílico, cinámico, cinámico
 substituido (por ejemplo, cinámico substituido con
 fenilo, metilo, metoxi o halo, incluyendo ácido 4-metilo
 y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftóico,
 10 hidroxinaftóico (por ejemplo 1- ó 3-hidroxi-2-naftóico),
 naftalenacrílico (por ejemplo naftalen-2-acrílico),
 benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ó 4-hidroxibenzoico, 4-
 clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenacrílico (por
 ejemplo 1,4-bencendiacrílico) e isetiónico Las sales
 15 base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de
 amonio, sales de metal alcalino tales como aquellas de
 sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como
 aquellas de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas
 tales como diciclohexil amina y N-metil-D-glucamina
 20 Ventajosamente, los compuestos preferidos de la
 invención, tales como 3-(4-{{6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-
 hidroxi-3-(hidroximetil)-
 fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencensulfonamida y 3-
 (3-{{7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
 25 hidroximetil]fenil]etil)-

amino)heptil]oxi]propil)bencensulfonamida, se proporcionan en la forma de una sal cristalina, por ejemplo seleccionada de aquellos ejemplificados en la seccion experimental de abajo Tales sales cristalinas tienen propiedades físicas favorables tales como baja higroscopicidad y/o estabilidad mejorada Las sales particularmente preferidas incluyen las sales de cinamato, 4-metoxycinamato, 4-metilcinamato, naftalenpropenoato y 4-fenilcinamato

10 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) pueden tener un grupo hidroxilo convertido a un alquilo C1-6, arilo, alil-alquilo C1-6, o aminoácido éster

Como se menciona arriba, los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) son agonistas selectivos del β 2-adrenoreceptor como se demuestra usando un gen funcional o reportero lector de líneas de células transfectadas con beta-adrenoreceptores humanos como se describe abajo Los compuestos de conformidad con la presente invención también tienen el potencial de combinar una larga duración del efecto con un inicio rapido de la acción Adicionalmente, ciertos compuestos muestran un índice terapéutico mejorado en modelos de animal con relación a los broncodilatadores agonistas de β 2 de larga duración existentes Como tales, los

50

compuestos de la invención puede ser apropiados para una administración una vez al día

Los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales, tienen uso en la profilaxis y el tratamiento de condiciones clínicas para las cuales se indica un agonista del $\beta 2$ -adrenoreceptor. Tales condiciones incluyen enfermedades asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y respiratoria, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis temporal y alérgica).

Otras condiciones que pueden tratarse incluyen parto prematuro, depresión, falla congestiva del corazón, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriáticas, y proliferativas de la piel), condiciones en donde se desea reducir la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) y enfermedad debilitadora del músculo.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para lo cual se indica un agonista selectivo del $\beta 2$ -

adrenoreceptor, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la formula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En particular, la presente invención proporciona tal método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección del tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona tal método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica, seleccionada de parto prematuro, depresión, falla congestiva del corazón, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriáticas y proliferativas de la piel), condiciones en donde se desea reducir la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad debilitadora del músculo.

En la alternativa, también se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo para usarse en la terapia médica, particularmente, para usarse en la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un

58
52

mamífero, tal como un humano, para la cual se indica un agonista selectivo del $\beta 2$ -adrenoreceptor. En particular, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), infección del tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica, seleccionada de parto prematuro, depresión, falla congestiva del corazón, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriáticas y proliferativas de la piel), condiciones en donde se desea reducir la acidez péptica (por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad debilitadora del músculo.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la manufactura de

un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una
condición clínica para la cual se indica un agonista
selectivo del β 2-adrenoreceptor, por ejemplo una
enfermedad asociada con la obstrucción reversible de las
5 vías respiratorias, tales como asma, enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (COPD), infección del tracto
respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio
superior. En un aspecto adicional, se proporciona un
compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal
10 farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado
fisiológicamente funcional del mismo en la manufactura de
un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una
condición clínica seleccionada de parto prematuro,
depresión, falla congestiva del corazón, enfermedades de
15 la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias,
alérgicas, psoriáticas y proliferativas de la piel),
condiciones en donde se desea reducir la acidez péptica
(por ejemplo ulceración péptica y gástrica) o enfermedad
debilitadora del músculo.

20 La cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia)
o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
derivado fisiológicamente funcional del mismo que se
requiere para realizar un efecto terapéutico, variará,
por supuesto, con el compuesto particular, la ruta de
25 administración, el sujeto bajo tratamiento, y el desorden

SA
54

particular o enfermedad a tratarse Los compuestos de la
invención pueden administrarse por inhalación a una dosis
desde 0 0005 mg hasta 10 mg, preferiblemente 0 005 mg
hasta 0 5 mg El rango de dosis para humanos adultos es
5 generalmente desde 0 0005 mg hasta 100 mg por día y
preferiblemente 0 01 mg hasta 1 mg por día

Aunque es posible para el compuesto de las fórmulas
(I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable,
solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo
10 administrarse solo, es preferible presentarse como una
formulación farmacéutica

En consecuencia, la presente invención proporciona
además una formulación farmacéutica que comprende un
compuesto de la formula (I), (Ia), o (Ib) o una sal
15 farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado
fisiológicamente funcional del mismo, y un portador o
excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente
uno o más de otros ingredientes terapéuticos

De aquí en adelante, el término "ingrediente activo"
20 significa un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), o
una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado
fisiológicamente funcional del mismo

Las formulaciones incluyen aquellas apropiadas para
administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea,
25 intradermal, intramuscular, intravenosa e

intraarticular), inhalación (incluyendo polvos en
partículas finas o vapores que pueden generarse por medio
de varios tipos de aerosoles presurizados para introducir
la droga, nebulizadores o insufladores), rectal y tópica
5 (incluyendo dermal, bucal, sublingual e intraocular), no
obstante que la ruta más apropiada depende de, por
ejemplo, la condición y el desorden del receptor. Las
formulaciones pueden presentarse convenientemente en
forma de dosis unitaria y pueden prepararse por
10 cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la
farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de unir el
ingrediente activo en asociación con el portador que
constituye uno o más ingredientes accesorios. En general,
las formulaciones se preparan uniéndose uniformemente e
15 íntimamente en asociación el ingrediente activo con
portadores líquidos o portadores sólidos finamente
divididos o ambos, y después, si es necesario, formar el
producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención
20 apropiadas para la administración oral, pueden
presentarse como unidades discretas tales como cápsulas,
saquitos o tabletas, cada una conteniendo una cantidad
predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o
granulos como una solución o una suspensión en un
25 líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una

emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida
agua en aceite El ingrediente activo puede también
presentarse como bolos, electuario o pasta

Una tableta puede elaborarse comprimiendo o
5 moldeando, opcionalmente con uno o más ingredientes
accesorios Las tabletas comprimidas pueden prepararse
comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente
activo en una forma libre de flujo tal como polvo o
gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante,
10 lubricante, diluyente inerte, lubricador, agente
dispersante o tensoactivo Las tabletas moldeadas pueden
elaborarse moldeando en una máquina apropiada una mezcla
del compuesto en polvo humedecido con un diluyente
líquido inerte Las tabletas pueden opcionalmente
15 recubrirse o marcarse y pueden formularse para
proporcionar una liberación lenta o controlada del
ingrediente activo en estas

Las formulaciones para administración parenteral
incluyen soluciones de inyección acuosas y no acuosas
20 estériles, que pueden contener anti-oxidantes, soluciones
amortiguadoras, bacterioestatos y solutos que convierten
la formulación isotónica con la sangre del receptor
pretendido, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles
que pueden contener agentes de suspensión y agentes
25 espesantes Las formulaciones pueden presentarse en

60
51

recipientes de dosis unitaria y de dosis multiples, por ejemplo ampolletas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelado (liofilizado) que requiere unicamente la adición del

5 portador liquido estéril, por ejemplo solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de usarse Las soluciones de inyección extemporánea y suspensiones pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito

10 Las composiciones en polvo seco para entrega tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en capsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o burbujas de, por ejemplo, hojas de papel aluminio laminado, para usarse en un inhalador o insuflador Las

15 formulaciones contienen generalmente una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo apropiada (substancia portadora) tal como lactosa o almidón Se prefiere el uso de la lactosa Cada una de las cápsulas o cartuchos puede contener

20 generalmente entre 20µg-10mg del compuesto de la fórmula (I), opcionalmente en combinacion con otro ingrediente terapéuticamente activo Alternativamente, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes El empacado de la formulación puede ser apropiado para una

25 entrega en dosis unitaria o dosis múltiple En el caso de

entrega en dosis múltiple, la formulación puede medirse previamente (por ejemplo como en Diskus, ver GB 2242134 o Dishaker, ver GB 2178965, 2129691 y 2169265) o medirse en uso (por ejemplo, como en Tubuhaler, ver EP 69715) Un

5 ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es el de Rotahaler (ver GB 2064336) El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una cinta extendida formada de una lámina base que tiene una pluralidad de espacios rebajados a lo largo de su longitud y una tapa lámina

10 herméticamente pero sellada de manera que se puede quitar para definir una pluralidad de recipientes, cada uno conteniendo en el una formulación que se puede inhalar, que contiene un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente en combinación con lactosa

15 Preferiblemente, la cinta es suficientemente flexible para enrollarse en un rodillo La tapa lámina y la lámina base tendrán preferiblemente porciones finales que no se sellan una a la otra y al menos una de tales porciones finales se construyen para enlazarse a los medios de

20 ventilación También, preferiblemente, el sello hermético entre las láminas base y tapa se extiende sobre su longitud completa La tapa lamina puede preferiblemente quitarse de la lámina base en una dirección longitudinal de un primer extremo de la lamina base

62
59

Las composiciones en rociado para entrega tópica al pulmón por inhalación, pueden, por ejemplo, formularse como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles entregados de paquetes presurizados, tales como inhaladores de dosis medida, con el uso de un propelente líquido apropiado. Las composiciones en aerosol apropiadas para la inhalación pueden ser ya sea una suspensión o una solución y contienen, generalmente, el compuesto de la fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo y un propelente apropiado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. El dióxido de carbono u otro gas apropiado también puede usarse como propelente. La composición en aerosol puede estar libre de excipiente o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en el arte, tal como agentes tensoactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y co-solventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente estarán contenidas en una lata (por ejemplo una lata de aluminio) cerrada con una

B3
B:

valvula (por ejemplo una valvula de medición) y acoplada dentro de un accionador provisto con una pieza para la boca

Los medicamentos para la administración por inhalación tienen, de manera deseable, un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial usualmente es de 1-10 μm , preferiblemente 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño de alrededor de 20 μm generalmente son muy grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para alcanzar estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo como se producen pueden ser de tamaño reducido por medios convencionales, por ejemplo, micronización. La fracción deseable puede separarse por clasificación aérea o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas. Cuando un excipiente tal como lactosa se emplea, generalmente el tamaño de partícula del excipiente deberá ser mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, éste típicamente estará presente como lactosa molida, en donde no más del 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm , y no menos del 15% tendrán un MMD de menos de 15 μm .

64
61

Los rociados intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes de espesado, sales o ácidos amortiguadores o alcalinos para ajustar el pH, agentes
5 que ajustan la isotonicidad o anti-oxidantes

Las soluciones para la inhalación por nebulización, pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcalis, sales amortiguadoras, agentes que ajustan la isotonicidad o
10 antimicrobianos. Estos pueden esterilizarse por filtración o calentarse en un autoclave, o presentarse como un producto no estéril

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los portadores
15 usuales tales como manteca de cacao o polietilén glicol

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingualmente, incluyen trocitos que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto, y
20 pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa en acacia

Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis efectiva, como se indica anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del
25 ingrediente activo

68
62

Se entenderá que además de los ingredientes particularmente mencionados arriba, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el arte que, con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos apropiados para la administración oral, pueden incluir agentes aboruj mltc.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de conformidad con la invención, pueden usarse en combinación con, o incluir uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados de agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente antagonistas del receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas del β_2 -adrenoreceptor, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivirales) o antihistaminas. La invención proporciona, de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, seleccionados de un agente anti-inflamatorio (por ejemplo un corticosteroide o un NSAID), un agente anticolinérgico, otro agonista del β_2 -adrenoreceptor, un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un

66
63

antiviral), o una antihistamina Se prefieren las combinaciones que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con
5 un corticosteroide, y/o anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4 Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos

Sera claro para una persona con habilidad en el arte que, donde es apropiado, los otros ingredientes
10 terapéuticos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, sales de metal alcalino o de amina, o como sales de adición acidas), o profarmacos, o como ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, nitratos), para optimizar la actividad y/o
15 estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico Será claro también que, donde es apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura

Los agentes anti-inflamatorios apropiados incluyen
20 corticosteroides y NSAID Los corticosteroides apropiados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención, son aquellos corticosteroides orales y para inhalar, y sus profármacos que tienen actividad anti-inflamatoria Los ejemplos incluyen metil prednisolona,
25 prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona,

67
64

éster S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico, éster S-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazol-3,5-il) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -
5 hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido
10 de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541, y ST-126 Los corticosteroides incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-
15 17 β -carbotiólico y éster S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico, más preferiblemente el éster S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -
20 metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico

Los NSAID apropiados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o mezcla de inhibidores de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno,

68
65

inhibidores de la síntesis de leucotrieno, inhibidores de
iNOS, inhibidores de elastasa y triptasa, antagonistas de
la beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del
receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de
5 adenosina 2a), antagonistas de citosina (por ejemplo,
antagonistas de quimocina) o inhibidores de la síntesis
de citosina Otros agonistas del β 2-adrenoreceptor
apropiados incluyen salmeterol (por ejemplo, como el
xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como el sulfato o la
10 base libre), formoterol (por ejemplo como el fumarato),
fenoterol o terbutalina y sales de los mismos

De particular interés es el uso de los compuestos de
la fórmula (I) en combinación con un inhibidor
fosfodiésterasa 4 (PDE4) o una mezcla de inhibidor
15 PDE3/PDE4 El inhibidor de PDE4 específico útil en este
aspecto de la invención, puede ser cualquier compuesto
que se conoce para inhibir la enzima PDE4 o que se ha
descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que
son solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que
20 inhiben otros miembros de la familia PDE así como el
PDE4 Generalmente, se prefiere usar un inhibidor de PDE4
que tienen una relación IC50 de alrededor de 0.1 o mayor
como se aprecia para el IC50 de la forma PDE4 catalítica
que enlaza el rolipram con una alta afinidad dividida
25 entre el IC50 de la forma que enlaza el rolipram con una

69
66

baja afinidad Para los propósitos de esta descripción, el sitio catalítico cAMP que enlaza el rolipram R y S con una baja afinidad, se denomina el sitio de enlace de "baja afinidad" (LDPE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que enlaza el rolipram con una alta afinidad se denomina el sitio de enlace de "alta afinidad" (HPDE 4) Este termino "HPDE4" no deberá confundirse con el termino "hPDE4" que se usa para denotar la PDE4 humana

Los experimentos iniciales pueden conducir a establecer y validar un ensayo de enlace [³H]-rolipram Los detalles de este trabajo se dan en los Ensayos de Enlace descritos en detalle a continuación

Ensayos de Enlace de Fosfodiesterasa y Rolipram

Método de Ensayo A1

Se determinan PDE4 y hrPDE monocito humano aislado (PDE4 recombinante humano) para existir primariamente en la forma de baja afinidad Por lo tanto, la actividad de los compuestos de prueba contra la forma de baja afinidad de la PDE4 puede evaluarse usando ensayos estándar para la actividad catalítica de PDE4 empleando 1 μ M de [³H]cAMP como un sustrato (Torphy y colaboradores, J of Biol Chem , Vol 267, No 3, páginas 1798-1804, 1992) Se usaron sobrenadantes de alta velocidad de cerebro de rata como una fuente de proteína y se prepararon ambos enantiómeros de [³H]-rolipram para una actividad

70
67

específica de 25.6 Ci/mmol. Las condiciones estándar de ensayo se modificaron del procedimiento publicado para ser idénticas a las condiciones de ensayo PDE, excepto por el último del cAMP. 50 mM Tris HCl (pH 7.5), 5 mM MgCl₂, 50 µM 5'-AMP y 1 nM de [3H]-rolipram (Torphy y colaboradores, J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3, páginas 1798-1804, 1992). El ensayo se corrió durante 1 hora a 30 °C. La reacción se terminó y el ligando enlazado se separó del ligando libre usando un cosechador de células Brandel. Se evaluó la competencia por el sitio de enlace de alta afinidad bajo condiciones que fueron idénticas a aquellas usadas para medir la actividad PDE de baja afinidad, excepto que el [3H]-cAMP no estuvo presente.

15 Método de Ensayo 1B

Medición de la Actividad de Fosfodiesterasa

Se evaluó la actividad PDE usando un ensayo de enzima [3H]cAMP SPA o [3H]cGMP como se describe por el proveedor (Amersham Life Sciences). Las reacciones se realizaron en placas de 96 pozos a temperatura ambiente, en 0.1 ml de una solución amortiguadora de reacción que contenía (concentración final) 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, [3H]cAMP o [3H]cGMP (aproximadamente 2000 dpm/pmol), enzima y varias concentraciones de los inhibidores. El ensayo se permitió

que procediera durante 1 hora y se terminó agregando 50 μ l de perlas de silicato de itrio SPA en presencia de sulfato de zinc. Las placas se agitaron y se permitieron que reposaran a temperatura ambiente durante 20 minutos.

5 Se evaluó la formación de producto radioetiquetado por espectrometría de escintilación.

Ensayo de enlace [3H]R-rolipram

El ensayo de enlace [3H]R-rolipram se ejecutó por la modificación del método de Schneider y colaboradores, ver
10 Nicholson, y colaboradores, Trends Pharmacol Sci, Vol Páginas 19-27 (1991) y McHale y colaboradores, Mol Pharmacol, Vol 39, 109-113 (1991). Los enlaces de R-rolipram al sitio catalítico de PDE4, ver Torphy y colaboradores, Mol Pharmacol, Vol 39, páginas 376-384
15 (1991). En consecuencia, la competencia por el enlace [3H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de la potencia de inhibición PDE4 de competidores no etiquetados. El ensayo se realizó a 30°C durante 1 hora en 0.5 μ l de solución amortiguadora que contiene
20 (concentraciones finales) 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 0.05% de albumina de suero bovino, 2 nM [3H]R-rolipram (5.7×10^4 dpm/pmol) y varias concentraciones de inhibidores no radioetiquetados. La reacción se detuvo por la adición de 2.5 ml de solución amortiguadora de
25 reacción enfriada en hielo (sin [3H]-R-rolipram) y

filtración rápida al vacío (Brandel Cell Harvester) a través de filtros Whatman GF/B que se han mojado en polietilenglicol al 0.3%. Los filtros se lavaron con 7.5 ml adicionales de solución amortiguadora fría, se
5 secaron, y se contaron por medio de espectrometría de escintilación líquida. Los inhibidores PDE4 preferidos de uso en esta invención serán aquellos compuestos que tienen una relación terapéutica saludable, esto es, compuestos que inhiben preferiblemente la actividad
10 catalítica cAMP en donde la enzima está en la forma que enlaza el rolipram con una baja afinidad, por lo cual se reducen los efectos laterales que aparentemente se enlazan para inhibir la forma que el rolipram se enlaza con una alta afinidad. Otra manera para establecer esto
15 es que los compuestos preferidos tengan una relación IC_{50} de alrededor de 0.1 o mayor con respecto al IC_{50} de la forma catalítica PDE4 que enlaza el rolipram con una alta afinidad, dividido entre el IC_{50} para la forma que enlaza
• el rolipram con una baja afinidad.

20 Un refinamiento adicional de este estándar es que de uno en donde el inhibidor PDE4 tiene una relación IC_{50} de alrededor de 0.1 o mayor, la relación es la relación del valor IC_{50} para completarse con el enlace de 1nM de [3H]R-rolipram para formar un PDE4 que enlaza el rolipram
25 con una alta afinidad sobre el valor IC_{50} para inhibir la

73
20

actividad catalítica del PDE4 de una forma que enlaza el rolipram con una baja afinidad usando 1 μ M de [3H]-cAMP como el sustrato

Los ejemplos de inhibidores PDE4 útiles son

- 5 (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona,
(R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona,
3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-N2-ciano-S-metil-isotioureido)bencil)-2-pirrolidona,
10 ácido cis [4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico],
cis-[4-ciano-4-(3-cianopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol],
15 acetato de (R)-(+)-etilo [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], y
acetato de (S)-(-)-etilo [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]

- Los más preferidos son aquellos inhibidores PDE4 que
20 tienen una relación IC₅₀ de más de 0.5, y particularmente aquellos compuestos que tienen una relación de más de 1.0. Los compuestos preferidos son ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico,
2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-
- 25

74
71

ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol],
estos son ejemplos de compuestos que se enlazan
preferencialmente al sitio de enlace de baja afinidad y
que tienen una relación IC₅₀ de 0.1 ó mayor

5 Otros compuestos de interés incluyen

Los compuestos mencionados en la Patente U S
5,552,438 publicada el 03 de Septiembre de 1996, esta
patente y los compuestos descritos ahí, se incorporan en
la presente completamente para referencia El compuesto
10 de particular interés, que se describe en la patente U S
5,552,438, es el ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi)-
4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico (también conocido
como cilomalasto), y sus sales, ésteres, profarmacos o
formas físicas

15 AWD-12-281 de Astra Medica (Hofgen, N, y
colaboradores, 15th EFMC Int Symp Med Chem (septiembre 6-
10, Edimburgo) 1998, Resumen página 98, referencia CAS
No 247584020-9), un derivado de 9-benciladenina nominado
NCS-613 (INSERM), D-4418 de Chiroscience y Schering-
20 Plough, un inhibidor PDE4 de benzodiazepina identificado
como C1-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer, un
derivado de benzodioxola descrito por Kyowa Hakko en la
WO 99/16766, K-34 de Kyowa Hakko, V-11294A de Napp
(Landells, L J y colaboradores, Eur Resp J [Annu Cong
25 Eur Resp Soc (Septiembre 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12

75
72

(Suplemento 28) Resumen página P2393), roflumilasto (referencia CAS No 162401-32-3) y una ftalazinona (W099/47505, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia) de Byk-Gulden, Pumafentrina, 5 (-)-p[(4 α R*,10bS*)9-etoxi-1,2,3,4,4a-10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-yl]-N,N-diisopropilbenzamida, que es una mezcla de inhibidor PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana, arofilina bajo desarrollo por Almirall-10 Prodesfarma, VM554/UM565 de Vemalis, o T-440 (Tanabe Seiyaku, Fujii, K y colaboradores, J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1) 162), y T2585

Otros posibles inhibidores de PDE-4 y mezcla PDE3/PDE4 incluyen aquellos listados en la W001/13953, la 15 descripción de la cual se ha incorporado en la presente para referencia

Los agentes anticolinérgicos apropiados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son 20 antagonistas de los receptores M1 y M2

Los compuestos ejemplares incluyen alcaloides de las plantas de belladona como se ilustran por los similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina, estos compuestos se administran normalmente como una sal, 25 siendo aminas terciarias Estos fármacos, particularmente

76
73

las formas de sal, están fácilmente disponibles de un numero de fuentes comerciales o pueden elaborarse o prepararse por medio de los datos de la literatura, a saber Atropina - CAS-51-55-8 o CAS-51-48-1 (forma anhidra), sulfato de atropina -CAS-5908-99-6, óxido de atropina CAS-4438-22-6 a su sal HCl -CAS-4574-60-1 y nitrato de metilatropina -CAS-52-88-0

Homatropina -CAS-87-00-3, sal de bromohidrato -CAS-51-56-9, sal de metilbromuro -CAS-80-49-9

10 Hiosciamina (d,l) -CAS-101-31-5, sal de bromohidrato -CAS-306-03-6 y sal de sulfato -CAS-6835-16-1

Escopolamina -CAS-51-34-3, sal de bromohidrato -CAS-6533-68-2, sal de bromuro de metilo -CAS 155-41-9

Los anticolinérgicos preferidos incluyen ipratropio

15 (por ejemplo, como el bromuro), vendido bajo el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro) (CAS-139404-48-1) También de interés son metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), bromuro de metil

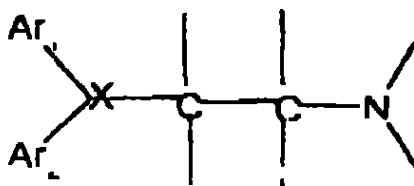
20 anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente U S 2,918,408), cloruro de tridihexetilo (Patilona, CAS-4310-35-4), y metilsulfato

25 de hexociclio (Tral, CAS-115-63-9) Ver, también,

72
74:

clorohidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1),
 tropicamida (CAS-1508-75-4), clorohidrato de
 trihexilfenildilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-
 97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o
 5 metoetramina, y los compuestos descritos en W001/04118,
 la descripción de la cual se incorpora en la presente
 para referencia

Las antihistaminas apropiadas (también referidas
 como antagonistas del receptor H_1) incluyen cualquiera de
 10 uno o mas de los numerosos antagonistas conocidos que
 inhiben los receptores H_1 , y son seguros para uso humano
 Todos son inhibidores competitivos, reversibles, de la
 interacción de la histamina con los receptores H_1 . La
 mayoría de estos inhibidores, principalmente la primera
 15 generación de antagonistas, tienen una estructura de
 núcleo, que puede representarse por la siguiente fórmula



20

Esta estructura generalizada representa tres tipos
 de antihistamina disponibles generalmente etanolaminas,
 etilendiaminas, y alquilaminas. Además, otras
 antihistaminas de primera generación incluyen aquellas
 25 que pueden caracterizarse como basadas en piperizina y

78
25

fenotiazinas La segunda generación de antagonistas, que no son sedativos, tienen una relación estructura-actividad similar en la que retienen el núcleo del grupo etileno (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciaria con la piperizina o piperidina. Los antagonistas ejemplares son como sigue

Etanolaminas maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorohidrato de difenilhidramina, y dimenhidrinato

10 Etilendiaminas maleato de pirilamina, HCl tripelenamina, y citrato de tripelenamina

Alquilaminas clorofeniramina y sus sales tales como la sal de maleato, y acrivastina

Piperazinas HCl de hidroxizina, pamoato de 15 hidroxizina, HCl de ciclizina, lactato de ciclizina, HCl de meclizina, y HCl de cetirizina

Piperidinas Astemizol, HCl de levocabastina, loratadina o su análogo descarboetoxi, y terfenadina y clorohidrato de terfenadina u otra sal farmacéuticamente 20 aceptable. El clorohidrato de azelastina es todavía otro antagonista del receptor H1 que puede usarse en combinación con un inhibidor PDE4

Los ejemplos de antihistamínicos preferidos incluyen metapirileno y loratadina

FA
76

La invención proporciona, de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional
5 del mismo junto con un inhibidor de PDE4

La invención proporciona, de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional
10 del mismo junto con un corticosteroide

La invención proporciona, de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional
15 del mismo junto con un anticolinérgico

La invención proporciona, de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional
20 del mismo junto con una antihistamina

La invención proporciona, de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional

80
77

del mismo junto con un inhibidor PDE4 y un corticosteroide

La invención proporciona, de esta manera, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I),
5 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor PDE-4

Las combinaciones referidas arriba puede presentarse convenientemente para usarse en forma de una formulación
10 farmacéutica, y, de esta manera, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define arriba junto con un diluyente o portador fisiológicamente aceptable, representan un aspecto adicional de la invención

15 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas Las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos serán rápidamente apreciadas por
20 aquellos con habilidad en el arte

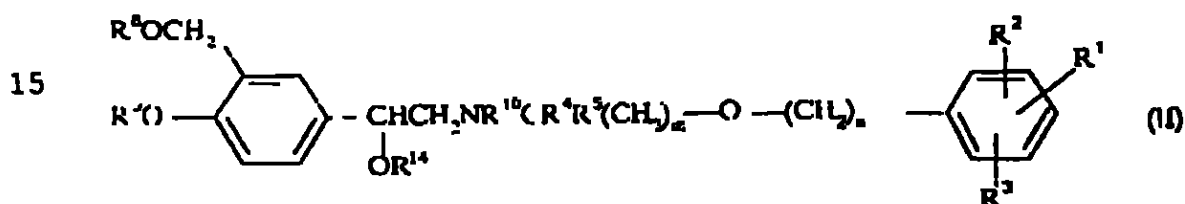
De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo,
25 que comprende un proceso (a), (b), (c) o (d) como se

81
7B

define a continuación por las siguientes etapas en cualquier orden

- (1) remoción opcional de cualesquiera de los grupos protectores,
- 5 (11) separación opcional de un enantiómero de una mezcla de enantiómeros,
- (111) conversión opcional del producto a la correspondiente sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo

10 En un proceso general (a), un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) puede obtenerse por la desprotección de un intermediario protegido, por ejemplo de la fórmula (II)



o una sal o solvato del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , y n son como se define por el compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), R^8 , R^9 , y R^{10} cada uno son independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector con la condición de que al menos uno de R^8 , R^9 , y R^{10} es un grupo protector, y R^{14} es ya sea hidrógeno o un grupo protector

20

82
79

Los grupos protectores apropiados puede ser cualquier grupo protector convencional tal como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Teodora W Greene y Peter G M Wuts, 3era edición (John Wiley & Sons, 1999) Los ejemplos de grupos protectores hidroxilo apropiados representados por R^8 y R^9 son ésteres tales como éster de acetato, grupos aralquilo tales como bencilo, difenilmetilo, o trifenilmetilo, y tetrahidropirranilo Los ejemplos de grupos protectores amino apropiados representados por R^{10} incluyen grupos bencilo, α -metilbencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, y acilo tales como tricloroacetilo o trifluoroacetilo

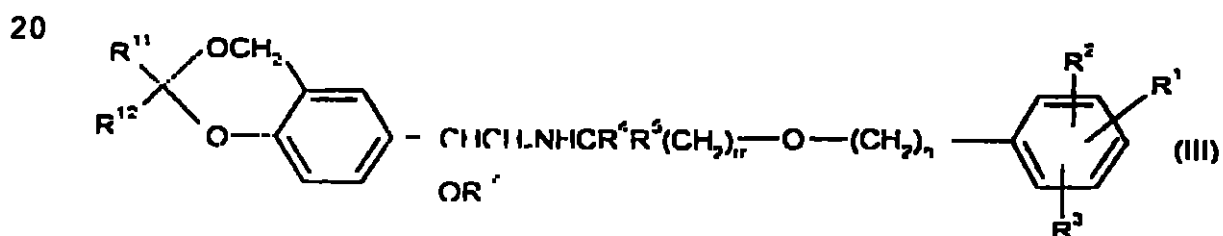
Como se apreciará por la persona con habilidad en el arte, el uso de tales grupos protectores puede incluir la protección ortogonal de los grupos en los compuestos de la fórmula (II) para facilitar la remoción selectiva de un grupo en presencia de otro, de esta manera permitiendo la funcionalización selectiva de de una función amino o hidroxil sencilla Por ejemplo, el grupo $-CH(OH)$ puede protegerse ortogonalmente como $-CHOR^{14}$ usando, por ejemplo, un grupo trialkilsililo tal como trietilsililo Una persona con habilidad en el arte también apreciará otras estrategias de protección ortogonal, disponibles

83
80

por medios convencionales como se describe en Teodora W Greene (ver arriba)

La desprotección para producir un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) puede efectuarse usando técnicas convencionales. De esta manera, por ejemplo, cuando R⁸, R⁹ y/o R¹⁰ son un grupo aralquilo, este puede desdoblar-
5 por hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, paladio en carbon mineral)

Cuando R⁸ y R⁹ son tetrahidropiraniilo, este puede desdoblar-
10 por hidrólisis bajo condiciones ácidas. Los grupos acilo representados por R¹⁰ pueden removerse por hidrólisis, por ejemplo con una base tal como hidroxido de sodio, o un grupo tal como tricloroetoxicarbonilo puede removerse por reducción con, por ejemplo, zinc y
15 ácido acético. Otros métodos de desprotección pueden encontrarse en Teodora W Greene (ver arriba). En una modalidad particular del proceso (a), R⁸ y R⁹ pueden representar juntos un grupo protector como en el compuesto de la fórmula (III),



o una sal o solvato del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
25 R¹⁴, m, y n son como se define por el compuesto de la

84
81:

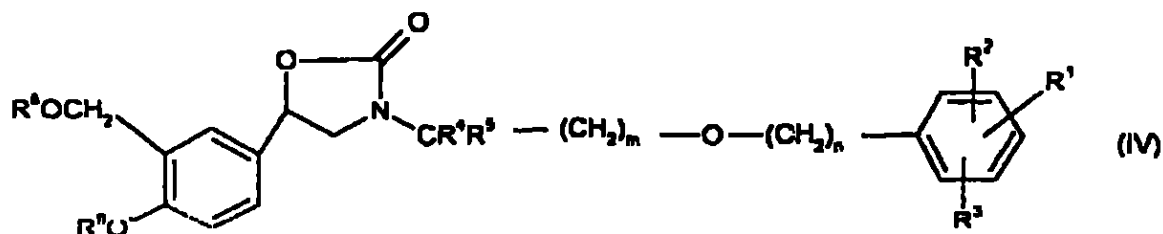
fórmula (I), (Ia) o (Ib), R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o arilo. En un aspecto preferido, ambos R^{11} y R^{12} son metilo.

Un compuesto de la fórmula (III) puede convertirse a un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) por hidrólisis con ácido acuoso diluido, por ejemplo ácido acético o ácido clorhídrico en un solvente apropiado o por transcetalización en un alcohol, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como un ácido (por ejemplo, ácido toluensulfónico) o una sal (tal como tosilato de piridinio) a temperatura normal o elevada.

Se apreciará que los grupos protectores R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} (incluyendo el grupo protector ciclizado formado por R^8 y R^9 como se describen en la fórmula (III)), pueden removerse en una etapa sencilla o secuencialmente. El orden preciso en el cual los grupos protectores se remueven dependerá en parte de la naturaleza de tales grupos y será fácilmente aparente para el trabajador habilidoso. Preferiblemente, cuando R^8 y R^9 juntos forman un grupo protector como en la fórmula (III), este grupo protector se remueve junto con cualquier grupo protector en la porción $CH(OH)$, seguido por la remoción de R^{10} .

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) en donde R^{10} es hidrógeno, pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula (IV).

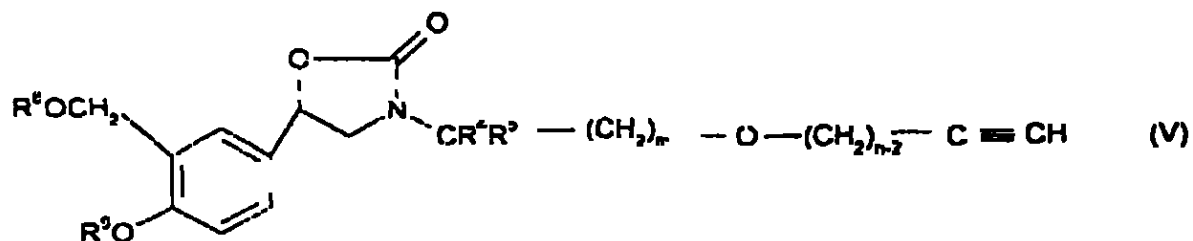
88
82



5 o una sal o solvato del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , m , y n son como se definen por el compuesto de la fórmula (II) o (III)

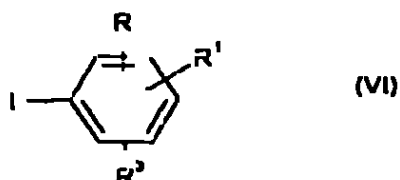
La conversión de un compuesto de la fórmula (IV) a un compuesto de la fórmula (II) o (III) puede efectuarse
10 por el tratamiento con una base, por ejemplo una base no acuosa, tal como trimetilsilanoato de potasio, o una base acuosa tal como hidróxido de sodio acuoso, en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse
15 del correspondiente compuesto de la fórmula (V)



20 o una sal o solvato del mismo, en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , m y n son como se define por el compuesto de la fórmula (IV),

por acoplamiento con un compuesto de la fórmula (VI)

86
87

5 en donde R¹, R², y R³ son como se definen por el compuesto de la fórmula (IV) y L es un grupo de partida, tal como un grupo halo (típicamente, bromo o yodo) o un éster de sulfonato tal como haloalquil sulfonato (típicamente, trifluorometanosulfonato), seguido por la reducción

10 El acoplamiento del compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI) se efectúa convenientemente en presencia de un sistema catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio con una base orgánica tal como trialkilamina, por ejemplo,

15 trietilamina, en un solvente apropiado, por ejemplo acetonitrilo o dimetilformamida. El alquino resultante puede entonces reducirse, ya sea con o sin ser aislado para formar el compuesto de la fórmula (IV). La reducción puede efectuarse por cualquier método apropiado tal como

20 hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio/carbon mineral u óxido de platino.

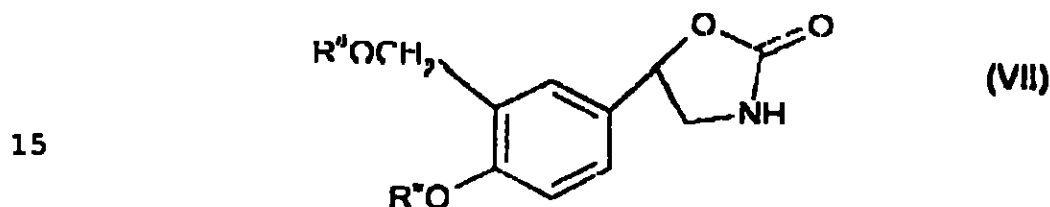
Alternativamente, en los compuestos de la fórmula (VI) R¹, R², y R³ pueden representar grupos que pueden convertirse en R¹, R², y R³, por ejemplo, grupos halo

25 Esto es particularmente útil en donde uno de los grupos

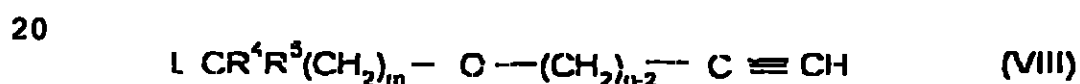
R^1 , R^2 , y R^3 puede ser afectado por cualquiera de las transformaciones posteriores. De esta manera, por ejemplo, en donde R^1 contiene una porción alquenileno, este se prefiere introducir después de la reducción del alquino formado por la reacción de los compuestos (V) y (VI)

Los compuestos de la fórmula (VI) están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos bien conocidos por la persona con habilidad en el arte

Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse acoplando un compuesto de la fórmula (VII)



o una sal o solvato del mismo, en donde R^8 y R^9 son como se define por los compuestos de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VIII)



en donde R^4 , R^5 , m y n son como se define por el compuesto de la fórmula (V) y L^1 es un grupo de partida, por ejemplo un grupo halo (típicamente bromo o yodo) o un sulfonato tal como un alquil sulfonato (típicamente,

25

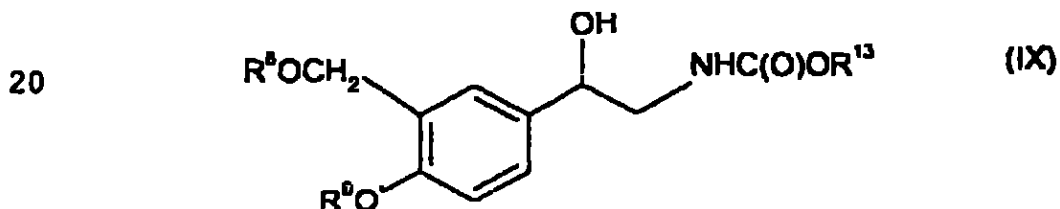
88
85

metanosulfonato), un arilsulfonato (típicamente, toluensulfonato), o un haloalquil sulfonato (típicamente, trifluorometansulfonato)

El acoplamiento de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula (VIII) puede efectuarse en presencia de una base, tal como un hidruro de metal, por ejemplo hidruro de sodio, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio, en un solvente aprótico, por ejemplo dimetilformamida

Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden prepararse a partir del correspondiente dihaloalcano e hidroxialquino por química convencional, típicamente en presencia de una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio acuoso, bajo condiciones de transferencia de fase en presencia de una sal tal como bromuro de tetraalquilamonio

Los compuestos de la fórmula (VII) pueden prepararse por cerrado de anillo de un compuesto de la fórmula (IX)

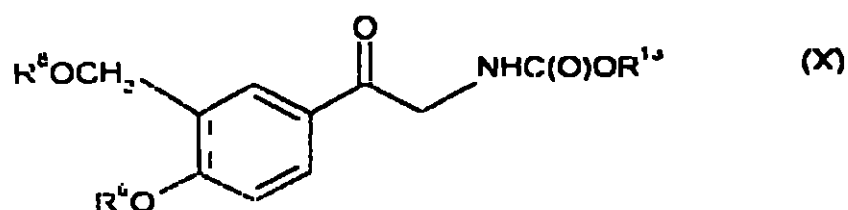


en donde R^8 y R^9 son como se define por el compuesto de la fórmula (VII) y R^{13} es alquilo C_{1-6} , por ejemplo tert-butilo, o arilo, por ejemplo fenilo La cerradura de

89
86

anillo puede efectuarse por el tratamiento con una base, tal como hidruro de metal, por ejemplo hidruro de sodio, en presencia de un solvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida

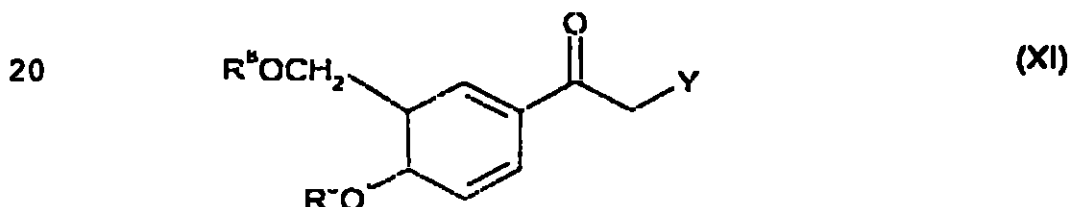
5 Los compuestos de la fórmula (IX) pueden prepararse a partir de la correspondiente cetona de la fórmula (X)



en donde R^8 y R^9 y R^{13} son como se define por el compuesto de la fórmula (IX), por la reducción por cualquier método apropiado, por ejemplo, por el tratamiento con borano, en presencia de un catalizador quirral, tal como CBS-oxazaborolidina, en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano

15

El compuesto de la formula (X) puede prepararse a partir del correspondiente haluro de la fórmula (XI)



en donde R^8 y R^9 son como se define por el compuesto de la fórmula (X) e Y es halo, apropiadamente bromo

25

90
87

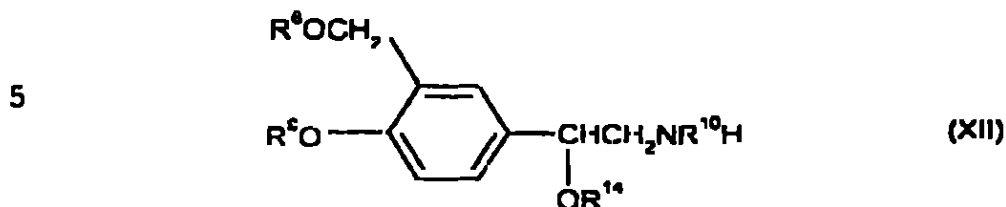
La conversión de un compuesto de la fórmula (XI) a un compuesto de la fórmula (X) puede efectuarse por la reacción con la amina protegida $\text{HN}(\text{COOR}^{13})_2$ en donde R^{13} es como se define por el compuesto de la fórmula (X) en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio, seguido por la remoción selectiva de los grupos COOR^{13} , por ejemplo por el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético

Los compuestos de la fórmula (XI) pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente que tiene substituyentes libres de hidroximetil o hidroxil (que pueden prepararse por sí mismos a partir de 2-bromo-1-(4-hidroxil)-3-hidroximetil-fenetil)etanona, la preparación de la cual se describe en la GB2140800, por el tratamiento con 2-metoxipropano en acetona en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido p-toluen-sulfónico en atmósfera de nitrógeno o por otros métodos estándar) formando los grupos protectores R^8OCH_2- y $\text{R}^9\text{O}-$ en donde R^8 y R^9 son como se definen por el compuesto de la fórmula (XI) Tales métodos se describen en DE3513885 (Glaxo)

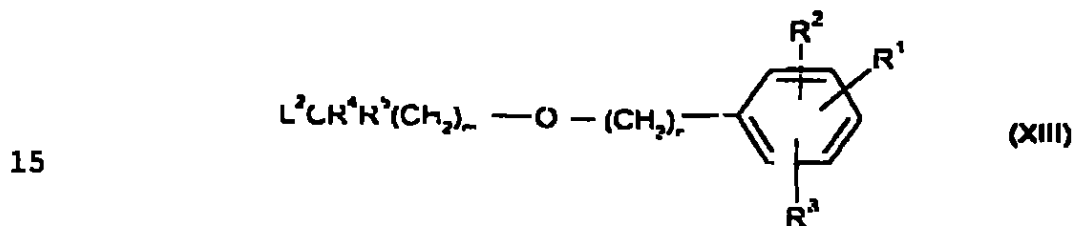
Los compuestos de la fórmula (II) o (III) en donde R^{10} es un grupo protector, pueden prepararse como se describe en el proceso (b) a continuación, o por métodos análogos al proceso (c) a continuación

91
88

En un proceso adicional (b), un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), puede obtenerse por alquilación de una amina de la fórmula (XII)



en donde R^6 , R^8 , R^{10} y R^{14} son cada uno independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector. Los grupos protectores apropiados se discuten en la definición de los compuestos de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (XIII)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se define por el compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) y L^2 es un grupo de partida tal como halo (típicamente bromo), seguido por la remoción de cualesquiera de los grupos protectores presentes, por métodos convencionales como se describe arriba para la desprotección de los compuestos de la fórmula (II)

Los compuestos de reacción de las fórmulas (XII) y (XIII) se efectúan opcionalmente en presencia de una base

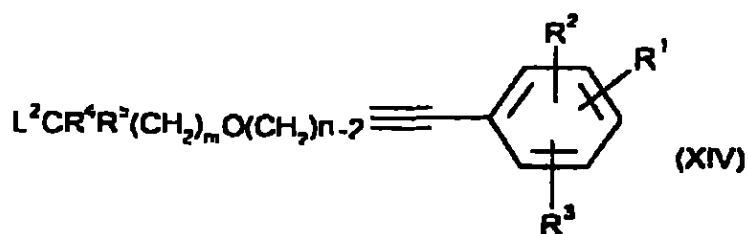
92
89

orgánica tal como triálquilamina, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un solvente apropiado por ejemplo dimetil formamida

Los compuestos de la fórmula (XII) son conocidos en el arte (por ejemplo EP-A- 0947498) o pueden prepararse fácilmente por una persona con habilidad en el arte

Los compuestos de la fórmula (XIII) pueden prepararse acoplando un compuesto de la fórmula (VI) como se define arriba, o un precursor del mismo (en donde uno o mas de los substituyentes R^1 , R^2 o R^3 es un grupo que es convertible al grupo deseado R^1 , R^2 , o R^3) con un compuesto de la fórmula (VIII) como se muestra arriba en donde R^4 , R^5 , m y r son como se define por el compuesto de la fórmula (XIII) y L^1 es un grupo de partida como se define arriba

El acoplamiento de un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto (VI) puede efectuarse por métodos análogos a aquellos descritos arriba para el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI), seguido por la reducción del alquino resultante de la fórmula (XIV)



93
90

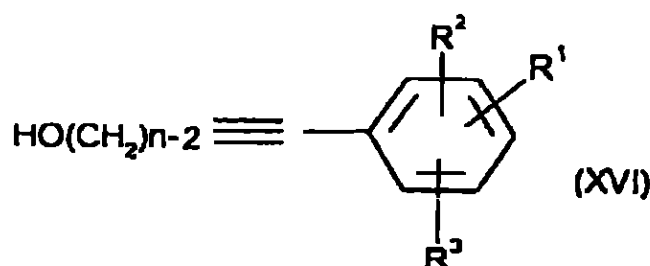
también como se describe arriba Si es necesario, los substituyentes R^1 , R^2 , y/o R^3 pueden formarse por conversiones convencionales en donde está presente un precursor

5 Un alquino de la fórmula (XIV) también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV)



con un compuesto de la formula (XVI)

10



usando métodos convencionales, por ejemplo como se describe para la preparación de los compuestos (VIII)

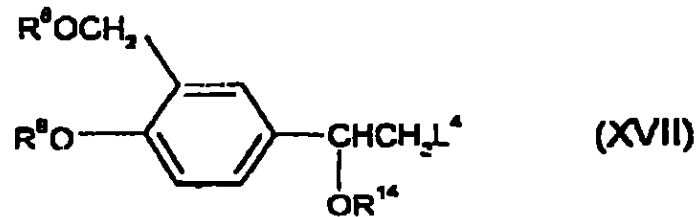
Los compuestos de la fórmula (XVI) pueden prepararse haciendo reaccionar un hidroxialquino



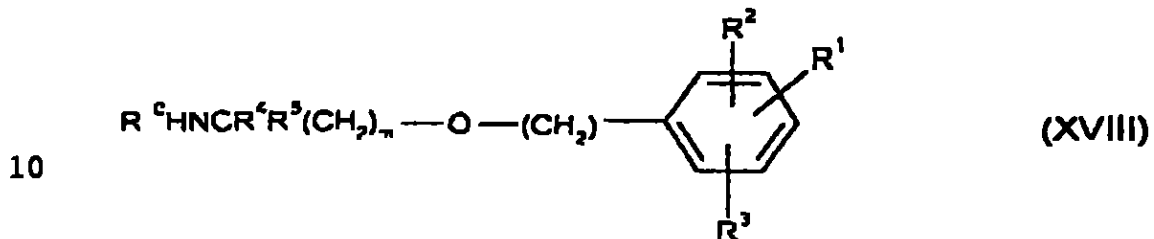
20 con un compuesto de la fórmula (VI) usando métodos análogos a aquellos descritos arriba para el acoplamiento de un compuesto (V) con un compuesto (VI)

En un proceso adicional (c), un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), puede prepararse haciendo 25 reaccionar un compuesto de la fórmula (XVII)

94
91



5 en donde R^8 , R^9 y R^{14} son como se define anteriormente y L^4 es un grupo de partida, se hace reaccionar con una amina de la formula (XVIII)



seguido por la remoción de cualesquiera de los grupos protectores presentados por métodos convencionales como se describe arriba, para la desprotección de los
15 compuestos de la fórmula (II)

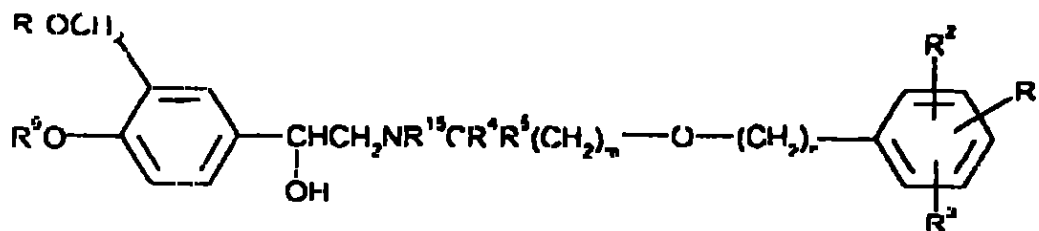
La reacción puede efectuarse usando condiciones convencionales para tales reacciones de desplazamiento

Los compuestos de la fórmula (XVII) pueden prepararse por métodos conocidos en el arte

20 Los compuestos de la fórmula (XVIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII) con una amina R^{10}NH_2

En un proceso adicional (d), un compuesto de la fórmula (I), (Ia), o (Ib) puede prepararse removiendo un
25 quiral auxiliar de un compuesto de la fórmula (IIa)

95
92



(IIa)

5

en donde R^1 - R^5 , R^6 , R^9 , m y n son como se definen anteriormente y R^{15} representan un quiral auxiliar

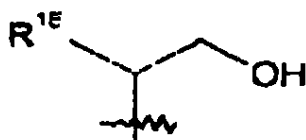
Un "quiral auxiliar" es una porción que se introduce en una molécula para influenciar la estereoquímica del producto formado, y se remueve completamente o en parte al final. Una quiral auxiliar puede funcionar simultáneamente como un grupo protector.

Muchos quirales auxiliares están comercialmente disponibles, y las personas con habilidad en el arte elegirían uno con base a las propiedades deseadas, esto es, la estereoquímica absoluta deseada y la compatibilidad con los procesos a usarse. Los quirales auxiliares apropiados para usarse en este proceso incluye, pero no se limitan a, el isómero S y/o el isómero R del fenil glicinol y derivados sustituidos de los mismos.

20

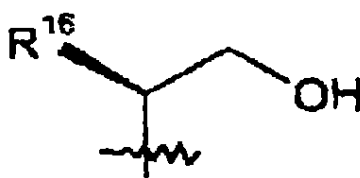
El quiral auxiliar es preferiblemente una porción de la fórmula

25

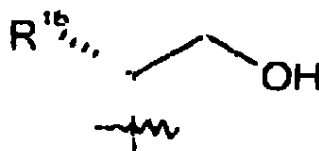


o un enantiómero sencillo del mismo, en donde R^{15}
 5 representa alquilo C_{1-6} o fenilo o bencilo opcionalmente
 sustituido en donde la substitución opcional es uno o
 más seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} ,
 halógeno, hidroxil, alcoxi C_{1-6} o nitro, por ejemplo, para-
 hidroxifenil

10 Más preferiblemente, el quiral auxiliar es una
 porción



15 en donde R^{16} es como se define arriba Alternativamente,
 puede ser una porción de la fórmula



20

en donde R^{16} es como se define arriba

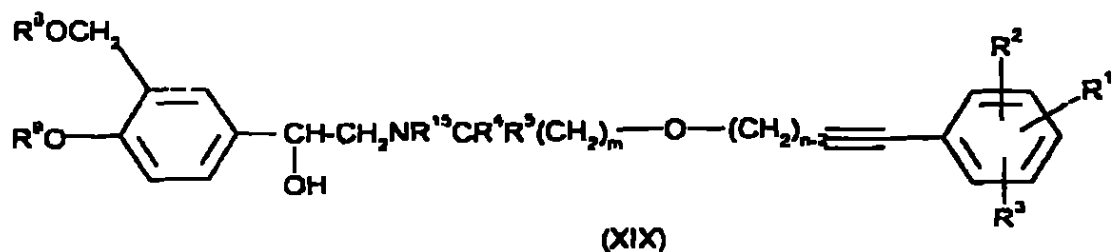
Preferiblemente, R^{16} representa fenilo opcionalmente
 sustituido como se describe arriba Más preferiblemente,
 R representa fenilo no sustituido

97
94

El quiral auxiliar en este proceso puede removerse típicamente por hidrogenólisis usando, por ejemplo, un catalizador de paladio en carbono, o preferiblemente usando hidróxido de paladio (catalizador Pearlman)

5 Ventajosamente, cuando se usa el catalizador Pearlman, la remoción del quiral auxiliar es más eficiente. Este método de remoción es específicamente apropiado en donde R¹ es fenilo o un fenilo sustituido. Alternativamente, el nitrógeno, al cual se enlaza el auxiliar, puede
10 derivarse bajo condiciones de oxidación para formar el N-óxido antes de la eliminación calentado para dar una amina secundaria.

Un compuesto de la fórmula (IIa) puede prepararse por la reducción del correspondiente alquino de la
15 fórmula (XIX)



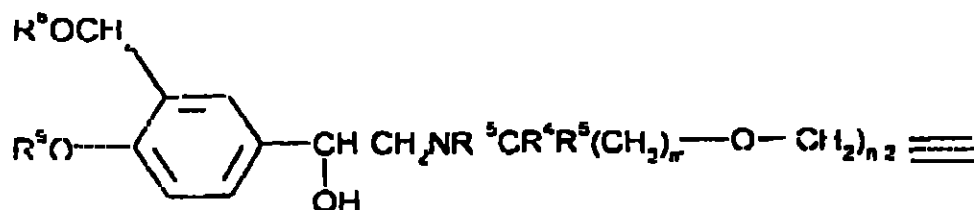
20

Preferiblemente, en los compuestos de las fórmulas (IIa) y (XIX) los grupos protectores R⁸ y R⁹ juntos forman un grupo -CR¹¹R¹² como en los compuestos de la fórmula (III)

JB
as

La reducción de un alquino de la fórmula (XIX) puede efectuarse por los métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, usando paladio en carbón mineral, o más preferiblemente hidróxido de paladio (catalizador Pearlman). El quiral auxiliar también puede removerse bajo condiciones reductivas. Ventajosamente, por lo tanto, la reducción del alquino y la remoción del quiral auxiliar pueden efectuarse concomitantemente en una reacción de "un paso".

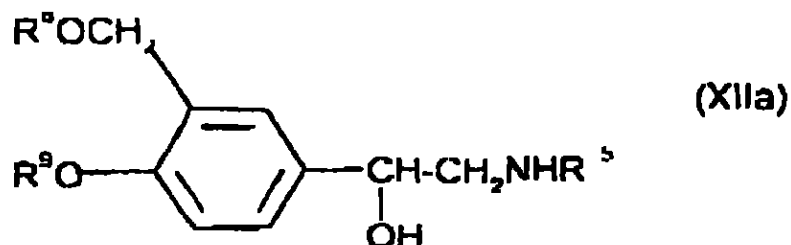
Un alquino de la fórmula (XIX) puede prepararse por la reacción de un compuesto de la fórmula (XX)



(XX)

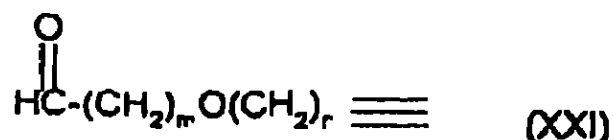
con un compuesto de la fórmula (VI) bajo condiciones descritas arriba para el acoplamiento de los compuestos (V) y (VI)

Un compuesto de la fórmula (XX) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XIIA)



5

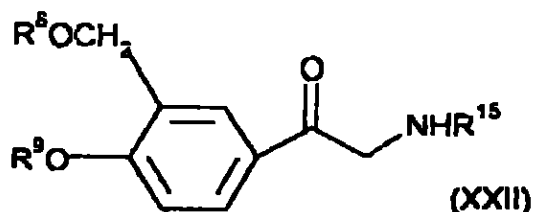
con un aldehído de la fórmula (XXI)



10 usando métodos conocidos para efectuar la aminación reductiva, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente tal como cloroformo

Un aldehído de la fórmula (XXI) puede prepararse a partir de un haluro correspondiente de la fórmula (VIII) usando técnicas estándar tales como tratamiento con bicarbonato de sodio en un solvente tal como DMSO a temperatura elevada, preferiblemente en el rango de 130-160°C

20 Un compuesto de la fórmula (XIIa) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (XXII)



25

100
97:

en donde R^8 , R^9 y R^{15} son como se define anteriormente,
por el tratamiento con un agente de reducción tal como
una fuente de hidruro, por ejemplo, borohidruro de sodio
Preferiblemente, este proceso toma lugar en presencia de
5 una sal de metal inerte tal como cloruro de calcio
apropiadamente a temperaturas no extremas, por ejemplo,
debajo de temperatura ambiente, tal como 0°C Esto
permite la estereoquímica deseada para introducirse
eficientemente con un buen exceso enantiomérico en la
10 primera etapa en la síntesis, usando reactivos baratos y
relativamente inofensivos. Adicionalmente, el exceso
enantiomérico puede incrementarse por la recristalización
del producto en este proceso

Un compuesto de la fórmula (XXII) puede prepararse a
15 partir de un compuesto de la fórmula (XI) como se define
anteriormente por la reacción con una amina quiral
apropiada, por ejemplo, (S)-fenilglicinol, en presencia
de una base no nucleofílica m como solvente inerte a
temperaturas no extremas

20 Una descripción detallada de un proceso análogo a la
Ruta (d), puede encontrarse en la publicación de
Solicitud Internacional Número WO0196278

En el proceso anterior (d), se prefiere que los
grupos protectores R^8 y R^9 juntos formen un grupo
25 protector como se describe en la fórmula (III)

101
q3

Se apreciara que en cualquiera de las rutas (a) hasta (d) descritas arriba, el orden preciso de las etapas sintéticas por las cuales diferentes grupos y porciones se introducen en la molécula, pueden variar

5 Estará dentro de la habilidad del practicante en el arte, asegurar que los grupos o porciones introducidas en una etapa del proceso, no se afecten por transformaciones posteriores y reacciones, y en consecuencia seleccionar el orden de las etapas sintéticas

10 Los compuestos enantioméricos de la invención pueden obtenerse (i) separando los componentes de la correspondiente mezcla racémica, por ejemplo, por medio de una columna de cromatografía quiral, métodos de resolución enzimática, o preparando y separando los

15 diaestereoisómeros apropiados, o (ii) por síntesis directa de los intermediarios quirales apropiados por los métodos descritos arriba

Las conversiones opcionales de un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) a la correspondiente sal, puede

20 efectuarse convenientemente por la reacción con el ácido apropiado o base La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), o (Ib) para un solvato correspondiente o derivado fisiológicamente funcional, puede efectuarse por métodos conocidos por aquellos con

25 habilidad en el arte

De conformidad con un aspecto adicional, la presente invención proporciona intermediarios novedosos para la preparación de compuestos de las fórmulas (I), (Ia) o (Ib), por ejemplo los compuestos de la fórmula (II) y
 5 (III) como se define arriba, o un isómero óptico, una sal, o un derivado protegido del mismo, particularmente, un compuesto seleccionado de

- 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-
 2-hidroxiethyl]amino)hexyl]oxi]butyl}bencensulfonamida,
 10 4-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-
 2-hidroxiethyl]amino)hexyl]oxi]butyl}bencensulfonamida,
 2-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-
 2-hidroxiethyl]amino)hexyl]oxi]butyl}bencensulfonamida,
 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-
 15 2-hidroxiethyl]amino)hexyl]oxi]butyl}-N-
 metilbencensulfonamida,
 (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-{(6-{4-[3-(
 morfolin-4-ylsulfonil)fenil]butoxi}hexyl)amino)etanol,
 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-
 20 2-hidroxiethyl]amino)hexyl]oxi]butyl}-N,N-
 dimetilbencensulfonamida,
 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-
 2-hidroxiethyl]amino)hexyl]oxi]butyl}-N-
 isopropilbencensulfonamida,

- ~~103~~
 100
- N-(tert-Butil)-3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil)bencensulfonamida, y
 (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-(4-[3-
 5 (piperidin-1-ilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]etanol,
 (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-(4-[3-
 (piperazin-1-ilsulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino]etanol,
 3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-
 2-hidroxietyl]-amino)hexil)oxi]butil)-N-(1-metil-1-
 10 feniletil)bencensulfonamida,
 N-[4-(Aminosulfonil)fenil]-3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-
 dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
 hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil)bencensulfonamida,
 (3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
 15 il)-2-hidroxietyl]-
 amino)hexil)oxi]butil)fenil)metansulfonamida,
 5-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-
 2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil)-2-
 metoxibencensulfonamida,
 20 3-(5-[(5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-
 2-hidroxietyl]-amino)pentil)oxi]pentil)
 bencensulfonamida,
 3-(3-[(7-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-
 2-hidroxietyl]-amino)heptil)oxi]propil)bencensulfonamida,

- 3-[6-(4-([(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]-amino)butoxi)hexil]bencensulfonamida,
- 3-[3-[(6-([(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]propil]bencensulfonamida,
- 5 3-[4-[(5-([(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)pentil)oxi]butil]bencensulfonamida,
- N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-3-[4-(6-([(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil]bencensulfonamida,
- 10 N-Bencil-3-[4-[(6-([(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil]bencensulfonamida,
- 3-[4-[(6-([2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil]bencensulfonamida,
- 15 3-[4-[(6-([(2S)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil]bencensulfonamida,
- N-(4-([(3-[4-[(6-([(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil]fenil)sulfonil]amino)fenil)acetamida,
- 20 N-Ciclobutil-3-[4-[(6-([(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)hexil)oxi]butil]bencensulfonamida,

105
102

- N-Ciclohexil-3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}bencensulfonamida,
- 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}-N-(4-fluorofenil)bencensulfonamida,
- 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}-N-(2-morfolin-4-iletil)bencensulfonamida,
- 10 (E)-2-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil)-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-N-metiletensulfonamida,
- (E)-2-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
- 15 6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}fenil)etensulfonamida,
- 5-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida,
- 20 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}-5-pentilbencensulfonamida,

los compuestos de la fórmula (IV) como se definen arriba,
o un isómero óptico, una sal, o un grupo protegido

106
103

derivado del mismo, particularmente, un compuesto seleccionado de

3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

5 11]hexil)oxi)butil]bencensulfonamida,

N-[4-(Aminosulfonil)fenil]-3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-
dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil)oxi)butil]bencensulfonamida,

3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
10 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil]-N-(4-
fluorofenil)bencensulfonamida,

3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil]-N-(2-
morfolin-4-iletil)bencensulfonamida,

15 N-Ciclohexil-3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil)oxi)butil]bencensulfonamida,

4-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

20 11]hexil)oxi)butil]bencensulfonamida,

2-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil)oxi)butil]bencensulfonamida,

107
104

(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oksi)butil)]-N-(1-metil-1-feniletil)bencensulfonamida,

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oksi)butil]-N-metilbencensulfonamida,

10 (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oksi)butil]-N,N-

15 dimetilbencensulfonamida,

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oksi)butil]-N-isopropilbencensulfonamida,

N-(tert-Butil)-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oksi)butil]bencensulfonamida,

20 (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

108
105

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil]-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]hexil)oxi)butil]fenilmetansulfonamida,

3-[5-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
b 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]pentil)oxi)pentil]bencensulfonamida,

5-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil)-2-
metoxibencensulfonamida,

10 3-[3-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]heptil)oxi)propil]bencensulfonamida,

3-(6-{4-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

15 11]butoxi)hexil)bencensulfonamida,

4-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]hexil)oxi)butil]fenil]butan-1-sulfonamida,

3-[5-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
20 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]hexil)oxi)pentil]bencensulfonamida,

3-[6-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]hexil)oxi)hexil]bencensulfonamida;

109
106

- 3-[3-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil}oxi)propil]bencensulfonamida,
- 3-[4-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]pentil}oxi)butil]bencensulfonamida,
- N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-
dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil}oxi)butil]bencensulfonamida,
- 10 N-Bencil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil}oxi)butil]bencensulfonamida,
- 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil}oxi)butil]-N-
15 [(etilamino)carbonil]bencensulfonamida,
- 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-
oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil}oxi)butil]bencensulfonamida,
- N-[4-({3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-
20 benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil}oxi)butil]fenil)sulfonil)amino]fenil]acetamida,
- N-Ciclobutil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil}oxi)butil]bencensulfonamida,

110
107

3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil]-N-[2-(2-
hidroxi)etoxi)etil]bencensulfonamida,

(E)-2-{3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-
5 benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil)oxi)butil]fenil]-N-metiletensulfonamida,

(E)-2-{3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil)oxi)butil]fenil]etensulfonamida,

10 3-(((tert-Butoxicarbonil){[2-
(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)sulfonil]-5-[4-((6-
[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-
oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil]-1,1'-bifenilo,

(3-[4((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
15 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil]-5-
pentilfenil)sulfonil){[2-
(trimetilsilil)etoxi]metil}carbamato de tert-butilo,

1-(4-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
20 11]hexil)oxi)butil]fenil])metansulfonamida, y

1-(2-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil)oxi)butil]fenil])metansulfonamida

Para un mejor entendimiento de la invención, se dan
25 los siguientes Ejemplos a modo de ilustración



EJEMPLOS SINTÉTICOS

A traves de los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas

- LC cromatografia liquida
- 5 LCMS espectrometria de masa de cromatografia liquida
- RT tiempo de retención
- THF tetrahidrofurano
- DMF N,N-dimetilformamida
- 10 Pe punto de ebullición
- Ca circa
- h hora(s)
- min minuto(s)
- XRPD difracción de polvos de rayos X
- 15 Todas las temperaturas se dan en grados centígrados
- Gel de sílice se refiere a gel de sílice Merck 60, Artículo Numero 7734
- Gel de sílice instantáneo se refiere a gel de sílice Merck 60, Artículo Numero 9385
- 20 Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice empacados que contienen KP-Sil en un módulo de cromatografia instantánea 121
- Bond Elut son cartuchos empacados usados en purificaciones paralelas, normalmente bajo vacío Están
- 25 comercialmente disponibles de Varian

M2
109

LC se conduce en una columna Luna C18(2) (5 cm x 2.0 mm ID) eluyendo con 0.05% v/v de ácido trifluoroacético en agua (solvente A) y 0.05% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (solvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0.00-8.00 minutos 0%B, 8.00-8.01 minutos 95%B, 8.01-10.00 minutos 0%B a una relación de flujo de 1.0 ml/minuto con una temperatura de columna de 40°C

La RMN se experimenta a 400MHz (salvo que se especifique lo contrario)

El LCMS se conduce en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3.3 cm x 4.6 mm ID) eluyendo con 0.1% de HCO₂H y 0.01M de acetato de amonio en agua (solvente A), y 0.05% de HCO₂H 5% de agua en acetonitrilo (solvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0.7 minutos 0%B, 0.7-4.2 minutos 100%B, 4.2-5.3 minutos 0%B, 5.3-5.5 minutos 0%B a una relación de flujo de 3 ml/minuto. El espectro de masa se registró en un espectrómetro Fisons VG Platform usando un electroatomizado en modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve)

El análisis XRPD se muestra en las figuras donde se realizó en un difractómetro de polvo X'pert Pro Phillips, Modelo PW3040/60 número de serie DY1379. Los métodos se corrieron desde 2 hasta 45 grados 2θ con un tamaño de

113
110

etapa 21eta de 0 02 grados y un tiempo de colección de 2 segundos en cada etapa

Ejemplo 1 acetato de 3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)-

5 hexil)oxi]butil)bencensulfonamida

1) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodicarbonato de di(tert-butilo)

Se agrego carbonato de cesio (70 4 g) a una suspensión agitada de 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanona, (Glaxo, DE 3513885, 1985) (61 8 g) e aminodicarboxilato de di-t-butilo (47 15 g) en acetonitrilo (600 ml) bajo nitrógeno Después de agitar vigorosamente a 21° durante 24 horas, la mezcla se diluyó con agua (ca 800 ml) y el producto se extrajo con dietil
10 eter (1 litro, despues 200 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta ca 400 ml Los cristales blancos se colectaron por filtración, se lavaron con dietil éter y se secaron para dar el compuesto del título (24 4 g) δ
15 (CDCl₃) 7 78 (1H, dd, J 8, 2Hz), 7 65 (1H, brs), 6 87 (1H, d, 8Hz), 4 97 (2H, s), 4 88 (2H, s), 1 56 (6H, s), y 1 48 (18H, s) La concentracion adicional de los licores madre dio el producto adicional (13 8 g) Un tercer grupo (7 1 g) se obtuvo por la cromatografía de los licores

117
111

madre en gel de sílice, evaporando el eluido apropiado y triturando con dietil éter

11) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoetilcarbamato de tert-butilo

5 Se agregó ácido trifluoroacético (92 ml) a una solución agitada de 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoetilimidodicarbonato de di(tert-butilo), (352.55 g) en diclorometano (3.6 litros) a 21°, y la reacción se agitó durante 1.5 horas. Se agregó una solución de NaOH
10 acuosa (1.75 litros) y después de 10 minutos se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite. Esto se almacenó bajo alto vacío durante la noche y después se trituró con hexano éter (3.1) para dar el producto crudo (226.61 g). Esto se
15 purificó por recristalización a partir de dietil éter para dar el compuesto del título (122.78 g). Se obtuvo producto adicional (61.5 g) a partir de los licores madre por la evaporación y cromatografía en un Biotage usando acetato de etilo al 15% en hexano. LCMS RT = 3.37
20 minutos

111) (2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxiethylcarbamato de tert-butilo

Se agregó lentamente una solución 2M de borano-sulfuro de dimetilo en THF (28 mL) a una solución 1M de
25 (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrollo[1,2-

MS
112

c)[1,3,2]oxazaborol en tolueno (56 ml) a 0° bajo
nitrogeno Se agrego lentamente una solución de 2-(2,2-
dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de
tert-butilo (108 2 g) en THF (1 3 litros) manteniendo la
5 temperatura debajo de 5°, seguido por una solución 2M de
borano-sulfuro de dimetilo en THF (252 mL) durante 50
minutos Despues de 1 hora, se agregó HCl 2M (170 ml) con
enfriamiento, y la mezcla se dividió entre acetato de
etilo y agua La capa orgánica se lavó con solución de
10 NaHCO₃ saturada y salmuera, y se secó (MgSO₄) La solución
se concentro y el producto purificado por cromatografía
instantánea en gel de sílice (800 g), eluyendo
sucesivamente con hexano acetato de etilo (4 l, después
3 l) para dar el compuesto del título (93 3 g), LCMS RT =
15 3 31 minutos

iv) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-
oxazolidin-2-ona

Se agregó (2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
il)-2-hidroxiethylcarbamato de tert-butilo (86 37 g) en
20 DMF (600 ml) gota a gota a una suspensión agitada de
hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite, 11 9 g),
DMF (160 ml) con enfriamiento, de tal manera que la
temperatura interna quedó a 0° bajo nitrógeno La mezcla
se agitó a 21° durante 2 horas La mezcla se volvió a
25 enfriar hasta 0°C y se agregó HCl 2M (134 ml) La mezcla

MB
13

se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo dos veces. La solución se lavó con salmuera dos veces, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título (63.55 g) LCMS RT = 2.66 minutos

5 v) éter de 6-bromohexil but-3-ino

Se agitó 3-butin-1-ol (42.4 ml) vigorosamente con 1,6-dibromohexano (260 ml) y bisulfato de tetrabutylamonio (2.4 g) en solución de hidróxido de sodio acuoso al 50% (200 ml) bajo nitrógeno durante 3
10 días. Se agregó agua (ca 700 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo en éter de petróleo (pe 40-60°)
15 se cargó en una columna de gel de sílice (1.5 kg) y la columna se eluyó con éter de petróleo (pe 40-60°), después dietil éter al 10% en éter de petróleo (pe 40-60°) para dar el compuesto del título (103.3 g), δ
(CDCl_3) 3.56 (2H, t, J 7Hz), 3.47 (2H, t, J 7Hz), 3.42
20 (2H, t, J 7Hz), 2.45 (2H, m), 1.99 (1H, t, J 2Hz), 1.87 (2H, m), 1.60 (2H, m) y 1.50 hasta 1.33 (4H, m)

v1) (5R)-3-[6-(but-3-inoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agregó (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-ona (10 g) en DMF (100 ml) gota a
25

114

gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% de dispersión de aceite, 2.33 g) en DMF (50 ml) con agitación bajo nitrógeno, y se mantuvo la temperatura interna a 0°. La agitación continuó a 0-5° durante 1 hora. La mezcla se volvió a enfriar y se agregó una solución de 6-bromohexil but-3-inal éter (14.7 g) en DMF (50 ml) durante 1 minuto. La mezcla se agitó después a 20-30° durante 2 horas. Se agregó HCl 2M (9 ml) y la mezcla se dividió entre agua y dietil éter. La capa acuosa se extrajo con más dietil éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar (MgSO₄), la solución se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice (600 g), colocando en dietil éter éter de petróleo (pe 40-60°) (1:2). La columna se eluyó sucesivamente con esta mezcla, después (1:1) y después dietil éter para dar el compuesto del título (13.88 g) LCMS RT = 3.45 minutos.

vii) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)but-1-yl]bencensulfonamida

Se agitó (5R)-3-[6-(but-3-inaloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4-H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-ona (1.79 g) con 3-yodobencen sulfonamida (1.4 g) en acetonitrilo trimetilamina (1:1, 42 ml) bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó yoduro cuproso (0.083 g) y

AMB
115

diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0 192 g) y la mezcla se agitó durante 17 horas bajo nitrógeno a 21°C. La mezcla se evaporó hasta secarse y el residuo se cromatografió en gel de sílice (250 g) en acetato de etilo al 30% éter de petróleo (pe 40-60°), después 50%, después 75% y finalmente acetato de etilo para dar el compuesto del título (2 35 g), LCMS RT = 3 44 minutos

viii) 3-[4-((6-[(5R)-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

10 yl)hexil)oxi)butil)bencensulfonamida

Se agitó 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

yl)hexil)oxi)but-1-ynil)bencensulfonamida (2 35 g) con óxido de platino (0 3 g) en THF (30 ml) bajo hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se removió por filtración usando un filtro auxiliar, y la torta filtrada se lixivió con acetato de etilo. Los filtrados combinados se pasaron a través de gel de sílice (200 g) en acetato de etilo, y el eluido se evaporó para dar el compuesto del título (2 32 g), LCMS RT = 3 49 minutos

ix) 3-[4-((6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hidroxietil)amino)hexil)oxi)butil)bencensulfonamida

Se agitó 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

25 benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]hexil]oxi]butil]bencensulfonamida (0 43g) en THF (10 ml) mientras se purgó con una corriente vigorosa de nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó trimetilsilanoato de potasio (0 43g) y la mezcla se agitó a 70° bajo nitrógeno durante 2 5 horas. La mezcla se dividió entre diclorometano y solución amortiguadora de fosfato pH 6 4, y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (60g), eluyendo sucesivamente con acetato de etilo éter de petróleo (pe 40-60°) (1 l), acetato de etilo, 10% después 20% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto del título (0 286g), LCMS RT = 2 56 minutos

15 x) acetato de 3-(4-([6-([(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil)bencensulfonamida

Se agitó 3-(4-([6-([(2R)-2-(2,2-dimetil]-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

20 hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]butil]bencensulfonamida (0 283g) con ácido acético (8 ml) y agua (4 ml) a 70° durante 35 minutos antes de evaporar hasta secarse. El residuo se volvió a evaporar dos veces con tolueno para dar el compuesto del título (0 318g) LCMS RT= 2 34 minutos, ES +ve 495 (MH)⁺

120
117

Ejemplo 2 acetato de 4-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]oxi)butil)bencen sulfonamida

1) 4-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
5 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi)but-1-
111]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1, vii LCMS RT = 3 47 minutos

11) 4-[4-([6-[(5R)-5-[2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
10 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 47 minutos

111) 4-[4-([6-((2R)-2(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
15 11)-2-
hidroxietil]amino)hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Se preparo usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 65 minutos

1v) acetato de 4-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
20 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencen
sulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT= 2 38 minutos, ES+ve 495 (MH)⁺

121
118

Ejemplo 3 acetato de 2-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida

1) 2-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi)but-1-11]bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 58 minutos

11) 2-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Se preparo usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 61 minutos

111) 2-(4-([6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-hidroxi-1-11]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 80 minutos

1v) acetato de 2-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 43 minutos, ES+ve 495 (MH)⁺

122
119

Ejemplo 4 acetato de 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)-N-metilbencensulfonamida

1) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)but-1-il]-N-metilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+vc 571 (MH)⁺

10 11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)butil]-N-metilbencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 575 (MH)⁺

15 111) 3-[4-([6-([2R)-2-[2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi)butil]-N-metilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 549 (MH)⁺

20 iv) acetato de 3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)butil)-N-metilbencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 45 minutos ES+ve 509 (MH)⁺

123
120

Ejemplo 5 acetato de 2-(Hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-
2-((6-(4-[3-(morfolin-4-
1sulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino)etil)fenol

1) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-
5 ((4-[3-(morfolin-4-1sulfonil)fenil]but-3-
1n1)oxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 627 (MH)⁺

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-
10 (4-[3-(morfolin-4-1sulfonil)fenil]butoxi)hexil)-1,3-
oxazolidin-2-ona

Se preparó usando metodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 631 (MH)⁺

iii) (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-((6-
15 (4-[3-(morfolin-4-
1sulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino)etanol

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 605 (MH)⁺

iv) acetato de 2-(Hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-((6-
20 (4-[3-(morfolin-4-
1sulfonil)fenil]butoxi)hexil)amino)etil)fenol

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 54 minutos ES+ve
565 (MH)⁺

121

Ejemplo 6 acetato de 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)etil)-amino)hexil]oxi)butil)-N,N-dimetilbencensulfonamida

1) 3-[4-([6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11)hexil]oxi)but-1-inil]-N,N-dimetilbencensulfonamida

Una mezcla de (5R)-3-[6-(but-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-1,3-oxazolidin-2-ona (0 256g) y 3-bromo-N,N-dimetilbencen sulfonamida 10 (0 208g) en pirrolidina (4ml), se desgasificó usando un ciclo de vacío/nitrógeno Se agregó yoduro cuproso (0 005 g) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (0 037g), y la mezcla se agitó a 80° durante 45 minutos bajo nitrógeno La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua La fase 15 acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se aplicó a un Cartucho Bond Elut de sílice (10g) El cartucho se eluyó con CH₂Cl₂, ciclohexano/Et₂O, Et₂O y 20 EtOAc La evaporación de las fracciones de éter dio un aceite que se volvió a purificar por el Bond Elut de sílice para dar el compuesto del título (0 23g), ES+ve 585 (MH)⁺

125
122

ii) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)butil]-N,N-
dimetilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 587 (MH)⁺

iii) 3-[4-((6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxietyl)amino)hexil)oxi)butil]-N,N-
dimetilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 563 (MH)⁺

iv) acetato de 3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)butil)-N,N-
dimetilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 52 minutos ES+ve
523 (MH)⁺

Ejemplo 1 acetato de 3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-
amino)hexil)oxi)butil)-N-isopropilbencensulfonamida

20 i) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)but-1-ynil]-N-
isopropilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 6 i ES+ve 599 (MH)⁺

126
123

ii) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil]oxi)butil]-N-
isopropilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 603 (MH)⁺

iii) 3-[4-([6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11-2-hidroxietyl]amino)hexil]oxi)butil]-N-
isopropilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 577 (MH)⁺

iv) acetato de 3-[4-([6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi)butil]-N-
isopropilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RI = 2 56 minutos ES+ve
537 (MH)⁺

Ejemplo 8 acetato de N-(tert-Butil-3-[4-([6-[(2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil]

20 bencensulfonamida

i) N-(tert-butil)-3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
yl]hexil]oxi)but-1-yl]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
25 descritos en el Ejemplo 6 i ES+ve 613 (MH)⁺

127
124

ii) N-(tert-butyl)-3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyl]oxy)butyl]bensensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 617 (MH)⁺

iii) N-(tert-Butyl)-3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxi-etil]amino)hexyl]oxi]butyl]bensensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 591 (MH)⁺

iv) acetato de N-(tert-Butyl)-3-[4-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexyl]oxi]butyl]bensensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2.63 minutos ES+ve 551 (MH)⁺

Ejemplo 9 acetato de 2-(hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-[4-[3-(piperidin-1-

20 ilsulfonil)fenil]butoxi]hexil]amino]etil]fenol

i) (5R)-5-[2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl]-3-[6-[(4-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]but-3-ynil]oxi)hexyl]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 6 i ES+ve 625 (MH)⁺

125

11) (5R)-5-[2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il]-3-(6-
{4-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-
oxazolidin-2-ona

Se preparo usando métodos similares a aquellos
 5 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 629 (MH)⁺

111) (1R)-1-[2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il]-2-[(6-
{4-[3-(piperidin-1-
ilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etanol

Se preparó usando metodos similares a aquellos
 10 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 603 (MH)⁺

iv) acetato de 2-(hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-
{4-[3-(piperidin-1-
ilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil)fenol

Se preparó usando métodos similares a aquellos
 15 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RF = 2.72 minutos ES+ve
 563 (MH)⁺

Ejemplo 10 1-[3-(4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil)etil)amino]-
hexil]oxi)butil)fenil]metansulfonamida

20 1) (3-yodofenil)metansulfonato de sodio

Una solución de bromuro de 3-yodobencilo (3g) y
 sulfito de sodio (1.26g) en acetona (15ml) y agua (30ml),
 se calentó a 70° durante 3 horas. El solvente se removió
 bajo presión reducida y el residuo se trituró en éter.

129
176

para dar el compuesto del título (3 8g) LCMS RT = 3 66 minutos

ii) cloruro de (3-yodofenil)metansulfonilo

Una mezcla agitada de (3-yodofenil)metansulfonato de sodio (3 6g) y cloruro de fosforilo (10 mmol) en sulfolano (20ml) y acetonitrilo (30ml), se calentó a 70° durante 2 horas. La mezcla se vació en trozos de hielo (200 ml) y el producto precipitado se colectó y se secó para dar el producto del título (2 8g) LCMS RT= 3 47 minutos

iii) (3-yodofenil)metansulfonamida

Una solución agitada de cloruro de (3-yodofenil)metanosulfonilo (1g) en THF (20ml), se trató con 0 88 de amoníaco (25ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se trituroó en éter para dar el compuesto del título (0 35g) LCMS RT = 2 71 minutos

iv) 3-[4-({6-[(5R)-5-[2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil}oxi)but-1-

111]fenil}metansulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 571 (MH)⁺

v) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

11]hexil}oxi)butil]fenilmetansulfonamida

130
127

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 575 (MH)*

vi) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl))

5 hidroxietil)amino)hexil)oxi)butil)fenil)metansulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 549 (MH)*

vii) 3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)-

10 etil)amino)hexil)oxi)butil)fenil)metansulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT-2 22 minutos ES+ve 509 (MH)

Ejemplo 11 acetato de 3-(5-((5-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-

15 hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil)etil)amino)pentil)oxi)bencensulfonamida

1) 5-((5-bromopentil)oxi)pent-1-ino

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 v LCMS RT = 3 62 minutos

ii) (5R)-5-[2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl]-3-[5-(pent-4-yniloxi)-pentil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vi LCMS RT = 3 50 minutos

128

iii) 3-[5-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]pentil}oxi)pent-1-
111]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 42 minutos

iv) 3-[5-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]pentil}oxi)pentil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 58 minutos

v) 3-[5-({5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-
hidroximetil]amino}pentil}oxi)pentil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT= 2 75 minutos

vi) acetato de 3-(5-({5-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino}pentil}oxi)pentil)
bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
20 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT= 2 46 minutos, ES+ve
495 (MH)⁺

Ejemplo 12 acetato de 3-(3-({7-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil}oxi)propil)

25 bencensulfonamida

1) 3-[(7-Bromoheptil)oxi]prop-1-ino

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 v LCMS RT = 3 63 minutos

11) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[7-

5 (prop-2-iniloxi)heptil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vi LCMS RT = 3 57 minutos

111) 3-[3-[(7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

11) 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil]oxi]prop-1-

10 inil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 51 minutos

1v) 3-[3-[(7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

15 11]heptil]oxi]propil]bencensulfanamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 58 minutos

v) 3-[3-[(7-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

11)-2-

20 hidroxietil]amino)heptil]oxi]propil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT= 2 75 minutos

vi) 3-[3-[(7-[(2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil]oxi]propil]

25 bencensulfonamida

133
130

Se preparo usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT= 2 46 minutos, ES+vc 495 (MH) *

Ejemplo 13 acetato de 3-(6-[4-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-
5 hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)butoxi]hexil]
bencensulfonamida
1) 6-(4-Bromobutoxi)hex-1-ino

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 v LCMS RT=3 49 minutos

10 11) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[4-
(hex-5-yniloxi)butyl]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vi LCMS RT= 3 48 minutos

15 111) 3-(6-[4-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]butoxi]-hex-1-
111)bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT= 3 42 minutos

20 1v) 3-(6-[4-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]butoxi]hexil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT= 3 58 minutos

25 v) 3-[6-[4-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3,-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxietyl]amino]butoxi]hexil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 66 minutos

vi) acetato de 3-{6-[4-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)butoxi]hexil}

5 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 47 minutos ES+ve 495 (MH)⁺

Ejemplo 14 4-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

10 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]

butan-1-sulfonamida

1) 4-(3-yodofenil)butil metansulfonato

Se agitó 4-(3-yodofenil)butan-1-ol (1 7g) con diisopropilamina (1 74ml) y cloruro de metansulfonilo
15 (0 66ml) en diclorometano (50ml) a 21° durante 2 horas

La solución se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, agua, agua acidificada con algunas gotas de HCl 2M y agua, cada vez se extrajo con diclorometano Las capas orgánicas combinadas se secaron
20 (MgSO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del título (2 23 g), tlc Rf = 0 28 (1 3-acetato de etilo en ciclohexano)

11) 4-(3-yodofenil)butan-1-sulfonamida

Se agitó el 4-(3-yodofenil)butil metansulfonato
25 (0 354g) con yoduro de sodio (0 75g) en acetona (5ml)

135
132

bajo nitrógeno durante 3 horas a 35° durante 30 minutos
 La mezcla se dividió entre diclorometano y agua La capa
 acuosa se extrajo con más diclorometano y las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con agua Después de
 5 secar (MgSO₄) la solución se evaporó hasta un aceite
 Esto se disolvió en etanol (10ml) y agua (5ml) y la
 mezcla se fue a reflujo en un baño de vapor durante 12
 horas con sulfato de sodio (0 138g) La mezcla se enfrió
 y el sólido se colectó por filtración, se lavó y se secó
 10 Este residuo se fue a reflujo con oxícloruro de fósforo
 (4ml) bajo nitrógeno durante 4 horas, y después se secó
 por ventilación con una corriente de nitrógeno Se agregó
 0 880 de una solución de amoníaco (5ml) y la mezcla se
 fue a reflujo durante 2 horas Se agregó más solución de
 15 amoníaco (5ml) y el reflujo continuó durante 45 minutos
 La mezcla se enfrió y el sólido se colectó por
 filtración, se lavo con agua y se seco para dar el
 compuesto del título (0 2g) LCMS RT =3 15 minutos
111) 4-{3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
 20 6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi)but-1-
inil]fenil}butano-1-sulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
 descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT= 3 62 minutos

136
133

iv) 4-[3-[4-[(6-(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil]oxi]butil]fenil]butan-1-sulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT= 3.71 minutos

v) 4-[3-[4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil]butan-1-sulfonamida

Se agitó 4-[3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-
10 benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil]oxi]butil]fenil]butan-1-sulfonamida (0.097g) y
se fue a reflujo con trimetilsilanoato de potasio (0.1g)
bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se evaporó
hasta secarse y se volvió a evaporar con metanol. El
15 residuo se tomó en metanol y se cargó en un cartucho Bond
Elut SCX2 (10g) que se acondicionó previamente con
metanol. El cartucho se dejó durante 30 minutos y después
se eluyó sucesivamente con metanol y después con 0.880 de
solución de amoníaco acuoso al 1% en metanol. Esto dio el
20 compuesto del título (0.064g), LCMS RT= 2.72 minutos,
ES+ve 551 (MH)⁺

Ejemplo 15 3-[5-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]pentil]bencensulfonamida

25 1) 5-[(6-bromohexil]oxi]pent-1-ino

137
134

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 v GCMS RT = 5 6 minutos

11) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(pent-1-eniloxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 iv LCMS RT = 3 65 minutos

111) 3-[5-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)pent-1-enil)bencensulfonamida

10 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 76 minutos

1v) 3-[5-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)pentil)bencensulfonamida

15 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 57 minutos

v) 3-(-5-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)pentil)bencensulfonamida

20 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 14 v LCMS R = 2 47 minutos, ES+ve 509 (MH)⁺

Ejemplo 16 3-(6-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)hexil)

25 bencensulfonamida

138
135

1) 6-[(6-bromohexil)oxi]hex-1-ino

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 v GCMS RT = 5 99 minutos

11) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il) 3-[6-

5 (hex-5-iniloxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 iv LCMS RT = 3 73 minutos

111) 3-[6-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]hex-1-

10 inil]bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 74 minutos

iv) 3-[6-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

15 il]hexil]oxi]hexil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 69 minutos

v) 3-(6-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]hexil)

20 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 14 v LCMS RT = 2 57 minutos, ES+ve 523 (MH)⁺

Ejemplo 17 acetato de 3-(3-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-

25 hidroxi-3-

139
136

(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]propil]

bencensulfonamida

1) 3-[(6-Bromohexil)oxi]prop-1-ino

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 v

δ (CDCl₃) 4.13 (2H, s), 3.52 (2H, t, J 7Hz), 3.41 (2H, t
J 7Hz), 2.42 (1H, t J 2Hz), 1.91 hasta 1.82 (2H, m),
1.66 hasta 1.58 (2H, m) y 1.51 hasta 1.35 (4H, m)

11) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-
10 (prop-2-yniloxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 vi LCMS RT = 3.45 minutos

111) 3-[3-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]prop-1-

15 inil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3.52 minutos

iv) 3-[3-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

20 il]hexil]oxi]propil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3.48 minutos

v) 3-[3-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
6-il)-2-hidroxietil]amino)hexil]oxi]propil]

25 bencensulfonamida

A40
137

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 81 minutos

vi) acetato de 3-(3-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)propil)

5 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT= 2 48 minutos, ES+ve481 (MH)⁺

Ejemplo 18 acetato de 3-(4-([5-((2R)-2-hidroxi-2-[4-

10 hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil)amino)pentil]oxi)butil)

bencensulfonamida

i) 4-[(5-bromopentil)oxi]but-1-ino

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 v

δ (MeOD) 3 2 (2H, t, J 7Hz), 3 41 hasta 3 32 (4H, m), 2 32 (2H, dt, J 2 7 Hz), 2 15 (1H, t, J 2Hz), 1 81 hasta 1 73 (2H, m), 1 54 hasta 1 38 (4H, m)

ii) (5R)-3-[5-(But-3-iniloxi)pentil]-5-(2,2-dimetil-4H-

20 1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vi LCMS RT = 3,87 minutos

iii) 3-[4-([5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi)but-1-inil]

25 bencensulfonamida

111
138

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 47 minutos

iv) 3-[4-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)butil]

5 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 37 minutos

v) 3-[4-[(5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-(hidroxietil)amino]pentil)oxi]butil]

10 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 81 minutos

vi) acetato de 3-[4-[(5-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino]pentil]oxi]butil]

15 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 41 minutos,
ES+ve 481 (MH)⁺

Ejemplo 19 acetato de N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-3-(4-

20 [(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil]

bencensulfonamida

N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-
4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

25 11]hexil]oxi]but-1-1nil]bencensulfonamida

#2
139

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 72 minutos

- 1) N-[3-aminosulfonil]fenil]-3-[4-[[6-[(5R)-5-(2,2-dimetil 1H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxadioxin-3-il]hexil]oxi]butil]bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT=3 61 minutos

- 11) N-[3-(aminosulfonil)fenil]3-[4-[[6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]butil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 88 minutos

- 11) acetato de N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-3-(4-[[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]butil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 95 minutos, ES+ve 650 (MH)⁺

- 20 Ejemplo 20 1-[4-(4-[[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]butil]fenil]metansulfonamida

- 1) (4-yodofenil)metansulfonato de sodio

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 i tlc (SiO₂, 1:1 EtOAc/Ciclohexano/ 1% AcOH) R_f=0.57)

ii) 1-(4-yodofenil)metansulfonamida

5 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 iii LCMS RT = 2.63 minutos

iii) 1-[4-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil)oxi]but-1-yl]fenil]metansulfonamida

10 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3.43 minutos

iv) 1-[4-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil)oxi]butyl]fenil]metansulfonamida

15 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3.50 minutos

v) 1-[4-[4-([6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butyl]fenil]metansulfonamida

20 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 14 v LCMS RT = 2.35, ES+ve 509 (MH)⁺

Ejemplo 21 1-[2-[4-([6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butyl]fenil]

25 metansulfonamida

141

1) (2-yodofenil)metansulfonato de sodio

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 i tlc (SiO₂, 1:1 EtOAc/Ciclohexano/ 1% AcOH) Rf = 0.63

5 11) 1-(2-yodofenil)metansulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 iii LCMS RT = 2.44 minutos

iii) 1-(2-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil)oxi]but-1-

10 inil]fenil]metansulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3.46 minutos

iv) 1-(2-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

15 yl]hexil]oxi]butil]fenil]metansulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3.50 minutos

v) 1-[2-(4-([6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil]

20 metansulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 14 v LCMS RT = 2.40, ES+ve 509 (MH)⁺

Ejemplo 22 acetato de N-Bencil-3-(4-([6-[(2R)-2-

25 hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

145;
142;

(hidroximetil)pentil}etil}amino)hexil}oxi}butil)

bencensulfonamida

1) N-Bencil-3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-il))-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

5 il}hexil}oxi}but-1-il}bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 6 i ES+ve 647 (MH)⁺

ii) N-Bencil-3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-il))-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}hexil)

10 oxi}butil}bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 651 (MH)⁺

iii) N-Bencil-3-[4-((6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-il))-2-

15 (hidroxietil}amino)hexil}oxi}butil}bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 625 (MH)⁺

iv) N-bencil-3-[4-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2.72 minutos, ES+ve 585 (MH)⁺

Ejemplo 23 acetato de 4-((1R)-2-[(6-(4-[3-

(([(Etilamino)carbonil}amino}sulfonil}fenil}butoxi}hexil)

amino]-1-hidroxietil)-1-hidroxi-2-(hidroximetil)benceno

196
143

1) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)butil-N-
((etilamino)carbonil)bencensulfonamida

Se agregó isocianato de etilo (0 015g) a una mezcla
5 agitada de 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11)hexil)oxi)butil]bencensulfonamida (0 11 g) y K₂CO₃
(0 055g) en acetona (2ml) La mezcla se calentó a reflujo
durante 2 horas, y después se agregó isocianato de etilo
10 (0 005g) Después de 0 5 horas, la mezcla de reacción se
enfrió y se apagó con agua (1ml) La mezcla se dividió
entre EtOAc (20ml) y H₂O (20ml) La fase acuosa se
extrajo con EtOAc (20ml) Las fases de EtOAc combinadas
se lavaron con salmuera (10 ml) después se secaron
15 (Na₂SO₄) y se concentraron El residuo se purificó por SPE
(sílice 5g) con CH₂Cl₂ (2x15 ml), Et₂O (2x15ml) y EtOAc
(2x15ml), la evaporación de las fracciones de etOAc
proporcionó el compuesto del título (0 067 g) ES+ve 632
(MH)⁺

20 11) acetato de 4-((1R)-2-((6-((4-[3-
((etilamino)carbonil)amino)sulfonil)fenil]butoxi)hexil)
amino]-1-hidroxietil)-1-hidroxi-2-(hidroximetil)benceno

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 86 minutos
25 ES+ve606(MH)⁺

142
144

Ejemplo 24 acetato de 3-(4-([6-((2-Hidroxí-2-[4-hidroxí-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil) bencensulfonamida

1) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

5 hidroxietilcarbamato de tert-butilo

La recristalización de un lote de (R S) Ejemplo 1 111 (78 94g) dio el compuesto del título (27 6g) LCMS RT = 3 31 minutos

11) 5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-

10 oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 iv ES+ve 250 (MH)⁺

111) 3-[6-(But-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxizolidin-2-ona

15 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vi ES+ve 402 (MH)⁺

iv) 3-[4-((6-[5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)but-1-inil)bencensulfonamida

20 Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 557 (MH)⁺

v) 3-[4-((6-[5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)butil)bencensulfonamida

A48.
145

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 561 (MH)⁺

vi) 3-(4-[(6-[(2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxi-etil]amino)hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

5 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 535 (MH)⁺

vii) acetato de 3-(4-[(6-[(2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil]

bencensulfonamida

10 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 90 minutos, LCMS 405 (MH)⁺

Ejemplo 25 acetato de 3-(4-[(6-[(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil]

15 bencensulfonamida

i) 3-(4-[(6-[(2S)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hidroxietil]amino)hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Resolución de 3-(4-[(6-[(2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hidroximetil]amino)hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

(0 403g) en una columna HPLC Chiralcel OJ usando etanol al 40%/heptano, proporcionó el compuesto del título (0 096g)

25 ii) acetato de 3-(4-[(6-[(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil}etil}amino)hexil}oxi}butil}

bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 44 minutos,

5 ES+ve495(MH)⁺

Ejemplo 26 acetato de N-[4-(((3-(4-((6-((2R)-2-hidroxi-

2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil}etil}amino)hexil}oxi}butil)fenil}

sulfonil}amino)fenil]acetamida

10 1) N-(4-(((3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3,-

benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

yl}hexil}oxi}but-1-

inil}fenil}sulfonil}amino]fenil]acetamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos

15 descritos en el Ejemplo 1 vii ES-ve 688 (M-H)⁻

11) N-(4-(((3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

yl}hexil}oxi}butil}fenil}sulfonil}amino]fenil]acetamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos

20 descritos en el Ejemplo 1 viii ES-ve 692 (M-H)⁻

111) N-(4-(((3-[4-((6-((2R)-2-(2,2-Dimetil)-4H-1,3-

benzodioxin-6-yl-2-

hidroxietil}amino)hexil}oxi}butil}fenil}sulfonil}amino)

fenil]acetamida

186
147

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 668 (MH)⁺

iv) acetato de N-[4-([3-(4-[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-

- 5 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]
sulfonil]amino)fenil]acetamida GW 671337A R5965/48/11

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 59 minutos, ES+ve 628 (MH)⁺

- 10 Ejemplo 27 acetato de N-Ciclobutil-3-(4-[6-((2R)-2-

hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)

bencensulfonamida

i) N-ciclobutil-3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

- 15 benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
il]hexil]oxi)but-1-il]bencensulfonamida.

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 611 (MH)⁺

ii) N-Ciclobutil-3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

- 20 benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
il]hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 615 (MH)⁺

151
143

iii) N-ciclobutil-3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxi)etil)amino)hexil)oxi)butil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 589 (MH)⁺

iv) acetato de N-Ciclobutil-3-(4-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil)bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 72 minutos, ES+ve 549 (MH)⁺

Ejemplo 28 acetato de N-Ciclohexil-3-(4-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil)bencensulfonamida

i) N-Ciclohexil-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)but-1-ynil)bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 639 (MH)⁺

ii) N-Ciclohexil-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)butil)bencensulfonamida

152
149

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 643 (MH)⁺

iii) N-ciclohexil-3-(4-([6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

5 hidroxietil]amino)hexil]oxi]butil)bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 617 (MH)⁺

iv) acetato de N-Ciclohexil-3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

10 (hidrometil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil)bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 85 minutos ES+ve 577 (MH)⁺

15 Ejemplo 29 acetato de 3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil)-N-(2-morfolin-4-iletil)bencensulfonamida

i) 3-[4-([6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

20 yl)-2-oxo-1,3-oxizolidin-3-yl]hexil]oxi]but-1-ynil]-N-(2-morfolin-4-iletil)bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos dcscritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 670 (MH)⁺

108
150

11) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)butil]-N-(2-
morfolin-4-iletil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 674 (MH)⁺

111) 3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxietil]-amino]hexil]oxi]butil]-N-(2-morfolin-
4-ilmetil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 648 (MH)⁺

iv) acetato de 3-[4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]-amino]hexil]oxi]butil]-N-(2-
morfolin-4-iletil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 22 minutos,
ES+ve 608 (MH)⁺

Ejemplo 30 N-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]-3-[4-[(6-[(2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil]

20 bencensulfonamida

1) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)but-1-inil]-N-[2-
(2-hidroxietoxi)etil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
25 descritos en el Ejemplo 6 i ES-ve 645 (MH)⁺

151

11) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
11]hexil]oxi)butil]-N-[2-(2-
hidroxi)etoxi)etil]bencensulfonamida

- 5 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 647 (MH)⁺

111) N-[2-(2-Hidroxi)etoxi)etil]-3-(4-([6-[(2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil]

- 10 bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 14 v LCMS RT = 2 62 minutos ES+ve 583 (MH)⁺

Ejemplo 31 acetato de N-(4-fluorofenil)-3-(4-([6-[(2R)-

- 15 2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil]
bencensulfonamida

1) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

- 20 11]hexil]oxi)but-1-ynil]-N-(4-
fluorofenil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 651 (MH)⁺

155
152

ii) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)butil]-N-(4-
fluorofenil)bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 655 (MH)⁺

iii) 3-[4-([6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxietil]amino)hexil]oxi]butil]-N-(4-
fluorofenil)bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 629 (MR)⁺

iv) acetato de N-(4-fluorofenil)-3-(4-([6-[(2R)-2-
hidroxil-2-[4-hidroxil-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil)
bencensulfonamida

15 Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 81 minutos,
ES+ve 589 (MH)⁺

Ejemplo 32 acetato de N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-(4-
[6-[(2R)-2-hidroxil-2-[4-hidroxil-3-

20 (hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil)
bencensulfonamida

i) N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-
dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)but-1-

25 inil]bencensulfonamida

156
153

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 712 (MH)⁺

ii) N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)]-2-

5 oxo-1,3-oxazolidin-3-

yl]hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 716 (MH)⁺

iii) N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-

10 dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)]-2-

hidroxietil]amino)hexil]oxi)butil]bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 690 (MH)⁺

iv) acetato de N-[4-(Aminosulfonil)fenil]-3-[4-[(6-

15 [(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil]

bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2.61 minutos,

20 ES+ve 650 (MH)⁺

Ejemplo 33 acetato de 2-(Hidroximetil)-4-[(1R)-1-

hidroxi-2-[(6-(4-[3-(piperazin-1-

ilsulfonil)fenil]butoxi)hexil]amino)etil]fenol

157
154

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-
(4-[3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]but-3-
inil)oxi]hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 626 (MH)⁺

ii) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-
(4-(3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]butoxi]hexil)-1,3-
oxazolidin-2-ona

Se preparó usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 630 (MH)⁺

iii) (1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-
(4-[3-(piperazin-1-
ilsulfonil)fenil]butoxi]hexil)amino]etanol

Se preparó usando métodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 604 (MH)⁺

iv) acetato de 2-(hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-
(4-[3-(piperazin-1-
ilsulfonil)fenil]butoxi]hexil)amino]etil]fenol

Se preparó usando métodos similares a aquellos
20 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 23 minutos,
ES+ve 564 (MH)⁺

Ejemplo 34 acetato de 3-(4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil)-N-(1-
25 metil-1-feniletil)bencensulfonamida

153
15

i) 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)but-1-inil]-N-(1-
metil-1-feniletil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 vii ES-ve 673 (M-H)⁻

ii) 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)butil]-N-(1-
metil-1-feniletil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 viii ES-ve 677 (M-H)⁻

iii) 3-[4-((6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroximetil]-amino)hexil)oxi)butil]-N-(1-metil-1-
feniletil)bencensulfonamida

Se preparo usando metodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 653 (MH)⁺

iv) acetato de 3-[4-((6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil)oxi)butil]-N-(1-
metil-1-feniletil)bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos
20 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 90 minutos,
ES+ve 613 (MH)⁺

Ejemplo 35 acetato de 5-[4-((6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-(hidroximetil)-

fenil]etil]amino)hexil)oxi)butil]-2-

25 metoxibencensulfonamida

189
156

1) 5-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi]but-1-inil]-2-
metoxibencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos
5 descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 587 (MH)⁺

11) 5-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi]butil]-2-
metoxibencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos
10 descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 591 (MH)⁺

111) 5-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxi-11]amino]hexil]oxi]butil]-2-
metoxibencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos
15 descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 565 (MH)⁺

1v) acetato de 5-[4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]-2-
metoxibencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
20 descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 41 minutos,
ES+ve 525 (MR)⁺

Ejemplo 36 (E)-2-[3-[4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil]-N-

25 metiletensulfonamida

160
15X

i) 4-(3-Bromofenil)but-3-in-1-ol

Una solución enfriada, agitada de 1-bromo-3-yodobenceno (31g) y 3-butin-ol (7ml) en acetonitrilo (100ml) y trietilamina (100ml), se purgó con nitrógeno durante 20 minutos bajo nitrógeno. Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio (500mg) y yoduro cuproso (800mg). La mezcla se agitó durante 18 horas y después el solvente se removió in vacuo. El aceite residual se trituró con acetato de etilo (200ml) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó por cromatografía en Biotage (90g) eluyendo con petróleo ligero 40-60° - dietil éter (3/2) para dar el compuesto del título (21g). LCMS RT = 3.26 minutos.

ii) 4-(3-Bromofenil)butan-1-ol

Una solución de 4-(3-bromofenil)but-3-in-1-ol (21g) en etanol (1000ml), se hidrógeno sobre óxido de platino (500mg) durante 4 horas. El catalizador se removió por filtración, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (18g). tlc (SiO₂) dietil éter R_f=0.38.

20 iii) 1-bromo-3-{4-[(6-bromohexil)oxi]butil}benceno

Una mezcla agitada de 4-(3-bromofenil)butan-1-ol (18g) y 1,6-dibromohexano (48ml) en hidróxido de sodio acuoso al 50% (500ml) con bromuro de tetrabutylamonio (1.5g), se agitó durante 2 días a 20°. La mezcla se vació en agua (1000ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x

161
158

500ml) los extractos combinados se lavaron con agua (1000ml), se secaron (Na_2SO_4) El solvente se removió in vacuo y el aceite residual se purificó por cromatografía instantánea (500g) usando diclorometano como eluyente, cambiando a petróleo ligero (40-60°)-dietil éter (9 l) para dar el compuesto del título (18g) LCMS RT = 4 34 minutos

iv) (5R)-3-{6-[4-(3-Bromofenil)butoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

10 Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 690mg) a una solución agitada de 5R-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (3 0g) en DMF seco (35ml) a 5°C bajo nitrógeno Después de 20 minutos, se agregó una solución de 1-bromo-3-{4-[(6-bromohexil)oxi]butil}benceno (5 64g) en DMF seco (15ml)

15 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla se vació en una solución de cloruro de sodio (300ml) y se extrajo en acetato de etilo (3x100ml) Los extractos combinados se lavaron con agua (200ml), se

20 secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron El aceite residual se purificó por cromatografía en Biotage (90g) eluyendo con dietil éter-petróleo ligero (pe 40-60) (4 l) para dar el compuesto del título (5 2g) LCMS RT = 4 13 minutos

162
159

v) (E)-2-(3-(4-(6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl))-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)butil)fenil)-N-metiletensulfonamida

Una mezcla de (5R)-3-(6-[4-(3-bromofenil)butoxi]hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-ona (10g), N-metiletensulfonamida (WO 95/09166) (462mg), tri-*o*-tolilfosfina (200mg), acetato de paladio (165mg) y trietilamina (5ml) en DMF seco (15ml), se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se vació en agua (200ml) y se extrajo en acetato de etilo (3x50ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100ml) y (Na₂SO₄) y se evaporaron in vacuo. El aceite residual se purificó por cromatografía en Biotage (40g) eluyendo con dietil éter-acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título (220mg). LCMS RT = 3.70 minutos.

vi) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl))-2-

20 hidroxietil)amino]hexil)oxi]butil)fenil)-N-metiletensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix. LCMS RT = 2.96 minutos.

vii) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

163
160

(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-N-
metiletensulfonamida

Una solución de (E)-2-(3-(4-([6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

5 hidroxietil]amino)hexil]oxi]butil)fenil)-N-
metiletensulfonamida (100mg) en metanol (15ml) se
administro en un cartucho Bound Elut SCX2 (10g), que se
condiciono previamente en metanol El cartucho se eluyo
con metanol (2x25 ml) seguido por amoniaco acuoso al 15%-
10 metanol (2x20ml) La evaporacion de las últimas
fracciones dio el compuesto del título (70mg) LCMS RT =
2.59 minutos, ES+ve 535 (MH)

viii) (E)-2-[3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-
3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-
15 N-metiletansulfonamida compuesto con ácido (2E)-but-2-
enedioico (1.1)

Una solución de (E)-2-[3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-
[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-N-
20 metiletensulfonamida (60mg) y acido fumárico (6.5mg) en
etanol, se evaporo hasta secarse para dar el compuesto
del título (66mg) LCMS RT = 2.65 minutos, ES+ve 537
(MH)'

164
161

Ejemplo 37 2-[3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil]fenil]etansulfonamida

i) tert-butil vinilsulfonilcarbamato

5 Se agregó di-tert-butildicarbonato (8 62g) a una solución enfriada (baño de hielo), agitada de etensulfonamida (S Hirooka, Bull Chem Soc Jpn 1991, 64, 1411) (3 4g), 4-(dimetilamino)piridina (410mg) y trietilamina (7ml) en diclorometano (40 ml) bajo
10 nitrógeno La solución se agitó durante 30 minutos, se lavo con ácido clorhídrico 2M (30ml), agua (50ml) y se secó (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título (5 0g) tlc (SiO₂, 1:1 dietil éter-ciclohexano) R_f=0 4

ii) (E)-2-[3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil]oxi)butil]fenil]etensulfonamida

15

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 36 v LCMS RT = 3 6 minutos

iii) (E)-2-[3-(4-([6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietil]amino)hexil]oxi)butil]fenil]etensulfonamida

20

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 87 minutos

iv) (E)-2-[3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

165
162

(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]

etensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 55 minutos

5 v) 2-[3-(4-[[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]
etanosulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 2 73 minutos,

10 F+ve 523 (MH)⁺

Ejemplo 38 acetato de 5-4-[[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-

(hidroximetil, fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil][1,1'-
bifenil]-3-sulfonamida

15 1) tert-Butil (3,5-diiodofenil)sulfonilcarbamato

Se agregó ditert-butil dicarbonato (1 11g) a una solución agitada de 3,5-di-yodo-bencensulfonamida (Tsatsas, Chem Chron 1974, 3, 143) (1 6g), 4-(dimetilamino)piridina (50mg) y trietilamina (0 8ml) en 20 diclorometano (30ml) a 5°. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con ácido clorhídrico 1M (30ml), agua (50ml) y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (1 6g) LCMS RT= 4 24 minutos

166
163.

ii) tert-butyl (3,5-diiodophenyl)sulfonyl(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)carbamate

Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 157mg) a una solución agitada de tert-butyl (3,5-diiodophenyl)sulfonylcarbamato (1.6g) en DMF (10ml) a 5° bajo nitrógeno. Después de 10 minutos, se agregó cloruro de 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (0.61 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vació en cloruro de amonio acuoso (100ml) y se extrajo en dietil éter (3x40ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (30ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del título (1.95g). ICMS RT= 4.47 minutos.

iii) tert-butyl 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexyl)oxy)but-1-ynyl]-5-yodophenyl)sulfonyl(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)carbamate

Una solución de (5R) 3-[6-(but-3-yniloxy)hexyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-ona (233mg) y tert-butyl (3,5-diiodophenyl)sulfonyl(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)carbamato (410mg) en acetonitrilo seco (3ml) y trietilamina (3ml), se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se agregó después yoduro cuproso (50mg) y

167
164

diclorobis(trifenilfosfina)paladio (50mg) La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se evaporó hasta secarse El aceite residual se purificó por cromatografía en Biotage (8g) eluyendo con dietil
 5 etil-éter de petróleo (pe 40-60°) Las fracciones apropiadas se evaporaron para dar el compuesto del título (190mg) LCMS RT = 4.54 minutos

iv) 3-(((ter-butoxicarbonil)(2-trimetilsilil)etoxi)metil)amino)sulfonil]-5-[4-((6-[(5R)-
 10 5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-
oxazolidin-3-il]hexil)oxi)but-1-il]-1,1'-bifenilo

Una mezcla agitada de tert-butil 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)but-1-il]-5-
 15 yodo)fenil)sulfonil(2-
 (trimetilsilil)etoxi)metil)carbamato (190mg), ácido bencenborónico (62mg) en dimetoxietano (4ml) y carbonato de sodio 1M (2ml) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (25mg), se calentó a
 20 80°C durante 1 hora La mezcla se vació en agua (20ml) y se extrajo en acetato de etilo (3x30ml) Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron El aceite residual se purificó por cromatografía en Biotage (8g) eluyendo con ciclohexano-dietil éter (4 l) para dar el
 25 compuesto del título (140mg) LCMS RT = 4.54 minutos

168,
165

- v) 3-(((tert-butoxicarbonil){2-(trimetilsilil)etoxi}metil)amino)sulfonil}-5-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-1,1'-bifenilo
- Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 4 55 minutos
- vi) 5-[4-({6-({(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil}amino)hexil}oxi)butil)][1,1'-bifenil-3-sulfonamida
- 10 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT= 2 86 minutos
- vii) acetato de 5-[4-({6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi)butil)][1,1'-bifenil]-3-sulfonamida
- 15 Se preparo usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT= 2 76 minutos ES+ve 571 (MH)
- Ejemplo 39 acetato de 3-[4-({6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil}oxi)butil]-5-pentilbencensulfonamida
- 20 i) tert-butil {3-[4-({6-({(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-il]-5-pent-1-il}fenil}sulfonil{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}carbamato
- 25

169
166

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 4 77 minutos

- ii) tert-butyl 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexyl)oxy)butyl)-5-pentylphenyl)sulfonyl(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)carbamate

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 4 7 minutos

- iii) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)-5-pentylbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT= 3 21 minutos

- iv) acetato de 3-(4-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)butil)-5-pentilbencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT= -2 93 minutos, ES+ve 565 (MH)⁺

- 20 Ejemplo 40 3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil))aminohexil)oxi)butil)bencensulfonamida

(1) 6-(But-3-yniloxi)hexanal

- 25 Se agrego 6-bromohexilbut-3-ynil éter (DE3513885A1) (525mg) en DMSO (2ml) a una mezcla de bicarbonato de

140
16A

sodio (1g) en DMSO (8ml) a 150°C con agitación vigorosa y burbujeo de nitrógeno a través de la solución. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 150°C y se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con dietil éter y las capas de éter combinadas se lavaron con ácido clorhídrico diluido, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta secarse para dar el compuesto del título (325mg). IR 1726 cm⁻¹ MS(TSP+ve) m/z 186 (M+MH₄)⁺

10 11) (1R)-2-([6-(but-3-enil)hexil][(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)etanol

Una mezcla de 6-(but-3-enil)hexanal (434mg) y (1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-([(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino)etanol (710mg) (WO/0196278) en cloroformo (10ml), se calentó a 20°C con triacetoxiborohidruro de sodio (866mg) y se agitó bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuosa. La

15 fase orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó y se purificó en un cartucho Bond Elut de sílice (10g) eluyendo con diclorometano, dietil éter y finalmente acetato de etilo para dar el compuesto del título (810mg). LCMS RT = 2.69

20 minutos, ES+ve m/z 496 (M+H)⁺

171
168

iii) 3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxi-etil][(1S)-2-hidroxi-1-
feniletil]amino)hexil]oxi)but-1-ynil)bencensulfonamida

Se preparo usando métodos similares a aquellos
5 de citos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT =2 85 minutos

iv) 3-(4-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil)
bencensulfonamida

Se hidrogeno 3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil)-4H-1,3-
10 benzodioxin-6-11)-2-hidroxi-etil][(1S)-2-hidroxi-1-
feniletil]amino)hexil]oxi)but-1-ynil)bencensulfonamida
(104 mg) en etanol (50ml) sobre catalizador Pearlman
(60mg) durante 4 horas y después sobre Pd/C al 10%
(100mg) durante 4 dias El catalizador se removió por
15 filtración y se lavo con etanol El filtrado se concentró
y despues se aplicó a un cartucho SCX-2 eluyendo con
metanol, seguido por amoniaco 0.67M en metanol Las
fracciones de amoniaco se concentraron y se purificaron
por cromatografía en Biotage (4g cartucho) eluyendo con
20 diclorometano-metanol-amoniaco 2M en metanol (50 0 8 1)
para dar el compuesto del título (11mg) LCMS RT = 2 34
minutos, ES+ve 495 (M+H)⁺

Ejemplo 41 3-fluoro-5-(4-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)butil)
25 bencensulfonamida

172
1691) 3-fluoro-5-yodobencensulfonamida

Se agregó 3-fluoro-5-yodoanilina (3.06g) (WO 9623/83) a una mezcla agitada de ácido clorhídrico concentrado (4ml) y agua (4ml). Se agregó ácido acético glacial (8ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C. Se agregó una solución de nitrito de sodio (0.99g) en agua (8ml) manteniendo la temperatura entre -5°C y -2°C. Después de que la adición se completó, la reacción se agitó durante 10 minutos. A la mitad del tiempo, se agregó ácido acético glacial (20ml) con gas de dióxido de azufre durante 0.25 horas, después se agregó cloruro de cobre(I) (0.353g). Se burbujeó dióxido de azufre adicional a través de la solución hasta que se obtuvo una suspensión fina. La mezcla se enfrió hasta 5°C y después se trató en porciones con la sal de diazonio preparada arriba. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó hielo (50g). La mezcla se extrajo con éter (100ml) y las fases orgánicas se lavaron con solución de NaHCO₃ (2 x 100ml), después con agua (100ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (30ml) a 0°C y se agregó amoníaco acuoso (0.880, 5ml). Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc (100ml) y agua (100ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por

173
170

cromatografía usando ciclohexano-EtOAc (5 1 después
3 l) la evaporación de las fracciones y la trituración
del residuo con ciclohexano, proporcionó el compuesto del
título (0.886g) ES+ve 299 (M-H)⁺

- 5 ii) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)but-1-ynil]-5-
fluorobencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 vii ES+ve 575 (MH)⁺

- 10 iii) 3-[4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)hexil)oxi)butyl]-5-
fluorobencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 579 (MH)⁺

- 15 iv) 3-[4-((6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
11)-2-hidroxietil)amino)hexil)oxi)butyl]-5-
fluorobencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 553 (MH)⁺

- 20 v) 3-Fluoro-5-(4-((6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil)etil)amino)hexil)oxi)butyl)-
bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos
descritos en el Ejemplo 36 vii LCMS RT = 2.50 minutos,

- 25 ES+ve 513 (MH)⁺

174
171

Ejemplo 42 5-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-oxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)3-trifluorometilbencensulfonamida

1) 3-Bromo-5-trifluorometilbencensulfonamida

5 Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ES+ve 302,304 (M-H)⁻

11) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi)but-1-inil]-5-

10 (trifluorometil)bencensulfonamida

Se preparó usando metodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 6 1 ES+ve 625 (MH)⁺

111) 3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil]oxi)butil]-5-

15 trifluorometilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii ES+ve 629 (MR)⁺

iv) 3-[4-([6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-hidroximetil]amino)hexil]oxi)butil]-5-

20 (trifluorometil)bencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix ES+ve 603 (MH)⁺

v) 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)-5-

25 (trifluorometil)bencensulfonamida

175
172

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 36 vii LCMS RT = 2 57 minutos, ES+ve 563 (MH)⁺

Ejemplo 43 3-(4-((6-((2R)-2-Hidroxí-2-[4-hidroxí-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil)-5-metilbencensulfonamida

1) 3-Bromo-5-metilbencensulfonamida

Se preparó a partir de 3-bromo-5-metilanilina (EP303387A1) usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 41(i) LCMS RT = 2 80 minutos

11) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)but-1-inil-5-metilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 54 minutos

111) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-11]hexil)oxi)butil-5-metilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 60 minutos

1v) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-11)-2-hidroxietil]amino)hexil)oxi)butil)-5-metilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 73 minutos

176
173

v) 3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)-5-metilbencensulfonamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 43 minutos, ES+ve 509 (MH)

Ejemplo 44 acetato de N-([3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)fenil]

10 sulfonil)glicina

N'-((3-yodofenil)sulfonil)glicinamida

Se agitó cloruro de (3-yodofenil)sulfonilo (0 303g) con clorohidrato de glicinamida (0 122g) y diisopropiletilamina (0 3ml) en DMF (4ml) a 21° durante 24 horas La mezcla se evaporó hasta secarse y se aplicó a un cartucho Bond Elut de sílice (10g) El cartucho se eluyó con CH₂Cl₂, Et₂O y EtOAc Esto dio el compuesto del título (0 146g), LCMS RT =2 36 minutos, ES+ve 341 (MH)⁺

11) N²-([3-(4-([6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)but-1-il]fenil)sulfonil)glicinamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 vii LCMS RT = 3 26 minutos, ES+ve 614 (MH)⁺

177
174

iii) N²-([3-[4-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexil]oxi)butil]fenil)sulfonil]glicinamida

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 viii LCMS RT = 3 23 minutos, ES+ve 618 (MH)⁺

iv) N-([3-[4-([6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil)sulfonil]glicina

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 ix LCMS RT = 2 70 minutos ES+ve 593 (MH)⁺

v) acetato de N-([3-[4-([6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil)sulfonil]glicina

Se preparó usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 x LCMS RT = 2 38 minutos, ES+ve 553 (MH)⁺

Ejemplo 45 3-(4-([6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]bencensulfonamida

(i) 6-Bromohexil but-3-ynil éter

Una mezcla de 50% p/v de hidróxido de sodio acuoso (2500ml), 1,6-dibromohexano (2610g) y bromuro de tetra-

178
175

butilamonio (25g) se entibió a 50°C, con agitación. Se
 agregó después but-3-in-1-ol (500g) a la mezcla de
 reacción de tal manera que la relación asegure que la
 temperatura del contenido no exceda los 65°C. La reacción
 5 se dejó a 50°C durante la noche antes de enfriar a
 temperatura ambiente. Se agregó tert-butil metil ester
 (2500ml) y salmuera (2000ml) a la mezcla fría y las capas
 se permitieron que se separaran. La capa enteral se lavó
 con agua (2x2000ml), salmuera (1x2000ml), y después se
 10 seco sobre MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y se
 concentró bajo presión reducida para dar el producto
 crudo como un líquido. Esto se purificó adicionalmente
 por destilación fraccional usando una columna Vigreux
 empacada al vacío a ca 0.5mbar. El producto se obtiene
 15 en la fracción que se hierve a 92-98°C, para dar el
 compuesto del título (518g), LT RT = 6.16 δ (CDCl₃), 3.55
 (2H, t, J = 9 Hz), 3.46 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.41 (2H, t, J
 6.9 Hz), 2.46 (2H, dt, J_{2,5} = 6.9 Hz), 1.98 (1H, t, J
 2.5 Hz), 1.86 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.38
 20 (2H, m).

ii) 3-[4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-
inil]bencensulfonamida

Una mezcla de 3-bromo-bencensulfonamida (625 g), 6-
 bromohexil but-3-inil éter (850 lg),
 25 bis(trifenilfosfina)paladio(II) (62.5g), trifenilfosfina

179
176

(18 lg) y trietilamina (536 Jg) en tetrahidrofurano (6250 ml) se agito bajo una atmosfera de nitrógeno durante 20 minutos. Se agrego después yoduro de cobre(I) (12 5g) para dar una mezcla rojo/café oscura que se calentó hasta 50°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla corta de sílice (1000g). La almohadilla se lavó con tetrahidrofurano adicional (15 6L) y la solución resultante se concentró después bajo presión reducida para dar el producto crudo (1382g) como un aceite viscoso. Esto se purificó por cromatografía (7Kg sílice) eluyendo con 5 l de éter de petróleo acetato de etilo, seguido por 2 l éter de petróleo acetato de etilo para dar el compuesto del título (932 9g) como un aceite. LCRT= 5 69 minuto, δ (DMSO- d_6) 7 79 (1H, s), 7 76 (1H d, J 7 6Hz), 7 56 (2H, m), 7 42 (2H, m), 3 55 (2H, t, J 6 6Hz), 3 49 (2H, t, J 6 6 Hz), 3 42 (2H, t, J 6 6Hz), 2 68 (2H, t, J 6 6Hz), 1 76 (2H, m), 1 50 (2H, m), 1 35 (4H, m).

20 (111) 3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-
Bromohexil)oxi]butil}bencensulfonamida

Se agito 3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-il}bencensulfonamida (627g) en IMS (1900ml) con carbón mineral activado (314g) a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se filtró a través de una almohadilla de

180
177.

celite La almohadilla filtro se lavo con IMS (4300 ml) y el filtrado se transfirió a una vasija de hidrogenación. Se agregó platino al 5% en carbón mineral (520.1 g, ~50% agua) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (0.2 bar) a 20°C durante 6 horas. La mezcla se filtró después a través de una almohadilla corta de Celite y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (499g) como un sólido, LC RT = 5.66, δ (DMSO- d_6) 7.65 (1H, s), 7.64 (1H, d, J 9.2 Hz), 7.47 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.31 (2H, s), 3.50 (2H, t, J 6.9 Hz), 3.34 (4H, m), 2.66 (2H, t, J 7.5 Hz), 1.78 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.49 (4H, m), 1.37 (2H, m), 1.30 (2H, m).

(v) (1) 2-bromo-1(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol

Una solución de R-difenilprolinol (75mg) en THF (2ml) se trató con borano-THF (1M, 20.5ml) durante 20 minutos a 20°C bajo nitrógeno. Después de que la adición se completó, la solución se mantuvo entre 30 y 35°C durante 1 hora y después se enfrió en hielo y se agregó 2-bromo-1(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol (DE3513885) (3.9g) en THF (10ml) durante 1.5 horas, manteniendo la temperatura debajo de 5°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 0.5 horas adicionales y después se agregó metanol (4ml) a 0°C. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó

181
178

por cromatografía en gel de sílice instantánea eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (1/4) para dar el compuesto del título (3.31g) δ (CDCl₃) 7.15 (1H, dd, J 8.2 Hz) 7.03 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J 8 Hz), 4.85 (3H, s y m), 3.61 (1H, dd, J 10, 4 Hz), 3.50 (1H, dd, J 10, 9 Hz), 1.54 (6H, s)

v) [[(1R)-2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etil]oxil] (trietyl)silino

Se agregó cloruro de trietilsililo (205 g) gota a gota a una mezcla agitada de (1R)-2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol (350g) e imidazol (108.5g) en DMF (875ml) a 5°C. Una vez completada la adición, la mezcla se enfrió a 15°C y se agitó, a esta temperatura durante 1 hora. Se agregó después N-hexano (3500ml) a la mezcla que se lavó con agua (3x170ml). La capa orgánica se seco sobre MgSO₄ anhidro antes de filtrarse y concentrarse bajo presión reducida para dar el compuesto del título (488.6g) como un aceite, LC RT = 7.97 minutos, δ (DMSO-d₆) 7.18 (1H, d, J 8.2 Hz), 7.10 (1H, s), 6.75 (1H, d, J 8.2 Hz), 4.83 (1H, m), 4.78 (2H, d, J 6.9 Hz), 3.55 (2H, m), 1.45 (6H, s), 0.84 (9H, t, J 8.1 Hz), 0.51 (6H, m)

vi) N-bencil-N-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[(trietyl)silil]etil]amina

182
179

se añadió una mezcla de $[[(1R)-2-bromo-1(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etil]oxi]triethylsilano$ (130 g) y bencilamina (177ml) en 1,4-dioxano (650ml) a 105°C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se agregó agua (150ml) y dietil éter (1200ml). Las capas se separaron y la capa etérea se lavó con solución de cloruro de amonio saturada (3x600ml), solución de bicarbonato de sodio saturado (200ml) y después salmuera (200ml). La solución se seco sobre Na_2SO_4 anhidro antes de filtrarse y concentrarse bajo presión reducida para dar el compuesto del título (129.9g) como un aceite, LC RT = 5.20 minutos, δ ($CDCl_3$) 7.22 (5H, m), 7.02 (1H, d, J 8.7Hz), 6.86 (1H, s), 6.68 (1H, d, J 8.3Hz), 4.75 (2H, s), 4.69 (1H, m), 3.73 (2H, s), 2.70 (2H, m), 1.46 (6H, s), 0.79 (9H, m), 0.44 (6H, m).

viii) $[(1R)-2-(bencilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol]$

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (395 ml, 1M, en THF) gota a gota a una solución agitada de N-bencil-N- $[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[(trimetil silyl)oxi]etil]amina$ (129.9 g) en THF (900ml) a 5°C. Una vez completada la mezcla de reacción, se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos antes de agregar agua (600ml). El jarabe resultante se diluyó con dietil

183
180

etcl (500ml) y el filtrado se lavó con agua (2x 500ml) y
 salmuera (500ml) antes de secarse sobre Na_2SO_4 anhidro La
 mezcla resultante se filtró y se concentró bajo presión
 reducida para dar un sólido que se trituro con
 5 diisopropil éter para dar el compuesto del título (70g)
 como un solido, LC RT = 3 34 minutos δ (CDCl_3) 7 31 7 31
 (5H, m), 7 09 (1H, d, J 8Hz), 6 98 (1H, s), 6 77 (1H, d,
 J 8Hz), 4 82 (2H, s), 4 63 (1H, m), 3 83 (2H, d, J 4Hz),
 2 80 (2H, m), 1 52 (6H, s)
 10 viii) 3-(4-[(6-bencil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-yl)-2-
hidroxietil]amino)hexil]oxi]butil)bencensulfonamida
 Una mezcla agitada de 3-(4-[(6-
 bromohexil]oxi]butil)bencensulfonamida (11 1g), (1R)-2-
 15 (bencilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
 yl)etanol (9g) y diisopropil etilamina (8 9 ml) en
 acetona nítido (28ml), se calentó a reflujo durante 18
 horas La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura
 ambiente, se diluyó con dietil eter (250ml) y se lavo con
 20 agua (2x100ml) y salmuera (100ml) antes de secarse sobre
 Na_2SO_4 anhidro La suspensión se filtró y se concentró
 bajo presión reducida para dar el compuesto del título
 (20g) como un aceite LC RT = 4 68 minutos δ (CDCl_3) 7 70
 (2H, m), 7 38 (2H, m), 7 29 (5H, m), 7 02 (1H, d, J
 25 8 3Hz) 6 91 (1H, s), 6 73 (1H, d, J 8 3Hz), 4 79 (2H, s),

184
131

4 53 (1H, m), 3 87 (1H, m), 3 40 (5H, m), 2 69 (2H, t, J 7 2Hz), 2 54 (2H, m), 2 43 (2H, m), 1 70 (2H, m), 1 60 (2H, m), 1 51 (10H, m), 1 25 (4H, m)

1x) 3-(4{[6-(Bencil{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

5 (hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)

bencensulfonamida

Se agregó ácido clorhídrico (80ml, 1M) gota a gota a una solución agitada de 3-(4-[(6-{bencil{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

10 hidroxietil}amino}hexil}oxi}butil}bencensulfonamida (20g) en etanol (100ml) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora antes de permitir que se entibiara hasta temperatura ambiente. Se removió una porción (50 ml) del etanol bajo presión reducida y la

15 mezcla restante se diluyó con acetato de etilo (250ml). La mezcla se lavó después con agua (100ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (100ml) y salmuera (100ml) antes de secarse sobre Na₂SO₄ anhidro. La suspensión se filtró y se concentró bajo presión reducida

20 para dar el compuesto del título (16g) como un aceite. LC RT = 4 02 minutos, δ (DMSO-d₆) 9 15 (1H, s), 7 65 (1H, s), 7 64 (1H, d, J 8 8Hz), 7 45 (2H, m), 7 27 (8H, m), 6 94 (1H, dd, J 8 2Hz), 6 67 (1H, d, J 8 2Hz), 4 92 (1H, t, J 5 7Hz), 4 67 (1H, s), 4 56 (1H, m), 4 45 (2H, d, J 5 7Hz), 3 61 (2H, m), 3 34 (2H, t, J 6 3Hz), 3 28 (2H, t,

185
182

1 6 2H⁺), 7 66 (2H, m), 2 50 (2H, m), 2 39 (2H, m), 1 61 (2H, m), 1 50 (2H, m), 1 39 (4H, m), 1 16 (4H, m)

y) 3-(4-([6-(((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil)

5 bencensulfonamida

Se agregó 14/1 al 5% (8 g, 50% húmedo) a una solución de 3-(4-([6-(bencil((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)butil) bencensulfonamida (16g) en IMS y la mezcla se agitó bajo hidrógeno durante 6 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de Celite que se lavó con IMS (160ml). Los lavados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12.8g) como un aceite, LC RT = 3.5 minutos, δ (CDCl₃) 7 64 (1H, s), 7 61 (1H, m), 7 33 (2H, m), 7 20 (1H, s), 7 01 (1H, dd, J 2.2, 8.2 Hz), 6 65 (1H, d, J 8.2 Hz), 4 61 (1H, m), 4 54 (2H, s), 3 33 (4H, m), 2 72 (2H, m), 2 63 (2H, m), 2 57 (2H, m), 1 62 (2H, m), 1 46 (6H, m), 1 27 (4H, m).

Ejemplo 46

20 Las siguientes sales del compuesto del Ejemplo 45 se preparan como se describe a continuación.

(1) Sal de Cinamato

Se agregó ácido cinámico (0.3g) a una solución de 3-(4-([6-(((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

186
133

(hidroximetil)fenil}etil}amino)hexil}oxi}butil)

bencensulfonamida (1 0 g) en metanol (5ml) a temperatura ambiente La solución se agitó durante 5 minutos antes de concentrarse bajo presión reducida para dar una goma amarilla palida Se agregó agua a la goma y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas La suspensión se filtro después para dar el compuesto del titulo como un sólido blanco (0 72 g), que se recristalizó después a partir de etanol (5ml) para dar un solido blanco (0 54g) pf 127-128°C, δ (CD₃OD) 7 73 (1H,), 7 71 (1H, d, J 7 5Hz), 7 50 (2H, d, J 7Hz), 7 41 (3H, m), 7 32 (4H, m), 7 16 (1H, dd, J 2 2, 8 2 Hz), 6 78 (1H, d, J 8 2 Hz), 6 49 (1H, d, J 16 4 Hz), 4 48 (1H, dd, J 3 8, 9 5 Hz), 4 65 (2H, s), 3 40 (4H, m), 3 10 (2H, m), 2 99 (2H, t, 7 5 Hz), 1 68 (4H, m), 1 55 (4H, m), 1 39 (4H, m)

11) sal de 1-hidroxinaftoato

Se preparó usando metodos similares a aquellos citados arriba, aislado a partir de metanol/agua dando el compuesto del titulo como un solido blanco pf 60-69°C , δ (CD₃OD) 8 28 (1H, d, J 8 2 Hz), 7 85 (1H, d, J 8 8 Hz), 7 72 (3H, m), 7 48 (1H, m), 7 39 (4H, m), 7 19 (1H, d, J 8 8 Hz), 7 16 (1H, d, J 8 2 Hz), 6 78 (1H, d, J 8 2 Hz), 4 88 (1H, m), 4 65 (2H, s), 3 35 (4H, m), 3 10 (2H, m),

187
184

2 99 (2H, m), 2 66 (2H, t, J 7 5 Hz), 1 65 (4H, m), 1 51
(4H m) 1 34 (4H m)

iii) sal de 4-fenilbenzoato

Se preparó usando métodos similares a aquellos
5 citados arriba, aislado a partir de metanol/agua dando el
compuesto del titulo como un sólido blanco pf 134-136 °C,
δ (CD₃OD), 8 01 (2H, d, 8 1 Hz), 7 73 (1H, s), 7 70 (1H,
d, J 6 9 Hz), 7 62 (4H, m), 7 43 (4H, m), 7.34 (2H, m),
7 16 (1h, dd, J 2 6, 8 1 Hz), 6 78 (1H, d, m J 8 1 Hz),
10 4 86 (1H, m), 4 64 (2H, s), 3 42 (4H, m), 3 08 (2H, m),
2 98 (2H, t, J 7 5 Hz), 2 71 (2H, t, J 7 5 Hz), 1 70
(4H, m), 1 57 (4H, m), 1 40 (4H, m)

iv) sal de 4-metilbenzoato

Se preparó usando métodos similares a aquellos
15 citados arriba, aislado a partir de metanol/agua dando el
compuesto del titulo como un sólido blanco pf 99-102 °C,
δ (CD₃OD) 7 74 (1H, s), 7 70 (1H, d, J 6 2 Hz), 7 42 (2H,
m), 7 32 (1H, m), 7 27 (6H, m), 7 19 (6H, m), 7 13 (4H,
m), 6 77 (1H, d, J 8 2 Hz), 4 85 (1H, dd, J 4 4, 9 4 Hz),
20 4 65 (2H, s), 3 42 (4H, m), 3 04 (2H, m), 2 94 82H, t, J,
7 5 Hz), 2 72 (2H, t, J 7 5 Hz), 1 70 (4H, m), 1 57 (4H,
m), 1 40 (4H, m)

v) sal de 4-metil cinamato

Se preparó usando métodos similares a aquellos
25 citados arriba, aislado a partir de metanol/agua dando el

158
185

compuesto del título como un sólido blanco pf 100-113°C,
 δ (CD₃OD) 7 73 (1H, s), 7 71 (1H, d, J 7 5 Hz), 7 39 (6H
 ,m), 7 16 (3H, m), 6 78 (1H, d, J 8 2 Hz), 6 45 (1H,d, J
 5 7 Hz), 4 88 (1H, dd, J 3 8, 10 0 Hz), 4 65 (2H, s),
 5 3 40 (4H, m), 3 10 (2H, m), 3 99 (2H, m), 2 68 (2H, t,
 7 5 Hz), 2 31 (3H, s), 1 68 (4H, m), 1 55 (4H, m), 1 39
 (4H, m)

vi) sal de 4-metoxi cinamato

Se preparo usando métodos similares a aquellos
 10 citados arriba, aislado a partir de metanol/agua dando el
 compuesto del título como un sólido blanco pf 115-118°C,
 δ (CD₃OD) 7 73 (1H, s), 7 71 (1H, d, J 6 9Hz), 7 40 (5H,
 m), 7 35 (1H, s), 7 16 (1H, d, J 8 2 Hz), 6 89 (2H, d, J
 8 8 Hz), 6 78 (1H, d, J 8 8Hz), 6 37 (1H, d, J 16 4Hz),
 15 4 88 (1H, dd, J3 2, 10 0 Hz), 4 65 (2H s), 3 78 (3H, s),
 3 40 (4H, m), 3 10 (2H, m), 2 99 (2H, m), 2 68 (2H, t, J
 7 5 Hz) 1 68 (4H, m), 1 55 (4H, m), 1 39 (4H, m)

vii) sal de 3-(2-naftalenil)-2-propanoato

Se preparo usando métodos similares a aquellos
 20 citados arriba, aislado a partir de metanol/agua dando el
 compuesto del título como un solido blanco pf 139-144°C,
 δ (CD₃DO) 7 91 (1H, s), 7 83 (3H, m), 7 72 (3H, m), 7 59
 (1H, d, J 15 7 Hz), 7 47 (2H, m), 7 41 (2H, m), 7 34 (1h,
 s), 7 16 (1H, dd, J 2 5, 8 1 Hz), 6 78 (1H, d, J 8 1 Hz),
 25 6 62 (1H, d, J 16 4 Hz), 4 85 (1H, m), 4 65 (2H, s), 3 40

189
186

(4H, m), 3.08 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.70 (2H, t, J 7.5 Hz), 1.60 (4H, m), 1.56 (4H, m), 1.39 (4H, m)

Ejemplo 47 3-(3-{(7-(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil}oxi)propil)

5 bencensulfonamida

1) eter de 7-bromoheptil prop-2-ino

Se agregó NaOH acuoso al 25% (p/p) (700 ml) a una mezcla agitada de alcohol de propargilo (70 g), bromuro de tetrabutil amonio (3.5 g) y 1,7-dibromoheptano (322 g) conservando la temperatura debajo de 30°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas y se dejó después enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregaron éter de dietilo (350 ml) y agua (280 ml), se agitó la mezcla y se dejó asentar. Se extrajo la capa acuosa con éter de dietilo (210 ml), se combinaron las capas orgánicas y se secaron (MgSO₄). Se concentró la solución para dar 280 g de material crudo. Se purificaron 140 g del material crudo por cromatografía sobre Biotage (800 g) eluyendo con éter de petróleo y después éter de petróleo acetato de etilo (100:1 seguido por 100:1.5) para dar el compuesto del título (49.6g).

RMN 300MHz, δ (CDCl₃) = 4.05 (2H, d, J 2Hz), 3.45 (2H, t, J 6.5Hz), 3.35 (2H, t, J 7Hz), 2.35 (1H, s), 1.8 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (4H, m)

190
101

(11) 3-(3-[(7-Bromoheptil)oxi]prop-1-ynil)
bencensulfonamida

Se agregó gota a gota éter de 7-bromoheptil prop-2-
ynil (55 lg) en THF (250 ml) gota a gota durante casi 8
5 horas a una mezcla agitada de 3-bromobencensulfonamida
(43 5g), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6 48g), PPh_3 (1 45g), CuI (1 4g) y
 Et_3N (52 ml) en THF (250 ml) a 55 ± 5 °C bajo nitrógeno,
después la mezcla se calentó durante casi 15 horas
adicionales. La reacción se enfrió, se filtró a través de
10 Celite y se lavaron los sólidos con THF. Se concentró la
solución y el producto se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice instantáneo (600g) eluyendo con éter
de petróleo acetato de etilo (relaciones que van
sucesivamente en el intervalo desde 19:1 a 7:3) para dar
15 el compuesto del título (33g) - LC RT=5 85 min

RMN - 300MHz - δ (CDCl_3) - 7 95 (1H, t, J 1 5Hz), 7 78
(1H, dt, J 8, 2Hz), 7 55 (1H, dt, J 7 75, 2Hz), 7 40 (1H,
t, J 8Hz), 5 0 (2H, br s), 4 3 (2H, s), 3 4 (2H, t, J
6 5Hz), 3 35 (2H, t, J 7 25Hz), 1 75 (2H, m), 1 55 (2H,
20 m), 1 3 (4H, m)

111) 3-(3-[(7-bromoheptil)oxi]propil)bencensulfonamida

3-(3-[(7-bromoheptil)oxi]prop-1-ynil)

bencensulfonamida (29 4g) se disolvieron en Licor
Metilado Industrial (IMS) (300ml). Se agregó carbón
25 mineral Nuchar (15g, 50% p/p) y la suspensión se agitó a

188/191

temperatura ambiente durante casi 15 horas. Después de
filtrar el carbon mineral y lavar el filtrado con IMS (60
ml) se trató después la solución en dos lotes separados
catalizador de Pd/C al 5% (11.25g, 50% húmedo) se agregó
5 a cada uno, las mezclas se hidrogenaron a presión y
temperatura atmosférica por ca 1-2h, se filtró el
catalizador, se enjuagó con IMS (ca 10ml) y el filtrado
se concentró para dar el producto crudo como un sólido
que se recristalizó a partir de éter de diisopropilo
10 (100ml) para dar el compuesto del título como un sólido
(15.1g) - IC RT = 5.91 min

RMN - 300MHz - δ (CDCl₃) - 7.75 (2H, m), 7.4 (2H, m), 4.9
(2H, br s), 3.42 (6H, m), 2.8 (2H, t, J 7.5Hz), 1.9 (4H,
m), 1.65-1.55 (4H, m), 1.5-1.3 (4H, m)

15 (1v) 3-(3-[(7-(Bencil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietil]amino)
heptil)oxi]propil)bencensulfonamida

Una mezcla de (1R)-2-(bencilamino)-1(2,2-dimetil-
4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol (55.8g), 3-(3-[(7-
20 bromoheptil)oxi]propil)bencensulfonamida (63.65g), N,N-
diisopropiletilamina (55ml) y acetonitrilo (200ml) se
agitó y calentó bajo N₂ a reflujo por casi 21 h. La
mezcla se enfrió a temperatura ambiente después éter de
diclorilo (1000ml) y agua (500ml) se agregaron y se agitó
25 la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua (500ml),

189 192

después salmuera saturada (500ml) y se secó (Na_2SO_4). La
solución se concentró y el producto se purificó por
cromatografía sobre gel de sílice instantáneo (1000g),
eluyendo con éter de petróleo acetato de etilo
5 (relaciones sucesivamente en el intervalo de 4:1 hasta
1:1) para dar el compuesto del título (97.7g) - LC RT =
1.54 min

δ ($\text{DMSO}-d_6$) - 7.75 (2H, m), 7.45 (1H, t, J 8 Hz), 7.4
(1H, m), 7.35 (2H, s), 7.25 (5H, m), 7.05 (1H, d, J
10 8.5 Hz), 7.0 (1H, s), 6.7 (1H, d, J 8.5 Hz), 4.9 (1H, br
s), 4.78 (2H, s), 4.6 (1H, m), 3.65 (1H, d, J
13.8 Hz), 3.55 (1H, d, J 13.8 Hz), 3.4 (1H, br s), 3.3 (4H,
m), 2.7 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.4 (2H, m), 1.85 (2H, m),
1.45 (8H, m), 1.35 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.15 (4H, m)

15 (v) 3-(3-([7-(Bencil{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil]oxi]propil)
bencensulfonamida

A una solución agitada enfriada con hielo de 3-
(3-([7-(Bencil{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
20 il)-2-hidroxi]etil]amino)heptil]oxi]propil)

bencensulfonamida (97.2g) en IMS (417ml), se le agregó
gradualmente ácido clorhídrico acuoso 1M (417ml)
manteniendo la temperatura debajo de 15°C. La mezcla se
agitó después a temperatura ambiente por casi 5 h. Se
25 agregaron después a la mezcla bicarbonato de sodio

190/193

salurado (417ml) y acetato de etilo (1000ml) La capa organica se separó, se lavo con agua (400ml), salmuera (400ml) y se secaron finalmente (Na₂SO₄) La concentración in vacuo dio el compuesto del título (87 9g) - LC RT = 5 4 01 minutos

δ (CDCl₃) - 7 75 (1H, br s), 7 70 (1H, m), 7 4-7 25 (8H, m), 7 0 (1H, d, J 8Hz), 6 95 (1H, s), 6 75 (1H, d, J 8Hz), 4 / (2H, s), 4 55 (1H, m), 3 9 (1H, d, J 13Hz), 3 55 (1H, d, J 13Hz), 3 4 (4H, m), 2 75 (2H, t, J 7 5Hz), 10 2 65 (1H, m), 2 55 (2H, d, J 7Hz), 2 45 (1H, m), 1 87 (2H, m), 1 55 (4H, m), 1 3 (6H, m)

(vi) 3-(3-[(7-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil)etil)amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida

15 La 3-(3-(7-(bencil((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil)etil)amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida (87 2g) en metanol (800ml) se hidrógeno sobre un catalizador de Pd/C al 5% (28g, 50% húmedo) a presión atmosférica y temperatura ambiente El 20 catalizador se separo por filtración a través de una almohadilla Hyflo y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (64 4g) - LC RT = 3 46 min

25 δ (DMSO-d₆) -7 65 (2H, m), 7 45 (2H, m), 7 25 (1H, s), 6 95 (1H, dd, J 8 2Hz), 6 67 (1H, d, J 8Hz), 5 0

194
191

(2H, br m), 4.45 (3H, m), 3.35 (4H, m), 3.15 (2H, m), 2.7
(2H, m), 2.55-2.45 (4H, m), 1.8 (2H, m), 1.5 (2H, m),
1.35 (2H, m), 1.25 (6H, m)

Ejemplo 48

5 (1) 3-(3-([7-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi)propil)
bencensulfonamida (E)-3-(naftalen-2-il)-2-propenoato

Se tomó 3-(3-([7-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-
3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi)propil)
10 bencensulfonamida (lg) en etanol (6ml) a temperatura
ambiente con agitación y se agregó ácido (E)-3-(naftalen-
2-il)-2-propenoico (0.39g). La mezcla se calentó a ca
60°C hasta que se formó una solución. La solución se
enfrió a temperatura ambiente y se sembraron cristales
15 del compuesto del título agregado. La mezcla se añejó por
65h, se filtró el producto, se lavó con etanol (1ml) y se
secó para dar el compuesto del título (1.05g). M Pt =
135°C - 146°C

δ (MeOH-d₄) 7.95 (1H, s), 7.87 (3H, m), 7.75 (3H, m),
20 7.60 (1H, d, J 16Hz), 7.45 (5H, m), 7.40 (1H, m), 6.8
(1H, d, J 8Hz), 6.65 (1H, d, J 16Hz), 4.9 (1H, m), 4.65
(2H, s), 3.4 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.05 (2H, br t, J 8Hz),
2.75 (2H, t, J 8Hz), 1.87 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.56 (2H,
m), 1.40 (6H, m)

25 Alternativamente

190
192

3 (3-[17-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(
(hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi)propil]
bencensulfonamida (0.5g), se disolvió en metanol (10ml)
se trató con ácido (E)-3-(naftalen-2-il)-2-propenoico
5 (0.194g) La solución transparente se evaporó hasta
sequedad y se volvió a disolver en etanol (3ml) y se
calentó a reflujo. La solución se dejó enfriar a
temperatura ambiente y después de 48 h se filtró el
producto, se lavó con etanol (2ml) y se secó para dar el
10 compuesto del título (0.58g), M Pt 135 - 146 °C

(11) Sal de 4-fenilbenzoato

De una manera similar al ejemplo previo, la sal del
título se preparó (0.5g). El patrón XRPD de este producto
se muestra en la Figura 1. δ (MeOH - d_4) 8.05 (2H, d, J
15 8 Hz), 7.75 (2H, m), 7.65 (4H, m), 7.45 (4H, m), 7.35 (2H,
m), 7.17 (1H, d, J 6.8 Hz), 6.8 (1H, d, J 8 Hz), 4.9 (s),
4.65 (2H, s), 3.42 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.02 (2H, m),
2.80 (2H, t, J 8 Hz), 1.90 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.55
(2H, m), 1.40 (2H, br s)

20 (111) Sal de Trifenilacetato

En una forma similar, la sal del título se preparó
(0.485g). El patrón XRPD de este producto se muestra en
la Figura 2

δ (MeOH- d_3) 7.86 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.48 (1H,
25 m), 7.42 (6H, m), 7.35 (6H, m), 7.27 (4H, m), 6.92 (1H,

196
193

d, J 8Hz), 5 00(m), 4 78 (2H, s), 3 55 (4H, m), 3 50 (1H, s), 3 20 (2H, m), 3 10 (2H, m), 2 92 (2H, m), 2 05 (2H, m), 1 80 (2H, m), 1 72 (2H, m), 1 5 (6H, m)

(iv) Sal de 4-fenilcinamato

5 De una manera similar a la que se preparó la sal del título (0 243g) El patrón XRPD de este producto se muestra en la Figura 3 δ (MeOH - d₄) 7 7 (2H, m), 7 55 (6H, m), 7 35 (5H, m), 7 29 (2H, m) 7 1 (2H, m), 7 71 (1H, d, J 8Hz), 6 75 (1H, d, J 8Hz), 6 56 (1H, d, J 10 15 5Hz), 4 85 (m), 4 60 (2H, s) 3 35 (2H, m), 3 05 (2H, m), 2 95 (2H, m), 2 7 (2H, t, J 8Hz), 1 8 (2H, m), 1 65 (2H, m), 1 5 (2H, m), 1 3 (6H, br s)

(v) Sal de Sulfamilo

La sal del título se preparó en una forma similar 15 (0 56g) El patrón XRPD de este producto se muestra en la Figura 4

(vi) Sal de Sulfanilato

La sal del título se preparó de una forma similar (0 52g) El patrón XRPD de este producto se muestra en la 20 figura 5 P f 117°C -123°C

δ (MeOH-d₄) 7 65 (1H, s), 7 62 (1H, d, J 7Hz), 7 45 (2H, m), 7 35 (2H, m), 7 25 (1H, s), 7 05 (1H, d, J 7Hz), 6 7 (1H, d, J 8Hz), 6 55 (2H, d, J 8Hz), 4 9 (m), 4 55 (2H, m), 3 33 (4H, m), 3 05 (2H, m), 2 95 (2H, t, J

197
199

8.11', 2.65 (2H, t, J 8Hz), 1.8 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.3 (6H, br s)

Ejemplo 49 Acetato de N²-([3-[4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]sulfonil)glicinamida
1) N²-([3-yodofenil]sulfonil)-N²-
(trimetilsilil)etoximetil]glicinamida

Se agitó la N-([3-yodofenil]sulfonil)glicinamida (0.14g) se agitó con hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 0.02 g) en DMF (2ml) a 21°C bajo nitrógeno durante 15 min. Se agregó cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo (0.08ml) y se continuó la agitación durante 1.5h. La mezcla se vació dentro de una solución amortiguadora de fosfato con pH 6.4 y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron y aplicaron a un cartucho de sílice Bond Elut (5g) en diclorometano que contenía metanol. El cartucho se eluyó con diclorometano, eter dietilo y acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.16g) LCMS RT = 3.49 minutos.

11) N²-([3-[4-([6-yodohexil]oxi]but-1-il)]fenil]sulfonil)-N²-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil]glicinamida compuesta con N²-([3-[4-([6-

198
195

bromohexil)oxi]but-1-inil]fenil)sulfonil] -N2-([2-
(trimetilsilil)etoxi]metil]glicinamida (55 45)

Se agitó N²-[(3-yodofenil)sulfonil]N²-([2-
(trimetilsilil)etoxi]metil]glicinamida (0 16g) con éter
5 de 6-bromohexil but-3-inil (0 086g) en acetonitrilo (2ml)
y diisopropiletilamina (2ml) bajo nitrógeno durante 10
min Se agregaron yoduro cuproso (0 01g) y
diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0 02g) y se continuó
la agitación durante 2 h La solución se evaporo hasta
10 sequedad y se aplico a un cartucho Bond Elut (5g) en
diclorometano Se eluyó el cartucho con diclorometano y
éter de dietilo para dar los compuestos del título
(0 165g), ICMS RT 3 93 min (bromuro) y 4 02 min (yoduro)

(11) 2-Azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
15 11)etanona

Se trató la 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)etanona (Glaxo DE 3513885, 1985) (52g)
en DMF (300 ml) con azida de sodio (12 24g) y la mezcla
se agitó durante 2 h a 20°C La mezcla de reaccion se
20 diluyo con acetato de etilo y se lavó con agua y se seco
(MgSO₄) El solvente se separó bajo presión reducida para
dar el compuesto del título (39 11g) TSP+ve248(MH)+

(111) (1R)-2-Azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-
benzodioxin-6-11)etanol

199
196

Se agregó solución de R-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (1M, 7.5 ml) a THF (75 ml) y se diluyó la solución a 0°C. Se agregó el complejo borano THF (solución 1M en THF, 125 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 15 min. Se agregó gota a gota una solución de 2-azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol (24.7g) en THF (250 ml) sobre 1.5 h a 5°C. La mezcla se agitó por 1 h adicional y después se trató cuidadosamente con HCl 2M (100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con éter y se lavó la capa orgánica con HCl 2M, NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄). El solvente se separó por evaporación y el residuo se trató por cromatografía en una columna Biotage eluyendo con éter de dietilo-gasolina (40-60°C) (1.9, 1.1) para dar el compuesto del título (16.99g) ES+ve 250 (MH)+

(iv) (1R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol

Se hidrógeno el (1R)-2-azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol (16.99g) sobre Pd-C al 10% (1g) en etanol (300 ml). Se recolectó el catalizador por filtración, y se lavó con etanol. Se evaporaron los lavados combinados bajo presión reducida y el residuo se trituró en éter de dietilo para dar el compuesto del título (5.86g). Los licores madre se procesaron por cromatografía en una columna Biotage, eluyendo con

200
197

tolueno etanol amoniaco acuoso (85 14 1) para dar un lote adicional del compuesto del título (5 99g) LCMS RT=1 68 min, ES+ve 206 (MH-H₂O)

(vi) N²-[(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]but-1-yl}fenil)sulfonyl]-N²-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}glicinamida

Se agito el (1R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)etanol (0 134g) con N²-[(3-{4-[(6-yodoheyl)oxi]but-1-yl}fenil)sulfonyl]-N²-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}glicinamida compuesta con N²[(3-{4-[(6-bromoheyl)oxi]but-1-yl}fenil)sulfonyl]-N²-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}glicinamida (55 45) (0 165g) en DMF (3 mL) durante 4 días a 21°C La mezcla se evaporo hasta sequedad y se aplicó a un cartucho de sílice Bond Elut (5g) en acetato de etilo Esto se eluyó con acetato de etilo y después metanol al 10% en acetato de etilo para dar el compuesto del título (0 081g) LCMS RT=3 04 min

(vii) N²-[(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butyl}fenil)sulfonyl]-N²-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}glicinamida

Se agitó la N²-[(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butyl-

301
198

1-inil]fenil)sulfonil]-N²-([2-

(trimetilsilil)etoxi]metil]glicinamida (0 09g) con óxido de platino (0 023g) en etanol (20 ml) bajo hidrógeno durante 3 5 h Se filtró el catalizador con la ayuda de celita y la torta filtro se extrajo con etanol Los filtrados combinados se evaporaron para dar el compuesto del título (0 091g) LCMS RT=3 10 min

viii) Acetato de N²-[(3-{4-{(6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

10 (hidroximetil]fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil]
sulfonil]glicinamida

Se agito N²-[(3-{4-{(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

hidroxietil]amino)hexil]oxi]butil]fenil)sulfonil]-N²-([2-
15 (trimetilsilil)etoxi]metil]glicinamida (0 091g) bajo un condensador a reflujo a 80° en ácido acético (2 ml) y agua (1 ml) durante 3 5 h La solución se evaporó hasta sequedad y se volvió a evaporar dos veces con metanol para dar una goma Se disolvió el residuo en metanol y se
20 cargo sobre dos placas recubiertas con gel de sílice preparativas de 20x20 cm (capa de 1 mm) Las placas se corrieron en diclorometano etanol solución de amoníaco 0 880, 25 8 1 y elución de la banda principal y la evaporación dieron una goma Esto se disolvió en ácido
25 acético (2 ml) y se evaporó hasta sequedad y se volvió a

199 202

evaporar con metanol para dar el compuesto del título
(0.019g) ICMS RT=2.31 min, ES+ve 552 (MH)+

Ejemplo 50 éster S-fluorometilo del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16α-

5 metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico Forma No
Solvatada 1

(a) ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-
androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico

10 Se preparó una solución de ácido 6α, 9α-difluoro-11β-
17α-dihidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-
carbotioico (preparada de conformidad con el
procedimiento descrito en GB 2088877B) (18g, 43.64 mmol)
en diclorometano anhidro (200 ml) y trietilamina (15.94
15 ml, 114 mmol) se trató a <5°C con una solución de cloruro
de 2-furoilo (11.24 ml, 114 mmol) en diclorometano
anhidro (100 ml) durante aproximadamente 40 min. La
solución se agitó a <5°C durante 30 min. El sólido
resultante se recolectó por filtración, se lavó
20 sucesivamente con solución acuosa de carbonato ácido de
sodio al 3.5%, agua, ácido clorhídrico 1M y agua, se secó
in vacuo a 60°C para dar un sólido de color crema. El
filtrado de diclorometano se lavó sucesivamente con
solución de carbonato ácido de sodio al 3.5%, agua, ácido

clorhídrico 1M, agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un sólido color crema que se combinó con el que se aisló arriba. Se suspendieron los sólidos combinados (26.9 g) en acetona (450 ml) y se agitaron. Se agregó dietilamina (16.8 ml, 162 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La mezcla se concentró y el precipitado colectado por filtración y lavado con un poco de acetona. Los lavados y el filtrado se combinaron, se concentraron y se cargaron en una columna Biotage de gel de sílice que se eluyó con 24 l de cloroformo metanol. Las fracciones que contienen el componente más polar se combinaron y se evaporaron para dar un sólido color crema. Esto se combinó con el sólido aislado de arriba y se seco in vacuo para dar un sólido de color beige pálido (19.7 g). Esto se disolvió en agua tibia, se ajustó el pH hasta 2 con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar, después del secado a 50°C , el compuesto del título como un sólido color crema (18.081 g, 82%), tiempo de retención LCMS 3.88 minutos, m/z 507 MH^+ , RMN δ (CDCl_3) incluye 7.61 (1H, m), 7.18-7.12 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4, 2Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.47 y 5.35 (1H, 2m), 4.47 (1H, bd, 1.9H γ), 3.37 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.06 (3H, d, J 7Hz).

Una suspension del producto de la parte (a) (2.5 g, 4.94 mmol), se disolvio en N,N-dimetilformamida anhidra (25 ml) y se agregó carbonato acido de sodio (465 mg, 5.53 mmol). La mezcla se agitó a -20°C y se agregó bromofluorometano (0.77 ml, 6.37 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Se agregó dietilamina (2.57 ml, 24.7 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C durante 30 minutos. La mezcla se agregó a ácido clorhídrico 2M (93 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se agregó agua (300 ml) y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con agua y se secó in vacuo a 50°C para dar un sólido blanco que se recristalizó a partir de acetona/agua (para producir la acetona solvato del éster S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico) y se secó in vacuo a 50°C para dar el compuesto del título (2.351 g, 88%).

tiempo de retencion LCMS 3.66 minutos, m/z 539 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) incluye 7.60 (1H, m), 7.18-7.11 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J 4.2 Hz), 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J 10, 2Hz), 5.95 y 5.82 (2H, dd, J 5.1, 9Hz), 5.48 y 5.35 (1H, 2m), 4.48 (1H, m), 3.48 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.06 (3H, d, J 7 Hz).

205
202.

Ejemplo 51 ester S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-
11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-
carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonilónico

El Ejemplo 51 se preparó usando un método análogo al
5 que se describe por el Ejemplo 50 tiempo de retención
LCMS 3 51 minutos, m/z 570 MH+

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las potencias de los compuestos arriba mencionados
se determinan usando melanóforos de rana transfectados
10 con el beta 2 adrenoreceptor humano Las células se
incuban con melatonina para inducir la agregación de
pigmento La dispersión de pigmentos se induce por los
compuestos que actúan en el beta 2 adrenoreceptor humano
La actividad agonista beta 2 de los compuestos de prueba
15 se evalúa por su capacidad para inducir un cambio en la
luz transmitida a través de una monocapa de melanóforo
(una consecuencia de la dispersión de pigmento) En el
beta 2 adrenoreceptor humano, los compuestos de los
ejemplos 1-49 tienen valores IC₅₀ debajo de 1 μ M

20 La potenciación en otros subtipos de beta
receptores se determina usando células de ovario de
hámster chino transfectadas con el beta 1 adrenoreceptor
humano o el beta 3 adrenoreceptor humano La actividad
agonista se evalúa midiendo los cambios en el ciclo
25 intracelular AMP

206
203

La solicitud de la cual esta descripción y reivindicaciones forman parte, puede usarse como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Estas pueden tomar la forma de producto, composiciones, proceso, o reivindicaciones de uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones

15

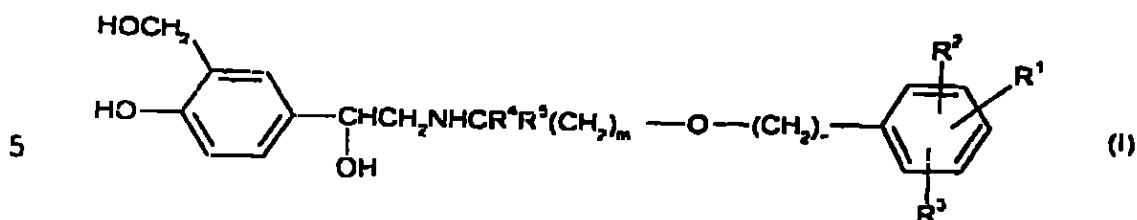
20

25

204

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde

m es un entero desde 2 hasta 8,

10 n es un entero desde 3 hasta 11,

con la condición de que m + n es de 5 hasta 19,

R⁶ es -SO₂NR'⁶R'⁷

en donde X es -(CH₂)_p- o alquenileno C₂₋₆,

R' y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno,

15 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(O)NR⁶R⁷, fenilo, y fenil(alquiloC₁₋₄)-,

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al cual están enlazados, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 ó 7 miembros,

20 y R⁶ y R⁷ son cada uno opcionalmente substituidos por uno o dos grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ substituido con hidroxilo, -CO₂R^u, -SO₂NR^uR^v, -CONR^uR^v, -NR^uC(O)R^v, o un anillo heterociclico de 5, 6 ó 7 miembros,

208
25

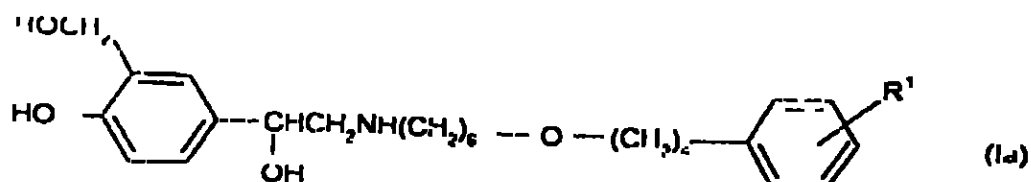
R^d y R^j se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y fenil(alquilo C_{1-4}), y

p es un entero desde 0 hasta 6,

5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrogeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, fenilo, y haloalquilo C_{1-6} , y

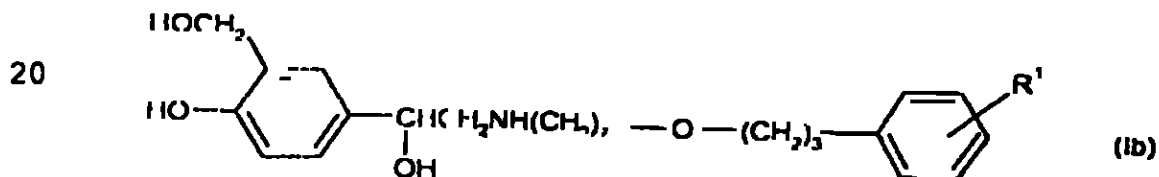
R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} , con la condiclon de que el numero total de
10 átomos de carbono en R^4 y R^5 no es más de 4

2 Un compuesto de fórmula (Ia)



15 o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1 para la fórmula (I)

3 Un compuesto de fórmula (Ib)



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde R^1 es como se definió en la
25 reivindicación 1 para la formula (I)

209
206

4 Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, seleccionado de

3-(4-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-

5 amino)hexil]oxi)butil)bencensulfonamida,

3-(4-([6-((2S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)

bencensulfonamida,

3-(4-([6-((2R/S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

10 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)

bencensulfonamida,

y sales, solvatos y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos

5 Un compuesto de conformidad con la reivindicación 15 1 o la reivindicación 3, seleccionado de

3-(3-([7-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-

amino)heptil]oxi)propil)bencensulfonamida,

3-(3-([7-((2S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

20 (hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi)propil)

bencensulfonamida,

3-(3-([7-((2R/S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi)propil)

bencensulfonamida,

210
207

y sales, solvatos y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos

6 El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 5, en donde el compuesto está
5 en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y
10 4-fenilbenzoico

7 Un método para la profilaxis o tratamiento de una condición clínica en un mamífero, tal como un humano, para el cual un agonista selectivo β -adrenoreceptor se indica, que comprende la administración de una cantidad
15 terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ia) ó (Ib) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptable

20 8 Un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia médica

211
288

9 Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, u opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos

10 Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a la 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, farmacéuticamente aceptable, y uno o más de otros ingredientes terapéuticos

11 Una combinación de conformidad con la reivindicación 10, en donde el otro ingrediente terapéutico es un inhibidor de PDE4 o un anticolinérgico o corticosteroide

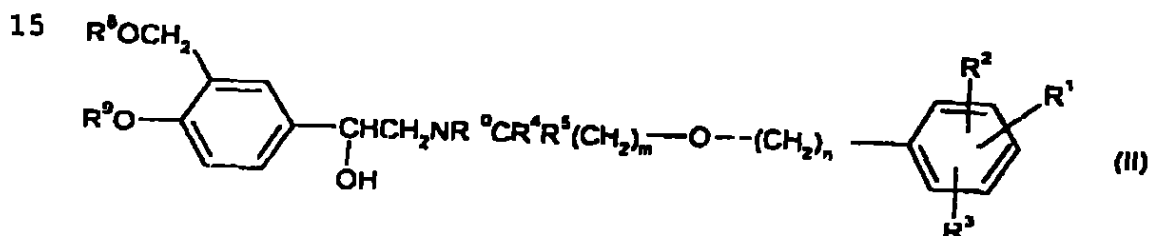
12 Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib) de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y éster S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxí-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiólico

2/12
209

13 El uso de un compuesto de la fórmula de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la
5 manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una condición clínica para la cual se indica un agonista del β 2-adrenoreceptor selectivo

14 Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I, (Ia) o (Ib) de conformidad con
10 cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, que comprende

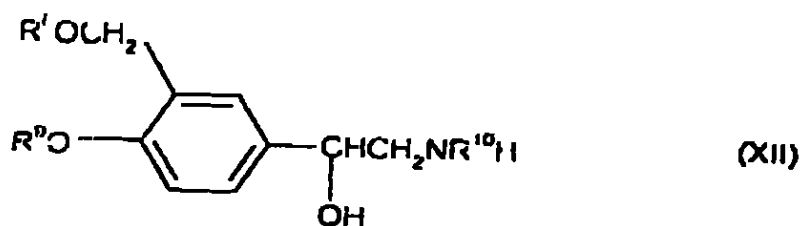
(a) la desprotección de un intermediario protector, por ejemplo de la fórmula (II)



o una sal o solvato del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
20 m, y n son como se definen por el compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), R⁸, R⁹, y R¹⁰ cada uno son independientemente ya sea hidrógeno o un grupo protector con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, y R¹⁰ es un grupo protector,

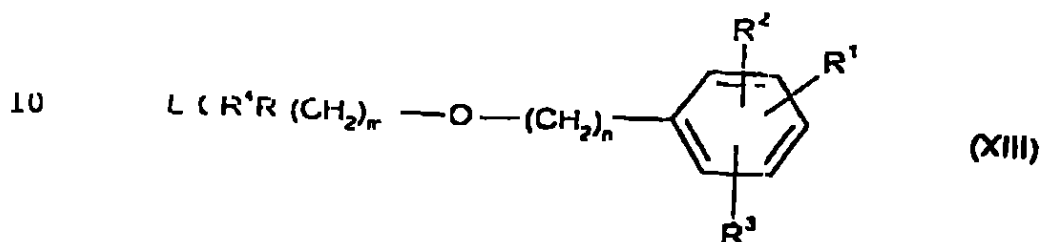
25 (b) alquilación de una amina de la fórmula (XII)

2/3
2/10



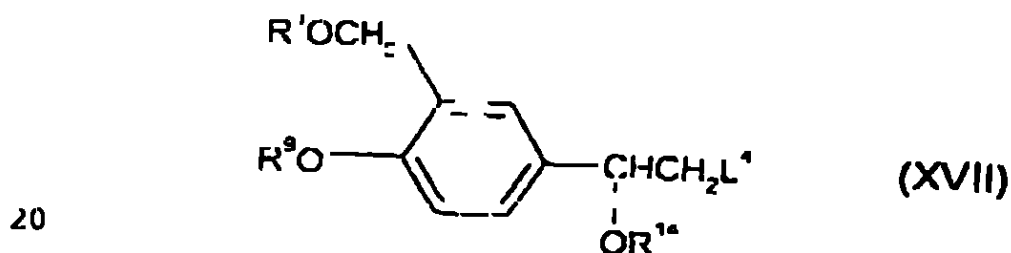
5

en donde R^8 y R^9 y R^{10} son cada uno independientemente ya sea hidrogeno o un grupo protector, con un compuesto de la formula (XIII)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , y n son como se define por el compuesto de la fórmula (I) o (Ia) y L^2 es un grupo de
15 partida,

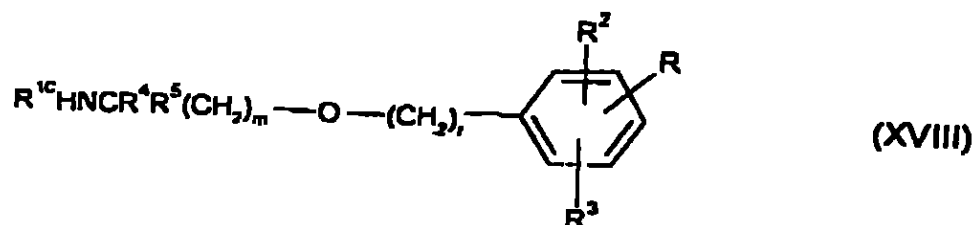
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20

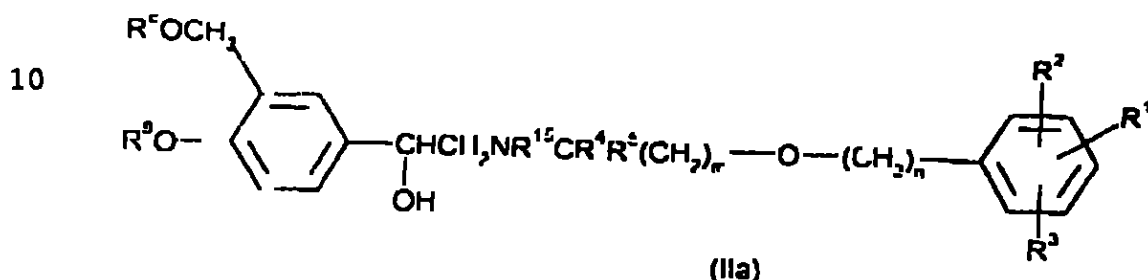
en donde R^8 , R^9 y R^{14} son como se definió anteriormente y L^4 es un grupo de partida, con una amina de la fórmula (XVIII)

25



5 en donde R^1 hasta R^5 , R^{16} , m y n son como se definió anteriormente, o

(d) remover un auxiliar quiral de un compuesto de la fórmula (IIa)



en donde R^1-R^5 , R^8 , R^9 , m y n son como se definió
15 anteriormente, y R^{15} representa un auxiliar quiral,
siguiendo las siguientes etapas en cualquier orden

- (i) remoción opcional de cualesquiera de los grupos protectores,
- (ii) separación opcional de un enantiómero de una
20 mezcla de enantiómeros,
- (iii) conversión opcional del producto a la correspondiente sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo

15 Un intermediario novedoso seleccionado de
25 aquellos de las fórmulas (II), (III) y (IV)

215
212

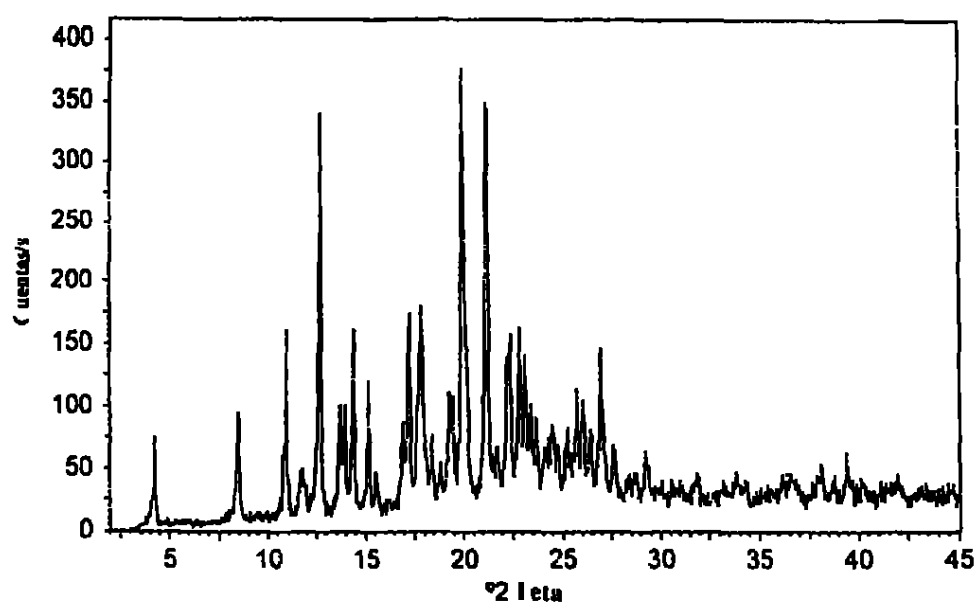


FIG 1

216
213

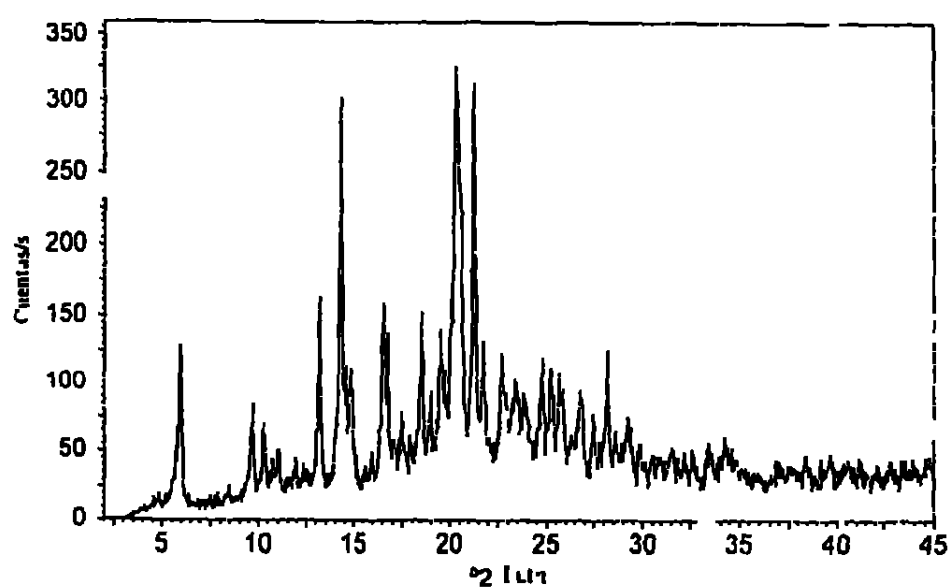


FIG 2

217
214

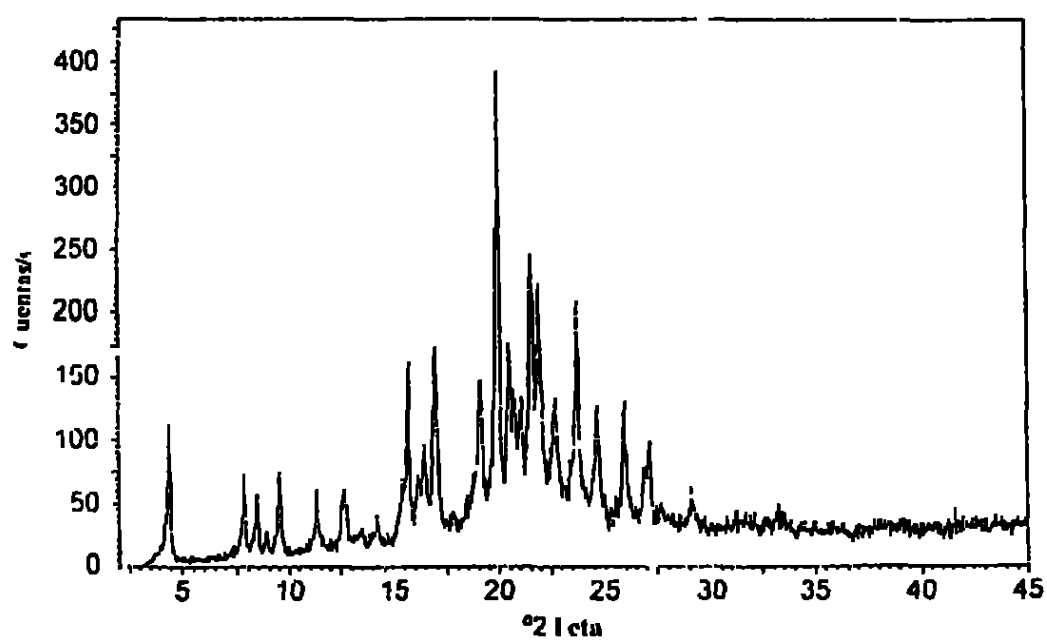


FIG 3

218
215

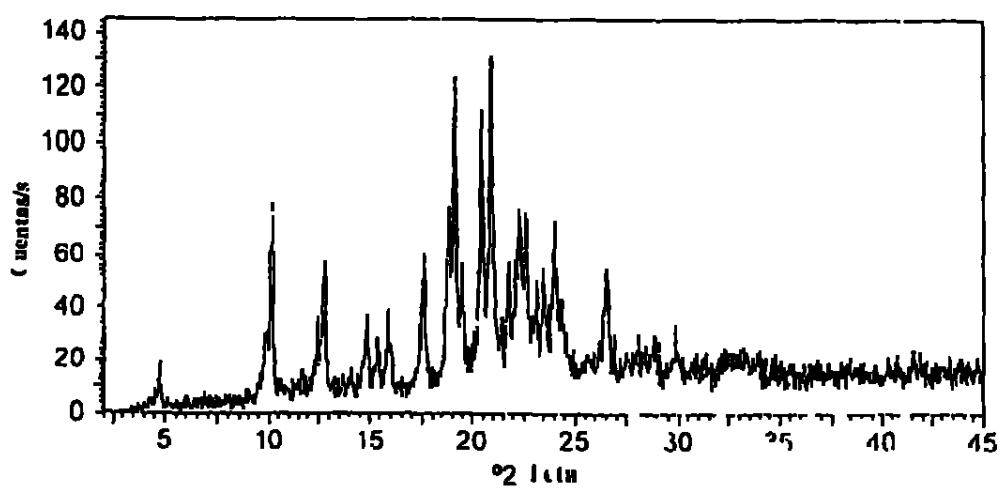


FIG 4

219
216

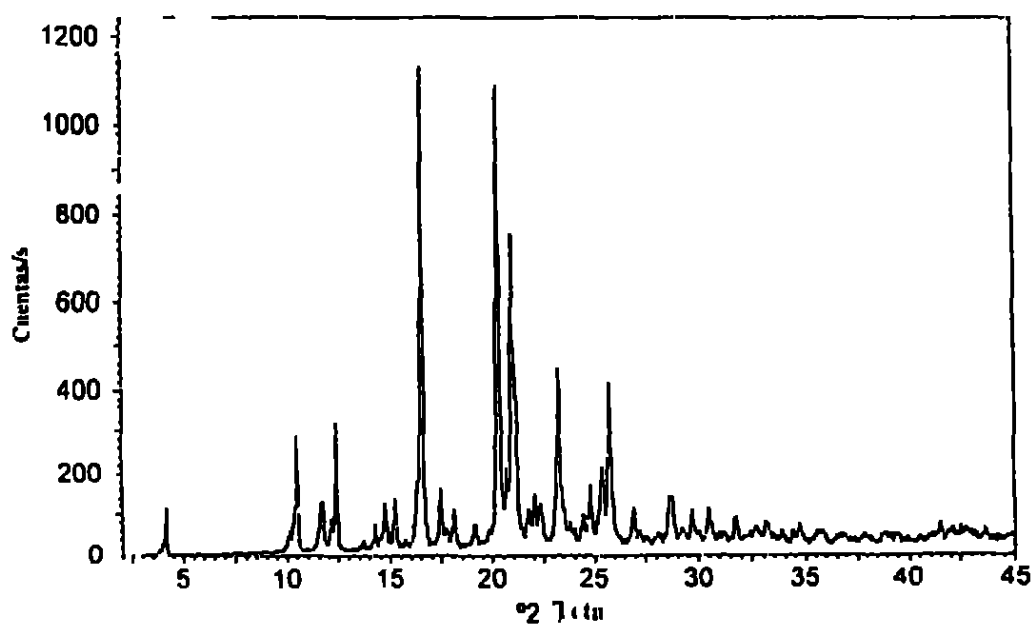


FIG 5

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X] 36
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ [X] 215
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ANDREA ROSSE

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia



2020
Bogotá, D C ,

Doctor
José Antonio Lloreda
Apoderado
Glaxo Group Limited.

Oficio N° 08435

ASUNTO	Radicación N°	03-88568
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/01387
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 28-k) Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

10 OCT 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____