

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-21965

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO " DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/133

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLORENDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 10 MAR 2004

SA

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


14 021965 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 04021965 00000000 Folios: 263
Fecha (MD): 2004-03-10 16:27:24
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 UB6 0NN, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: BOX, Philip, Charles; COE, Diane, Mary; LOOKER, Brian, Edger; PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou y MANN, Inderjit, Singh.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY y GlaxoSmithKline, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB02/04140Fecha: 11/09/02Publicación Internacional No. WO 03/024438 A1Fecha: 27/03/03

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/133

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB y GB

(32) Fecha

14/09/01 y 09/11/01

(31) Número de Solicitud

0122201.7 y 0126997.6

⑨

Comprobante de Pago No. 04-13,732Fecha: Febrero 23 de 2004

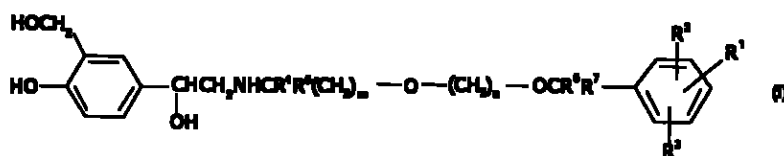
10

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, publicación con su traducción, notificación del registro de un cambio con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04821965 80000000 Folios: 263
Fecha (AMD): 2004-03-10 16:27:24
Trámite : 011 PCY-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 13,732
FECHA : FEBRERO 23 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21912933	23/02/2004	4,353,000.00

***** 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	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS 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 INGLÉS 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

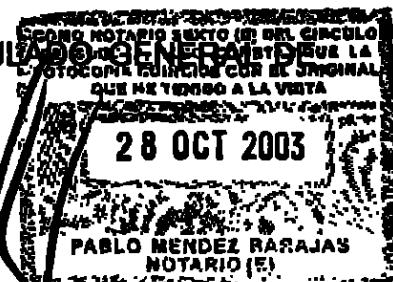
CERTIFICADO NOTARIAL EN ESPAÑOL, EXPEDIDO POR DE PINNA, DADO EN LONDRES, EL 22 DE ENERO DE 2001.

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**



**NOTA SALIENTE DE LONDRES
TRADUCCION OFICIAL
DES MINISTRE DES AFFAIRES ETRANGERES**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular Jairo Berrío, bajo el número 311039, el día Febrero 8 del 2001.

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

K. Salas
Lidia Salas Salas D. 4880
TRADUCTORA OFICIAL
C.R. MINISTERIO 1288

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 FEB 13 A 11:57
[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 INDICADAS

COMO NOTARIO SURTO (B) DEL MUNICIPIO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TURNÓ A LA UTEA
28 OCT 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (B)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 16-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 8883 TELEFAX: 020 7637 8804
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

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.

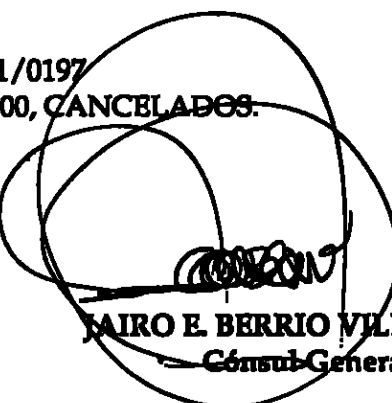
Que el Señor GRAHAM GEORGE BRERETON, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario JOHN DAVID WOODWARD.

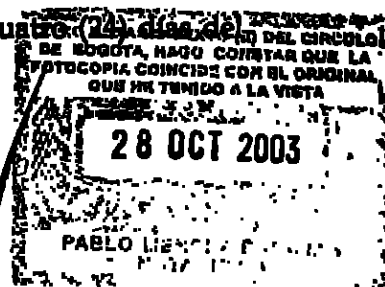
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

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

Certificación No. 01/0197

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

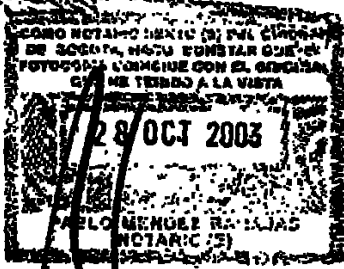
2000 FEB - 8 12: 42

OFICINA DE LEGALIZACIONES
EMBAJADA DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

311029

Jairo Rocio
CUYA FICHA APARECE EN EL
REGISTRO DESEMPLEO
DE LAS FUNCIONES



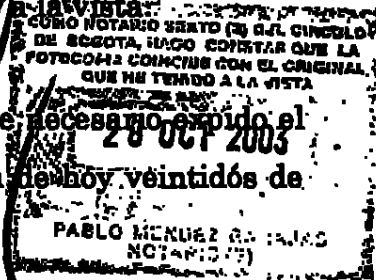
Yo, el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

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 veintidós de enero del año dos mil uno.



John David Woodward
Notario Publico

Los apoderados.

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, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; interponer 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, pasando las antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, comparecer a árbitros, desistir, pedir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válidos y buenos cuanto 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

by ~~Jose Antonio Lloreda~~ 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 loyal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so 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 the 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 over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants before the competent judges, with full powers to make all arrangements, to submit to arbitrators, to appear, to defend, to appeal and, in short, with all such other powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that our 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
by its Attorney

Given and signed this

Graham Brereton

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMPROBADO EN EL OFICIO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
BOGOTÁ, COLOMBIA, EL 12 DE DICIEMBRE DE 2001
CON EL ORIGINAL
DEBIDO A LA VISTA
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (C)



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollamos Software y Servicios

9

Expediente No		04021965	No de Folia
Item		No de unidades	9
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Sobre vacío.

Folio 9: Arte final
Folio 10 y 11 Extracto
Publicación
Folio 12 Tarjeta
Autor
Folio 13 Tarjeta
Temática

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud internacional No.
PCT/GB 02/0414014
10**Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque la reivindicación 11 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210**Continuación de la Casilla I.2**

Las presentes reivindicaciones no cumplen los requerimientos del Artículo 6 PCT en el sentido que el asunto por el cual se busca protección no está claramente definido. El término "derivados fisiológicamente funcionales" no permite a la persona versada en la técnica determinar cuales características técnicas son necesarias para llevar a cabo la función mencionada. Por lo tanto, no es claro cuáles compuestos específicos inciden dentro del alcance de dicha reivindicación mencionada. Una falta de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT surge para tal alcance en cuanto a que hace imposible una búsqueda significativa de reivindicaciones. En consecuencia, la búsqueda no incluye "derivados fisiológicamente funcionales" de los compuestos de la fórmula I.

La atención del solicitante se origina en el hecho que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, que relacionan las invenciones en lo que respecta a que ningún reporte de búsqueda internacional ha establecido que no es necesario que sea objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT). Se advierte al solicitante que la política EPO cuando actúa como Autoridad Examinadora Preliminar Internacional normalmente no está llevando a cabo un examen preliminar sobre un asunto que no ha sido investigado. Este es el caso independiente si las reivindicaciones son o no enmendadas posterior a la recepción de dicho reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 02/04140

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K31/33 C07C275/32 C07C217/08 C07C311/29 A61P11/06
C07C317/14 C07C311/08 C07D213/82 C07C311/21 C07D513/04
C07C271/38 C07D239/54 C07D333/38 C07C233/75 C07C237/40

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

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)

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, BEILSTEIN Dato, 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.
Y	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP LTD) 5 de Diciembre de 1984 (1984-12-05) citado en la solicitud página 2, línea 62-página 3, línea 10; reivindicaciones 1, 9-11	1-13
Y	EP 0 286 242 A (GLAXO GROUP LTD) 12 de Octubre de 1988 (1988-10-12) página 7, línea 34-línea 40; reivindicación 1; ejemplo 12	1-13
Y	EP 0 317 206 A (GLAXO GROUP LTD) 24 de Mayo de 1989 (1989-05-24) página 5, línea 57-página 6, línea 4; reivindicación 1	1-13

☐ 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

14 de Noviembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

20/11/2002

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

Seymour, L

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 02/04140

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07C275/40 C07D333/34 C07C217/76 C07C317/22 C07C325/02

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)

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)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.

☐ 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional
14 de Noviembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

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
Seymour, L

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 02/04140

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 0286242 A	12-10-1988	EP	0286242 A2	12-10-1988
		JP	1085964 A	30-03-1989
		US	4937268 A	26-06-1990
EP 0317206 A	24-05-1989	AT	88696 T	15-05-1993
		AU	609209 B2	26-04-1991
		AU	2505588 A	18-05-1989

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 02/04140

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0317206 A		DE 3880628 D1	03-06-1993
		DE 3880628 T2	05-08-1993
		DK 633588 A	14-05-1989
		EP 0317206 A2	24-05-1989
		ES 2039646 T3	01-10-1993
		GR 3008446 T3	29-10-1993
		IE 883400 L	13-05-1989
		JP 2028141 A	30-01-1990
		NZ 226934 A	29-01-1991
		PT 88988 A,B	01-12-1988
		SU 1745120 A3	29-06-1992
		US 4997986 A	05-03-1991
		US 5109023 A	28-04-1992
		US 5099068 A	24-03-1992
		US 5283262 A	01-02-1994
		ZA 8808447 A	27-12-1989
		CN 1047076 A	21-11-1990

20
16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 02/04140

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/AB/ 210

Continuation of Box I.2

The present claims do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional term "physiologically functional derivative" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of said claim. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search does not include "physiologically functional derivatives" of the compounds of formula I.

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.

22
18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 02/04140

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/133 C07C275/32 C07C217/08 C07C311/29 A61P11/06 C07C317/14 C07C311/08 C07D213/62 C07C311/21 C07D513/04 C07C271/38 C07D239/54 C07D333/38 C07C233/75 C07C237/40					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
2. FIELD OF SEARCH Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D					
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.			
Y	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP LTD) 5 December 1984 (1984-12-05) cited in the application page 2, line 62 -page 3, line 10; claims 1,9-11	1-13			
Y	EP 0 286 242 A (GLAXO GROUP LTD) 12 October 1988 (1988-10-12) page 7, line 34 - line 40; claim 1; example 12	1-13			
Y	EP 0 317 206 A (GLAXO GROUP LTD) 24 May 1989 (1989-05-24) page 5, line 57 -page 6, line 4; claim 1	1-13			
☐ 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 "C" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to substantiate 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 which 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 considered with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family					
Date of the latest completion of the international search 14 November 2002		Date of mailing of the international search report 20/11/2002			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 69110 Mannheim 1 DE - 68110 Mannheim Tel. (+31-70) 240-2540, Te. 21 491 491 ext. Fax (+31-70) 240-2510		Authorized officer Seymour, L			

Form PCT/GB/100 (previous editions) (July 1999)

23
19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 02/04140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C275/40 C07D333/34 C07C217/76 C07C317/22 C07C325/02

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))

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ 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
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may have priority or priority claim(s) or which is cited in opposition to the publication date of another document or other special reason (see specification)
- *C* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other feature
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later 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 distinguished from 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 considered with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *E* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 5516 Postfach 5
60402 Frankfurt am Main
Tel. (+31-70) 540-5500, Tx. 31 881 apo nl,
Fax: (+31-70) 540-5516

Authorised officer

Seymour, L

2A
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor's name
PCT/GB 02/04140

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	
		BE 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 631722 D0 01-06-1985	
		ES 8505641 A1 01-10-1985	
		ES 538625 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 59199859 A 12-11-1984	
		JP 2001385 C 20-12-1995	
		JP 6087800 A 29-03-1994	
		JP 7029997 B 06-04-1995	
		KE 3864 A 19-05-1989	
		KR 9204186 B1 30-05-1992	
		LU 85329 A1 04-06-1986	
		LU 88265 A9 03-02-1994	
		MX 9203226 A1 01-07-1992	
		NL 8401258 A ,B, 16-11-1984	
		NO 841588 A ,B, 19-10-1984	
		NZ 207685 A 29-11-1988	
		NZ 221999 A 29-11-1988	
EP 0286242	A	12-10-1988	EP 0286242 A2 12-10-1988
			JP 1085964 A 30-03-1989
			US 4937268 A 26-06-1990
EP 0317206	A	24-05-1989	AT 88696 T 16-05-1993
			AU 609209 B2 26-04-1991
			AU 2505588 A 18-05-1989

Form PCT/GB/9110 (patent family member) (July 1992)

25
21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 02/04140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0317206	A	DE 3880628 01	03-06-1993
		DE 3880628 T2	05-08-1993
		DK 633588 A	14-05-1989
		EP 0317206 A2	24-05-1989
		ES 2039646 T3	01-10-1993
		GR 3008446 T3	29-10-1993
		IE 883400 L	13-05-1989
		JP 2028141 A	30-01-1990
		NZ 228934 A	29-01-1991
		PT 88988 A , B	01-12-1988
		SU 1745120 A3	29-06-1992
		US 4997986 A	05-03-1991
		US 5109023 A	28-04-1992
		US 5099068 A	24-03-1992
		US 5283262 A	01-02-1994
		ZA 8808447 A	27-12-1989
		CN 1047076 A	21-11-1990

From PCT/GB/02/04140 (Patent Family Member) Class 1000

(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
27 de Marzo de 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/024439 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/133, C07C 275/32, 217/08, 311/29, A61P 11/06, C07C 317/14, 311/08, C07D 213/82, C07C 311/21, C07D 513/04, C07C 271/38, C07D 239/54, 333/38, C07C 233/75, 237/40, 275/40, C07D 333/34, C07C 217/76, 317/22, 325/02

(74) Agente: FLORENCE, Julia, Anne; GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(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, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB02/ 04140

(22) Fecha de Registro Internacional: Septiembre 11 de 2002 (11.09.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:

0122201.7 Septiembre 14 de 2001 (14.09.2001) GB
0126997.6 Noviembre 9 de 2001 (09.11.2001) GB

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(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).

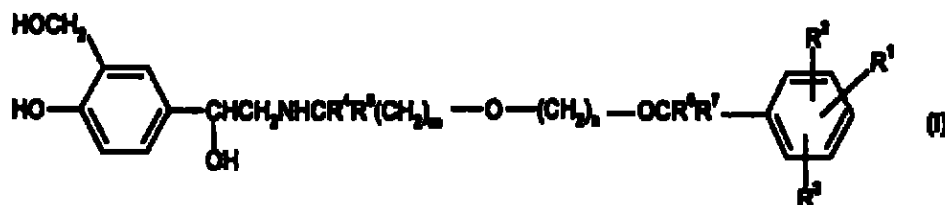
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): BOX, Philip, Charles [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). LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

Ver Folio 265.

(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 composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en terapia, en particular su uso en la profilaxis y tratamiento de enfermedades respiratorias.

(10) International Publication Number
WO 03/024439 A1

WO 03/024439 A1

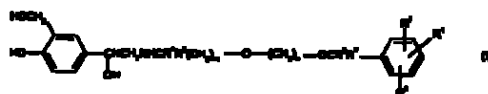
- (51) International Patent Classification³: A61K 31/133, C07C 275/32, 217/08, 311/29, A61P 11/06, C07C 317/14, 311/08, C07D 213/62, C07C 311/21, C07D 513/04, C07C 271/38, C07D 239/54, 333/38, C07C 233/75, 237/40, 273/40, C07D 333/34, C07C 217/76, 317/22, 325/02
- (21) International Application Number: PCT/KR02/04140
- (22) International Filing Date:
11 September 2002 (11.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0122201.7 14 September 2001 (14.09.2001) GB
0126997.6 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, Middlessex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): BOX, Philip, Charles [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COLE, Diana, Mary [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). LOOKER, Brian, Edgar [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (55) FOCOPOLU, Panayiotis, Alexandros [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (74) Agent: FLORENCE, Julia, Anne; GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9QS (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, GM, GU, HK, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/024439 A1

(54) THE PHENETHANOLAMINE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES



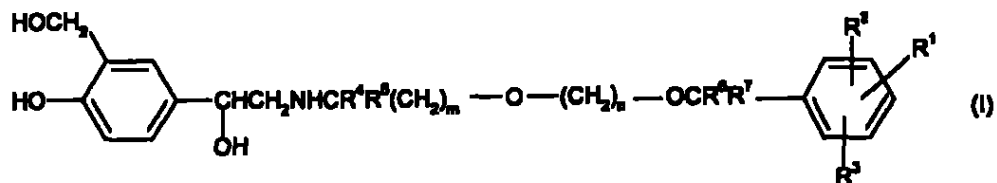
(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I), to a process for their manufacture, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in therapy, in particular their use in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases.

28
24

**CAPTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

27
25REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

m es un número entero de 2 a 8;

n es un número entero de 2 a 5;

10 con la condición de que m + n es de 4 a 10;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₆, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², XNR⁸SO₂R⁹R¹⁰, -XNR⁹R¹⁰, XN⁸R⁸R⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, -XCO₂R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XSR⁹, XSOR⁹, y -XSO₂R⁹;

o R¹ se selecciona de -X-arilo, -X-hetarilo, y -X-(ariloxi), cada uno opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -SO₂NH₂, -

30
26

SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquilo C₃₋₇), -CO₂H, -
CO₂(alquilo C₁₋₆), SO₂NH(cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆), -NH₂, -
NH(alquilo C₁₋₆), o hetarilo opcionalmente sustituido por 1
ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxí,
5 alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

X es -(CH₂)_p- o alquenileno C₂₋₆;

p es un número entero de 0 a 6,

10

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo,
hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)- y R⁸ y R⁹ se
sustituyen cada uno opcionalmente por 1 ó 2 grupos
15 seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -
SO₂(arilo), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆),
aril(alquilo C₁₋₆)-, aril(alquenilo C₂₋₆)-,
aril(alquinilo C₂₋₆)-, hetaril(alquilo C₁₋₆)-, -NHSO₂arilo, -
20 NH(hetaril-alquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆),
-NHC(O)arilo, o -NHC(O)hetarilo,

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo
C₃₋₇;

25

31
27

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, hetarilo, hetaril(alquilo C_{1-7})- y aril(alquilo C_{1-6})-, o R^{11} y R^{12} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
5 anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros; y R^{11} y R^{12} están cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

10 donde R^1 es $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^8 y R^9 pueden, junto con la porción $-NC(O)N-$ del grupo R^1 al que están unidos, formar un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros ;

donde R^1 es $-XNR^8C(O)OR^9$, R^8 y R^9 pueden, junto con la porción
15 $-NC(O)O-$ del grupo R^1 al que están unidos, formar un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

donde R^1 es $-XC(O)NR^9R^{10}$ o $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un
20 anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros;

R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

25

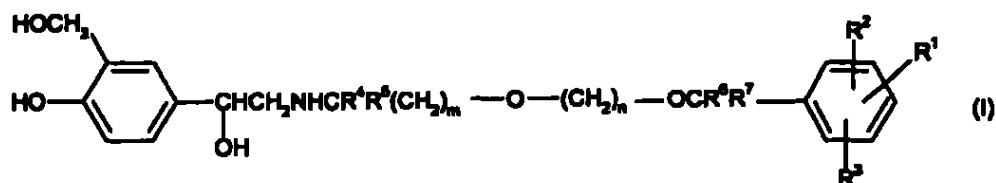
32
28

R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

5 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 sea mayor que 4; y,

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^6 y R^7 no sea mayor que 4.

2. Un compuesto de fórmula (I):



15

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

m es un número entero de 2 a 8;

20 n es un número entero de 2 a 5;

con la condición de que $m + n$ es de 4 a 10;

33
29

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-6} , $-XC(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^8C(O)R^9$, $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^8SO_2R^9$, $-XSO_2NR^{11}R^{12}$;

5 $-XNR^9R^{10}$, $-XNR^8C(O)OR^9$, o R^1 se selecciona de $-X$ -arilo, $-X$ -hetarilo, o $-X$ -(ariloxi), cada uno opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $NHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), SO_2 (alquilo C_{1-6}), $-SO_2$ (arilo), $-SO_2NH_2$,
10 SO_2NH (alquilo C_{1-6}), SO_2NH (cicloalquilo C_{3-7}), $-CO_2H$, CO_2 (alquilo C_{1-6}), SO_2NH (cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6}), $-NH_2$, NH (alquilo C_{1-6}), o hetarilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halo, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

15

X es $-(CH_2)_p-$ o alquénileno C_{2-6} ;

p es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4;

20 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, hetarilo, hetaril(alquilo C_{1-6})- y aril(alquilo C_{1-6})- y R^8 y R^9 se sustituyen cada uno independientemente y opcionalmente por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halo,
25 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), -

34
30

SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁₋₆), -
NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), aril(alquilo C₁₋₆)-, aril(alquenilo
C₂₋₆)-, aril(alquinilo C₂₋₆)-, hetaril(alquilo C₁₋₆)-, -
NHSO₂arilo, -NH(hetarilalquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -
5 NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)arilo, o -NHC(O)hetarilo;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo
C₃₋₇;

10 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo,
hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)-, o R¹¹ y R¹²,
junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros; y
15 R¹¹ y R¹² se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o dos
grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo
C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

donde R¹ es -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ y R⁹ pueden, junto con la
20 porción -NC(O)N- del grupo R¹ al que están unidos, formar
un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

donde R¹ es -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ y R⁹ pueden, junto con la
porción -NC(O)O- del grupo R¹ al que están unidos, formar
25 un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

35
31

donde R^1 es $-XC(O)NR^9R^{10}$ o $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros;

5

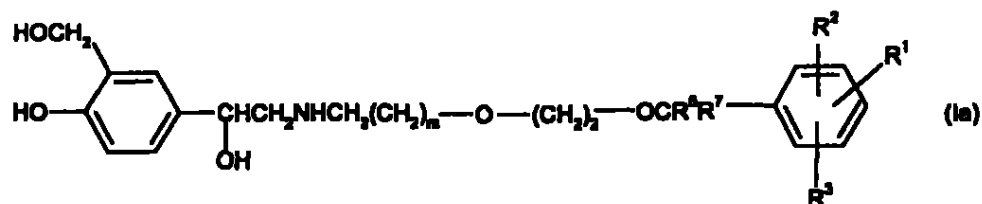
R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

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

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y
alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de
20 átomos de carbono en R^4 y R^5 no es mayor de 4,

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la
25 reivindicación 2 de fórmula (Ia):

36
32

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 se definen como para la reivindicación 1 y m es 4 ó 5,

5

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que se selecciona de:

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

10 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi}etoxi)hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

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

15 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil)amino)carbonil]amino}fenil)piridin-3-carboxamida;

4-{(1R)-1-Hidroxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibencil)oxi}etoxi)hexil)amino]etil}-2-

20 (hidroximetil)fenol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-

37
33

Dimetilbencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}

5 amino)pentil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;

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

10 5. Un compuesto de fórmula (I) que es:

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

15 o una sal o solvato del mismo.

6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal, solvato o derivado
20 fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

25 7. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula

33
34

(I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más diferentes ingredientes
5 terapéuticos.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el otro ingrediente terapéutico es un inhibidor de PDE4, un corticosteroide o un agente anti-colinérgico.

10

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el ingrediente terapéutico adicional es 8-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-
15 1,4-dien-17 β -carbotioico.

10. El uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo
20 farmacéuticamente aceptable en la obtención de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica para el que se indica un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo.

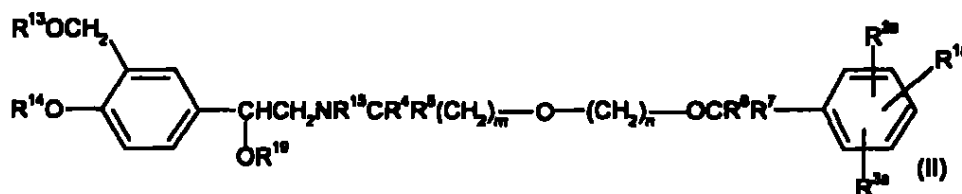
25 11. Un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de

39
35

una afección clínica en un mamífero, para el que se indica un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional de los mismos farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional de los mismos farmacéuticamente aceptable para el uso en terapia médica.

13. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que comprende:
desprotección de un intermedio protegido de fórmula (II):

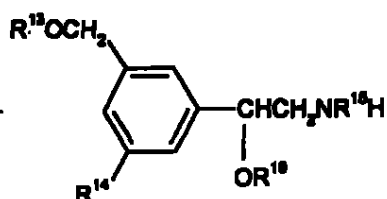


o una sal o solvato del mismo, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{1a} , R^{2a} , y R^{3a} son cada uno independientemente lo

40
36

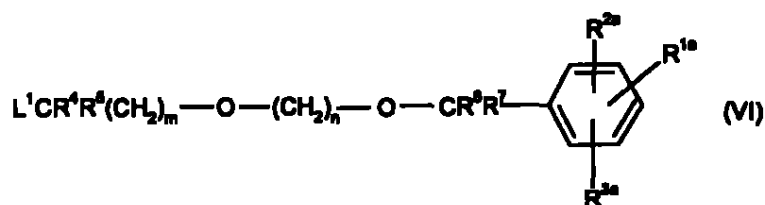
mismo que R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 , o R^3 , y R^{13} , R^{14} , y R^{15} son cada uno independientemente tanto hidrógeno o un grupo protector con la condición de que al menos uno de R^{13} , R^{14} , y R^{15} es un grupo protector, y R^{19} es hidrógeno o un grupo protector.

(B) alquilación de una amina de fórmula (XIX):



(XIX)

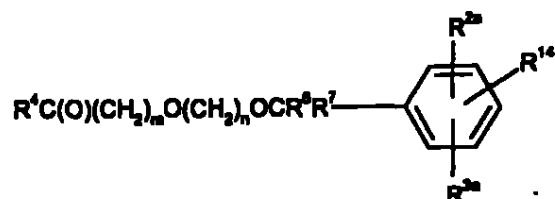
en el que R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son como se define con anterioridad en este documento, con un compuesto de fórmula (VI):



en el que L^1 representa grupo saliente tal como halo, seguido de eliminación de cualesquiera grupos protectores presentes por procedimientos convencionales.

41
37

(C) por reacción de una amina de fórmula (XIX) como se define con anterioridad en este documento, con un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

5

en el que R^4 , R^6 , R^7 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , m y n son como se define con anterioridad; bajo condiciones apropiadas para provocar aminación reductora,

seguido de, cuando sea necesario o deseado, una o más de las siguientes etapas en cualquier orden:

(i) eliminación opcional de cualesquiera grupos protectores;

(ii) separación opcional de un enantiómero o diastereoisómero de una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros;

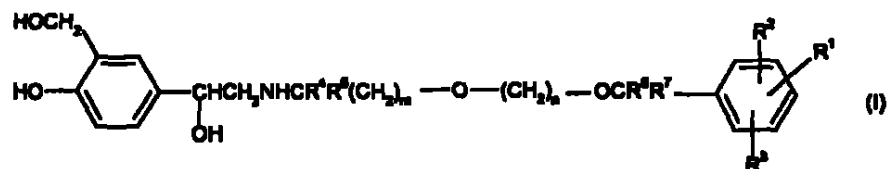
(iii) conversión opcional del producto a una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo correspondiente.

(iv) conversión opcional de un grupo R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} a un grupo R^1 , R^2 y/o R^3 respectivamente.

p: GLAXO GROUP LIMITED

Claims

1. A compound of formula (I)



or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein:

m is an integer of from 2 to 8;

n is an integer of from 2 to 5;

with the proviso that m + n is 4 to 10;

15 R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy, halo, C_{1-6} haloalkyl, $-XC(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^9C(O)R^8$, $-XNR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^9SO_2R^8$, $-XSO_2NR^{11}R^{12}$, $XNR^9SO_2R^8R^{10}$, $-XNR^9R^{10}$, $XN^+R^9R^8R^{10}$, $-XNR^9C(O)OR^8$, $-XCO_2R^8$, $-XNR^9C(O)NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-XSR^8$, $XSOR^8$, and $-XSO_2R^8$;

or R^1 is selected from $-X$ -aryl, $-X$ -hetaryl, and $-X$ -(aryloxy), each optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from hydroxy, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} alkyl,

C_{1-6} haloalkyl, $-NHC(O)(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2(aryl)$, $-SO_2NH_2$,

20 $-SO_2NH(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2NH(C_{2-7}cycloalkyl)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}alkyl)$,

$-SO_2NH(C_{2-7}cycloalkylC_{1-6}alkyl)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, or hetaryl optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from hydroxy, C_{1-6} alkoxy, halo, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} haloalkyl;

25 X is $-(CH_2)_p$ or C_{2-6} alkenylene;

p is an integer from 0 to 6,

30 R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-7} cycloalkyl, aryl, hetaryl, hetaryl($C_{1-6}alkyl$)- and aryl($C_{1-6}alkyl$)- and R^8 and R^9 are each independently optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from halo, C_{1-6} alkyl,

C₁₋₆haloalkyl, -NHC(O)(C₁₋₆alkyl), -SO₂(C₁₋₆alkyl), -SO₂(aryl), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆alkyl), -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), aryl(C₁₋₆alkyl)-, aryl(C₂₋₆alkenyl)-, aryl(C₂₋₆alkynyl)-, hetaryl(C₁₋₆alkyl)-, -NHSO₂aryl, -NH(hetaryl(C₁₋₆alkyl)), -NHSO₂hetaryl, -NHSO₂(C₁₋₆alkyl), -NHC(O)aryl, or -NHC(O)hetaryl;

5

R¹⁰ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and C₃₋₇cycloalkyl;

R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, hetaryl, hetaryl(C₁₋₆alkyl)- and aryl(C₁₋₆alkyl)-, or R¹¹ and R¹², together with the nitrogen to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring; and R¹¹ and R¹² are each optionally substituted by one or two groups independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, and C₁₋₆haloalkyl;

10

where R¹ is -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ and R⁹ may, together with the -NC(O)N- portion of the group R¹ to which they are bonded, form a 5-, 6- or 7- membered saturated or unsaturated ring;

15

where R¹ is -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ and R⁹ may, together with the -NC(O)O- portion of the group R¹ to which they are bonded, form a 5-, 6- or 7- membered saturated or unsaturated ring;

20

where R¹ is -XC(O)NR⁹R¹⁰ or -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ and R¹⁰ may, together with the nitrogen to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring;

25

R² is selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo, aryl, aryl(C₁₋₆alkyl)-, C₁₋₆haloalkoxy, and C₁₋₆haloalkyl;

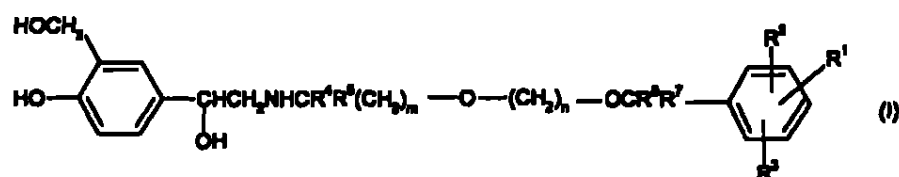
R³ is selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo, aryl, aryl(C₁₋₆alkyl)-, C₁₋₆haloalkoxy, and C₁₋₆haloalkyl;

30

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen and C₁₋₄alkyl with the proviso that the total number of carbon atoms in R⁴ and R⁵ is not more than 4; and,

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl with the proviso that the total number of carbon atoms in R^6 and R^7 is not more than 4.

5 2. A compound of formula (I)



or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein:

10

m is an integer of from 2 to 8;

n is an integer of from 2 to 6;

with the proviso that $m + n$ is 4 to 10;

15

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, halo, C_{1-4} haloalkyl, $-XC(O)NR^8R^9$, $-XNR^8C(O)R^8$, $-XNR^8C(O)NR^8R^9$, $-XNR^8SO_2R^8$, $-XSO_2NR^8R^9$, $-XNR^8R^9$, $-XNR^8C(O)OR^8$,

or R^1 is selected from $-X$ -aryl, $-X$ -hetaryl, or $-X$ -(aryloxy), each optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, $-NHC(O)(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2(aryl)$,

20

$-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NH(C_{2-7}cycloalkyl)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NH(C_{2-7}cycloalkyl)(C_{1-4}alkyl)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkyl)$, or hetaryl optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo, C_{1-4} alkyl, or C_{1-4} haloalkyl;

25

X is $-(CH_2)_p-$ or C_{2-6} alkenylene;

p is an integer from 0 to 8, preferably 0 to 4;

30

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-7} cycloalkyl, aryl, hetaryl, hetaryl($C_{1-4}alkyl$)- and aryl($C_{1-4}alkyl$)- and R^8 and R^9 are each independently

optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, -NHC(O)(C₁₋₆alkyl), -SO₂(C₁₋₆alkyl), -SO₂(aryl), -CO₂H, and -CO₂(C₁₋₆alkyl), -NH₂, -NH(C₁₋₆alkyl), aryl(C₁₋₆alkyl)-, aryl(C₂₋₆alkenyl)-, aryl(C₂₋₆alkynyl)-, hetaryl(C₁₋₆alkyl)-, -NHSO₂aryl, -NH(hetarylC₁₋₆alkyl), -NHSO₂hetaryl, -NHSO₂(C₁₋₆alkyl), -NHC(O)aryl, or -NHC(O)hetaryl;

R¹⁰ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and C₃₋₇cycloalkyl;

R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl, hetaryl, hetaryl(C₁₋₆alkyl)- and aryl(C₁₋₆alkyl)-, or R¹¹ and R¹², together with the nitrogen to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring; and R¹¹ and R¹² are each optionally substituted by one or two groups independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, and C₁₋₆haloalkyl;

where R¹ is -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ and R⁹ may, together with the portion -NC(O)N- of the group R¹ to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered saturated or unsaturated ring;

where R¹ is -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ and R⁹ may, together with the portion -NC(O)O- of the group R¹ to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered saturated or unsaturated ring;

where R¹ is -XC(O)NR⁸R¹⁰ or -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ and R¹⁰ may, together with the nitrogen to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring;

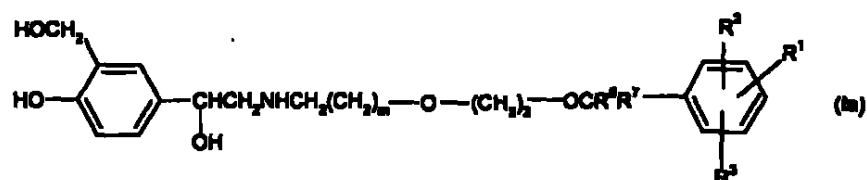
R² is selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo, aryl, aryl(C₁₋₆alkyl)-, C₁₋₆haloalkoxy, and C₁₋₆haloalkyl;

R³ is selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo, aryl, aryl(C₁₋₆alkyl)-, C₁₋₆haloalkoxy, and C₁₋₆haloalkyl;

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen and C₁₋₄ alkyl with the proviso that the total number of carbon atoms in R⁴ and R⁵ is not more than 4; and,

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl with the proviso that the total number of carbon atoms in R^6 and R^7 is not more than 4.

- 5 3. A compound according to claim 1 or claim 2 of formula (Ia)



- 10 or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are as defined for claim 1 and m is 4 or 5.

4. A compound according to any of claims 1 to 3 which is selected from:
- 15 N -{3-[(2-[(6-[(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)-amino]hexyl]oxy)ethoxy)methyl]phenyl}- N' -phenylurea;
- 4-[(1*R*)-2-[(6-[(2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol];
- 20 N -{3-[(3-[(2-[(6-[(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)-amino]hexyl]oxy)ethoxy)methyl]phenyl]amino)carbonyl]amino]phenyl}pyridine-3-carboxamide;
- 4-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[(6-[(2-[(3-hydroxybenzyl)oxy]ethoxy)hexyl]amino)ethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol];
- 4-[(1*R*)-2-[(6-[(2-[(3,5-Dimethylbenzyl)oxy]ethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol];
- 25 N -{3-[(2-[(5-[(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)-amino]pentyl]oxy)ethoxy)methyl]phenyl}- N' -phenylurea;

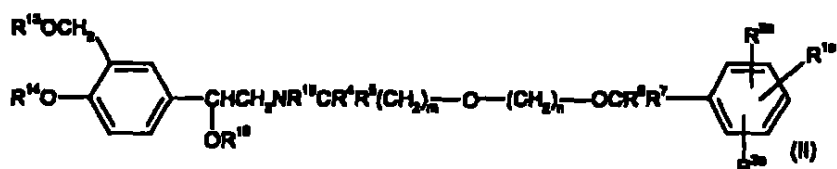
and salts, solvates, and physiologically functional derivatives thereof.

- 30 5. A compound of formula (I) which is:

4-((1*R*)-2-((6-((2-((2,6-dichlorobenzyl)oxy)ethoxy)hexyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
or a salt or solvate thereof.

- 5 6. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or (Ia) according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients.
- 10 7. A combination comprising a compound of formula (I) or (Ia) according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and one or more other therapeutic ingredients.
- 15 8. A combination according to claim 7 wherein the other therapeutic ingredient is a PDE4 inhibitor, a corticosteroid or an anti-cholinergic agent.
- 20 9. A combination according to claim 7 wherein the additional therapeutic ingredient is 6 α ,9 α -difluoro-17 α -((2-furanylcarbonyl)oxy)-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid *S*-fluoromethyl ester.
- 25 10. The use of a compound of formula (I) or (Ia) according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a clinical condition for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated.
- 30 11. A method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a mammal, for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated, which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or (Ia) according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.
- 35 12. A compound of formula (I) or (Ia) according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof for use in medical therapy.

13. A process for preparing a compound of formula (I) or (Ia) which comprises:
deprotection of a protected intermediate of formula (II):

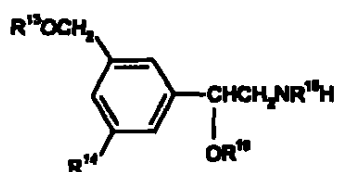


5

or a salt or solvate thereof, wherein R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , and n are as defined for the compound of formula (I) or (Ia), and R^{12} , R^{2a} , and R^{2b} are each independently either the same as R^1 , R^2 , and R^3 respectively as defined for the compound of formulas (I) or (Ia) or a precursor for said group R^1 , R^2 , or R^3 , and R^{13} , R^{14} , and R^{15} are each independently
10 either hydrogen or a protecting group provided that at least one of R^{13} , R^{14} , and R^{15} is a protecting group, and R^{16} is hydrogen or a protecting group.

(B) alkylation of an amine of formula (XIX):

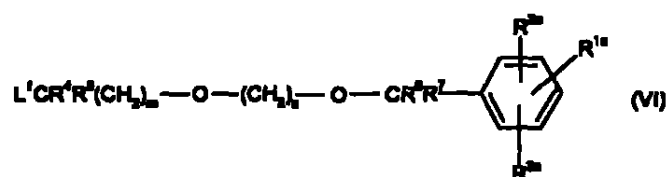
15



(XIX)

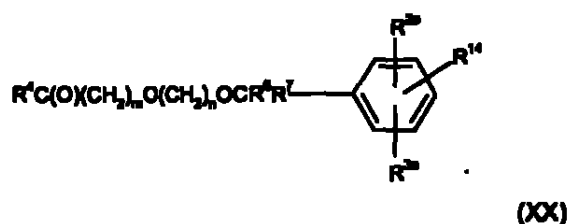
wherein R^{13} , R^{14} , R^{15} and R^{16} are as hereinbefore defined,
with a compound of formula (VI):

108



5 wherein L^1 represents a leaving group such as halo, followed by removal of any protecting groups present by conventional methods.

(C) by reacting an amine of formula (XIX) as defined hereinabove, with a compound of formula (XX):



10

wherein R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , m and n are as hereinbefore defined; under conditions suitable to effect reductive amination,

followed where necessary or desired by one or more of the following steps in any order:

15

- (i) optional removal of any protecting groups;
- (ii) optional separation of an enantiomer or diastereoisomer from a mixture of enantiomers or diastereoisomers;
- (iii) optional conversion of the product to a corresponding salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

20

- (iv) optional conversion of a group R^{10} , R^8 and/or R^5 to a group R^1 , R^2 and/or R^3 respectively.

49
45

50
46

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente JAF/PG4550	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCD/PEAA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/GB02/04140	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11.09.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.09.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/133		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

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 según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas 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 03.04.2003	Fecha de terminación de este reporte 03.11.2003
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 Seymour, L Teléfono No. +49 89 2399-8694

51
47

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

1-100 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-13 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/2-2/2 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:

82
40

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)):

(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. 1-13 con respecto a derivados fisiológicamente funcionales y 11 con respecto a aplicabilidad industrial porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11 se relaciona con el siguiente asunto/materia el cual no requiere Examen Preliminar Internacional (*especificar*):

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. parcialmente 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. 1-13

2. Un examen preliminar 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 1-13
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-13
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-10, 12, 13
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

54
50

Re Item III

1. Para razonamiento con respecto a la materia-objeto no buscada, ver Formato PCT/ISA/210 del Reporte de Búsqueda Internacional. No se llevará a cabo Examen Preliminar Internacional con respecto a la materia-objeto que no está cubierto por el reporte de búsqueda (Regla 66.1 (e) PCT).
2. La Reivindicación 11 establece la materia-objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las regulaciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4) (a) (i) PCT).

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:
D1: GB-A-2140800 D2: EP-A-0286242 D3: EP-A-0317206
2. Novedad (Artículo 33(2) PCT)
 - 2.1 Los presentes compuestos difieren de aquellos de D1 en la unidad adicional -O-CR⁶R⁷- en el tether.
 - 2.2 Los presentes compuestos difieren de aquellos de D2 en la unidad metileno (-CR⁶R⁷-) enlazando el átomo de oxígeno al terminal derecho (ver D2, reivindicación 1, Y=oxígeno, Q=enlace n=2-7).
 - 2.3 Los presentes compuestos difieren de aquellos de D3 en cuanto a que el terminal derecho es un grupo fenil (ver. D3, reivindicación 1, Q es naftalenil).
3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

Los dos documentos D1 y D2 pueden ser considerados para que representen el estado más relevante de la técnica. Los dos pueden revelar agonistas adrenoreceptores- β_2 y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias. El D1 revela compuestos (por ej. salmeterol) que sólo difiere de los presentes compuestos en la ausencia de la unidad -O-CR⁶R⁷- en el tether. El D2 revela compuestos (ejemplo 12) el cual sólo difiere de los presentes compuestos al tener una unidad alquileo mayor enlazando el átomo de oxígeno al terminal derecho. Dado que el D2 enseña la posibilidad de una unidad alquileo -O- adicional en el tether y que el D3 incluye la posibilidad de que esta unidad sea -O-CH₂- (Y=O, n=1, Z= enlace), los presentes compuestos deben considerarse como una solución obvia al problema de proporcionar agonistas adrenoreceptores β_2 para uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

55
51

Entonces el problema que trata la presente solicitud parece estar situado en la condición de proporcionar agonistas β_2 -adrenoreceptores de etanolamina adicionales que posean propiedades inesperadas sobre la técnica anterior. A pesar que el solicitante implica un perfil de acción ventajoso para los presentes compuestos (ver p.1, líneas 15-20), no se han registrado análisis comparativos que respalden esta reivindicación. Por lo tanto el nivel inventivo no puede ser reconocido, en ausencia de datos comparativos que muestren que sustancialmente todos los compuestos reivindicados tienen una propiedad inesperada o una actividad mejorada con respecto a los compuestos de la prioridad más cercana estructuralmente, lo cual es atribuible a la característica distintiva de la invención.

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 11 sobre si es o no aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO, no reconoce como aplicable industrialmente la materia-objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero podría sin embargo permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

58
52

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

GIDDINGS, Peter John
GLAXOSMITHKLINE
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

03.11.2003

Applicant's or agent's file reference
JAF/PG4550

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB02/04140

International filing date (day/month/year)
11.09.2002

Priority date (day/month/year)
14.09.2001

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. 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.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. 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/AB/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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 23399 - 0 Tlx 523866 epmu d
Fax: +49 89 23399 - 4465

Authorized Officer

Ambros, J.R.
Tel. +49 89 23399-8012



57
53

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JAFPG4550	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA10)	
International application No. PCT/GB02/04140	International filing date (day/month/year) 11.09.2002	Priority date (day/month/year) 14.09.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/133		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 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 opinion - 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 Rule 68.2(a)(i) 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 03.04.2003	Date of completion of this report 03.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4436	Authorized Officer Seymour, L. Telephone No. +49 89 2369-8884 	

58
54

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB02/04140**

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

1-100 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

Drawings, Sheets

12-22 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.:
☐ the drawings, sheets:

59
55

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB02/04140**

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. 1-13 with respect to physiologically functional derivatives and 11 with respect to industrial applicability

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11 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. 1-13

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	1-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10, 12, 13
	No: Claims	

60
56

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB02/04140**

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB02/04140

61
57

Re Item III

1. For reasoning with regards to unsearched subject-matter, see Form PCT/ISA/210 of the International Search Report. No International Preliminary Examination will be carried out with respect to subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT).
2. Claim 11 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the Industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:
D1: GB-A-2140800 D2: EP-A-0286242 D3: EP-A-0317206
2. Novelty (Article 33(2) PCT)
 - 2.1 The present compounds differ from those of D1 in the additional -O-CR^aR⁷- unit in the tether.
 - 2.2 The present compounds differ from those of D2 in the methylene unit (-CR^aR⁷-) linking the oxygen atom to the right-hand terminus (cf. D2, claim 1, Y = oxygen, Q = bond, n = 2-7).
 - 2.3 The present compounds differ from those of D3 in that the right-hand terminus is a phenyl group (cf. D3, claim 1, Q is naphthalenyl).
3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

Document D1 and D2 can both be considered to represent the most relevant state of the art. They both disclose β_2 -adrenoreceptor agonists and their use in the treatment of respiratory diseases. D1 discloses compounds (e.g. salmeterol) which only differ from the present compounds in the absence of the -O-CR^aR⁷- unit in the tether. D2 discloses compounds (example 12) which only differ from the

62
58

present compounds in having a longer alkylene unit linking the oxygen atom to the right-hand terminus. Given that D2 teaches the possibility of an additional -O-alkylene- unit in the tether and that D3 encompasses the possibility of this unit being -O-CH₂- (Y = O, n = 1, Z = bond), the present compounds must be regarded as an obvious solution to the problem of providing further β_2 -adrenoreceptor agonists for use in the treatment of respiratory diseases.

The problem underlying the present application thus appears to lie in the provision of further ethanolamine β_2 -adrenoreceptor agonists possessing unexpected properties over the prior art. Although the applicant implies an advantageous profile of action for the present compounds (see p. 1, lines 15-20), comparative tests have not been filed to back up this claim. An inventive step cannot therefore be acknowledged, in the absence of comparative data showing that substantially all the claimed compounds have an unexpected property or improved activity with respect to the structurally closest prior art compounds, which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 11 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

FLORENCE, Julla, Anne
GlaxoSmithKline
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
9 de Febrero de 2004 (09.02.2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
JAF/PG4550

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2002/004140

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
11 de Septiembre de 2002 (11.09.2002)

1. Las siguientes Indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

MANN, Inderjit, Singh
GlaxoSmithKline
Old Powder Mills
Nr Leigh
Tonbridge TN11 9AN
Reino Unido

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
GB

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

El solicitante que aparece en la Casilla 2 puede ser incluido en los expedientes como solicitante/inventor para Estados Unidos solamente

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. (41-22) 338.87.40

Funcionario autorizado

S. Buttay

Teléfono No. (41-22) 338.9653

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FLORENCE, Julia, Anne
GlaxoSmithKline
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2004 (09.02.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference JAF/PG4550	
International application No. PCT/GB2002/004140	International filing date (day/month/year) 11 September 2002 (11.09.2002)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative	
Name and Address	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No.
	Facsimile No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence	
Name and Address MANN, Inderjit, Singh GlaxoSmithKline Old Powder Mills Nr Leigh Tonbridge TN11 5AN United Kingdom	State of Nationality GB
	State of Residence GB
	Telephone No.
	Facsimile No.
3. Further observations, if necessary: The applicant appearing in Box 2 should be added to the records as applicant/inventor for the US only.	
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Authorized officer S. Buttay Telephone No. (41-22) 338 9853
--	---

65
61

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

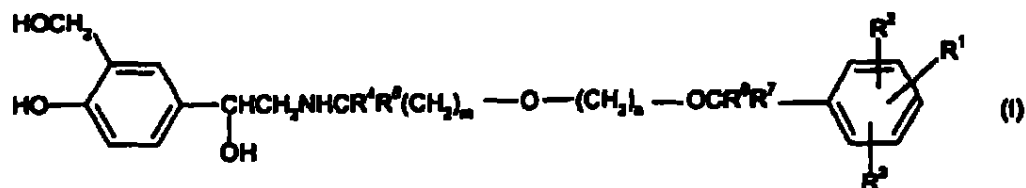
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I),



a un procedimiento para su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a sus usos en terapia, en particular a sus usos en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Figura 1

Cuantos/s

6A
63

DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

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

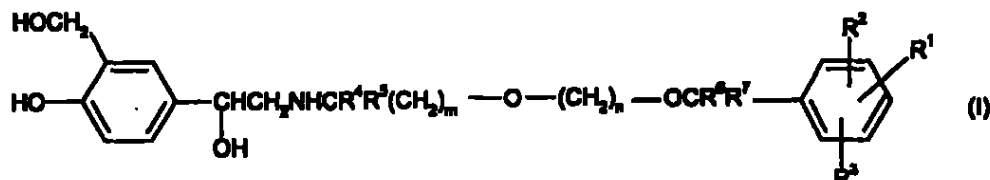
Se conocen en la técnica ciertos compuestos de fenetanolamina que tienen acción estimulante selectiva a β_2 -adrenoreceptores y que por lo tanto tienen utilidad en el tratamiento de asma bronquial y alteraciones relacionadas. Así, como el documento GB 2 140 800 (AR 296.363, 306.840, 306.841 y 313.169) describe compuestos de fenetanolamina que incluyen 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato de 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol (xinafoato de salmeterol) que se usa ahora clínicamente en el tratamiento de tales afecciones médicas.

Aunque salmeterol y los otros agonistas β_2 -adrenoreceptores disponibles comercialmente son broncodilatadores eficaces, la duración de acción máxima es de 12 horas, por lo tanto son necesarias a menudo dos dosis diarias. Hay, por lo tanto, una necesidad clínica de compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva en β_2 -

68
64

adrenoreceptores y que tengan un perfil de acción provechoso.

De acuerdo con la presente invención, se ha proporcionado a compuesto de fórmula (I):



5

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

m es un número entero de 2 a 8;

10 n es un número entero de 2 a 5;

con la condición de que m + n sea de 4 a 10;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₆, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁹C(O)R⁹, -XNR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁹SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², XN R⁹SO₂R⁹R¹⁰, -XNR⁹R¹⁰, XN⁹R⁹R⁹R¹⁰, -XNR⁹C(O)OR⁹, -XCO₂R⁹, -XNR⁹C(O)NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -XSR⁹, XSOR⁹, y -XSO₂R⁹;

o R¹ se selecciona de -X-arilo, -X-hetarilo, y -X-(ariloxi), cada uno sustituido opcionalmente por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(C)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquilo C₃₋₇), -CO₂H, -

20

69
65

CO₂(alquil C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquil C₃₋₇ alquil C₁₋₆), -NH₂,
-NH(alquil C₁₋₆), o hetarilo sustituido opcionalmente por 1
ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo,
alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

5

X es -(CH₂)_p o alquenileno C₂₋₆;

p es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4;

- 10 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquil C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo,
hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)- y R⁸ y R⁹ cada
uno se sustituye independientemente y opcionalmente por 1 ó
2 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo
15 C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆),
-SO₂(arilo), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo
C₁₋₆), aril(alquilo C₁₋₆)-, aril(alquenilo C₂₋₆)-,
aril(alquinilo C₂₋₆)-, hetaril(alquilo C₁₋₆)-, -NHSO₂arilo, -
NH(hetaril alquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆),
20 -NHC(O)arilo, o -NHC(O)hetarilo:

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo
C₃₋₇;

- 25 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno,

76
66

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo, hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)-, o R¹¹ y R¹², junto con el nitrógeno al que se unen, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6-, ó 7- miembros; y R¹¹ y R¹² se
5 sustituyen cada uno opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

donde R¹ es -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ y R⁹ pueden, junto con la
10 porción -NC(O)N- del grupo R¹ al que se unen, formar un anillo saturado o insaturado, preferiblemente un anillo de 5-, 6-, ó 7- miembros, por ejemplo un anillo de imidazolidina o pirimidina, tal como imidazolidin-2,4-diona o pirimidin -2, 4-diona;

15

donde R¹ es -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ y R⁹ pueden, junto con la porción -NC(O)O- del
grupo R¹ al que se unen, formar un anillo saturado o insaturado, preferiblemente un anillo de 5-, 6-, ó 7-
20 miembros, por ejemplo un anillo de oxazolidina, tal como oxazolidin-2,4-diona;

donde R¹ es -XC(O)NR⁹R¹⁰ o -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁹ y R¹⁰ pueden, junto con el nitrógeno al que se unen, formar un anillo de
25 nitrógeno que contenga 5-, 6-, ó 7- miembros;

71
62

R² se selecciona de hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, arilo, aril(alquilo C₁₋₆)-, haloalcoxi C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

5

R³ se selecciona de hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, arilo, aril(alquilo C₁₋₆)-, haloalcoxi C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄ con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea mayor de 4; y,

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y
15 alquilo C₁₋₄ con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁶ y R⁷ no sea mayor de 4.

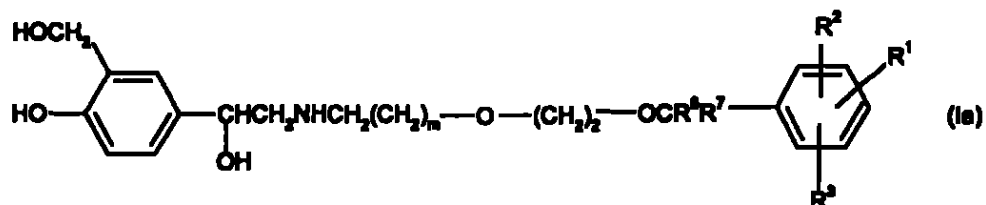
En los compuestos de fórmula (I) y (Ia), R⁶ y R⁷ se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno
20 y metilo, más preferiblemente R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I), m es adecuadamente 4, 5 ó 6, más adecuadamente 4 ó 5 y preferiblemente, 5 y n es adecuadamente 2 ó 3 y preferiblemente n es 2.

25

72
68

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se ha proporcionado un compuesto de fórmula (Ia):



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son como se definió anteriormente para la fórmula (I) y m es 4 ó 5.

En los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), el grupo R^1 se une preferiblemente a la posición para- o meta-, y más preferiblemente a la posición-meta relacionada con la unión $-OCR^6R^7-$. Los grupos R^2 y R^3 se unen cada uno preferiblemente e independientemente a la posición orto- o meta-, más preferiblemente a la posición orto relacionada con la unión $-OCR^6R^7-$. En una realización preferida, R^1 representa un sustituyente como se define anteriormente, otro distinto a hidrógeno, unido más preferiblemente unido a las posiciones-meta relacionadas con la unión $-OCR^6R^7-$, y R^2 y R^3 cada uno representa hidrógeno.

En otra realización preferida, R^1 representa hidrógeno y R^2 y R^3 cada uno representa un sustituyente como se define

73
69

anteriormente, al menos uno de ellos es otro distinto de hidrógeno, y R^2 y R^3 se unen cada una independientemente a las posiciones orto- o meta- relacionadas con la unión - OCR^6R^7 -. En una realización particular, cuando R^2 y R^3 representa cada uno halógeno, que se unen preferiblemente a las posiciones orto y cuando R^2 y R^3 representa cada uno metilo, se unen preferiblemente a las posiciones meta.

En los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), R^1 se selecciona adecuadamente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo, haloalquilo C_{1-6} , $-XNR^8(C)OR^9$, $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^8SO_2R^9$, $-XSO_2NR^{11}R^{12}$, $-XNR^9R^{10}$, $-XNR^8C(O)OR^9$, XSR^9 , $XSOR^9$, XSO_2R^9 , o de X-arilo, X hetarilo o X-ariloxi, sustituido opcionalmente como se define anteriormente.

X es adecuadamente $(CH_2)_p$, en el que p es preferiblemente cero.

R^8 y R^{10} representan adecuadamente hidrógeno.

R^9 representa adecuadamente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, hetarilo o hetaril(alquilo C_{1-6})-, cualquiera de ellos puede sustituirse opcionalmente por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}), NH_2 , aril(alquilo C_{1-6}), aril(alquinilo C_{2-6}), $NHSO_2$ arilo, -

7A
29

NH(hetaril(alquilo C₁₋₆), NHC(O)aril o NHC(O)hetaril.

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno adecuadamente
independientemente de hidrógeno, alquil C₁₋₆ y cicloalquilo
5 C₃₋₇.

En la definición de R¹, la expresión "anillo que contiene
nitrógeno de 5-, 6-, ó 7- miembros" significa un anillo
saturado o insaturado de 5-, 6-, ó 7- miembros que incluye
10 un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos
distintos seleccionados independientemente de nitrógeno,
azufre, y oxígeno. Ejemplos adecuados de tal anillo
incluyen piperidinilo, morfolinilo, piridilo, 2,4-
dihidroxipirimidinilo, y piperazinilo.

15

En la definición de R¹, el término "hetarilo" significa un
anillo heteroaromático de 5- a 10- miembros o un sistema de
anillo bicíclico que incluye 1, 2, ó 3 heteroátomos
seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y
20 azufre, tal como tienilo, piridilo, 2,4-
dihidroxipirimidinilo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-
b][1,3]tiazol-6-il, o bupiridilo, preferiblemente un anillo
heteroaromático de 5- ó 6-miembros.

25 Como se usa en este documento, el término "arilo" solo o

dentro del término "ariloxi" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico, tal como fenilo, naftilo, o bifenilo. Preferiblemente el término "arilo" significa fenilo.

5

En los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), el grupo R^1 se selecciona preferiblemente de hidrógeno, alquil C_{1-4} , hidroxilo, halo, $-NR^8C(O)NR^9R^{10}$, y $-NR^8SO_2R^9$ en los que R^8 y R^9 son como se define anteriormente o más adecuadamente en el que R^8 es hidrógeno y R^9 se selecciona de hidrógeno, alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} , y aril y se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente.

En los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en los que el grupo R^1 se sustituye por R^8 y/o R^{10} , R^8 y/o R^{10} son hidrógeno adecuadamente.

En los compuestos de fórmula (I) y (Ia) R^2 y R^3 se seleccionan independientemente preferiblemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo flúor o más preferiblemente cloro), halo, alquilo C_{1-6} (por ejemplo CF_3), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) y fenilo o fenilo sustituido (por ejemplo p-metoxifenilo).

En los compuestos de fórmula (I), R^4 y R^5 se seleccionan

76
72

independientemente preferiblemente de hidrógeno y metilo,
más preferiblemente R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno.

Se tiene que entender que la presente invención abarca
5 todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos
descritos anteriormente.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- N-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
10 (hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-
N'-fenilurea;
4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-
diclorobencil)oxi}etoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-2-
(hidroximetil)fenol;
15 N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-
hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea;
N-ciclohexil-N'-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
20 (hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea;
4-[(1R)-2-[(6-[2-(benziloxi)etoxi]hexil]amino)-1
-
hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol;
bencenosulfonamida de 4-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-
25 hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-

72
73

- hexil}oxi}etoxi}etil];
4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(4-yodobencil)oxi}etoxi}hexil)amino}etil]-2-(hidroximetil)fenol;
- 5 bencenosulfonamida de 3-[(2-{[6-({2R-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil}oxi}etoxi}etil];
2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-{[6-(2-{[(1R)-1-feniletil]oxi}etoxi}hexil)amino}etil)fenol;
- 10 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-{[6-(2-{[(1S)-1-feniletil]oxi}etoxi}hexil)amino}etil)fenol;
4-{(1R)-2-[(6-{2-[(4-clorobencil)oxi}etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2(hidroximetil)fenol;
2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(4-metilbencil
- 15)oxi}etoxi}hexil)amino}etil)fenol;
4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,4-diclorobencil)oxi}etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2(hidroximetil)fenol;
2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-{[6-(2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}etoxi}hexil)amino}etil)fenol;
- 20 4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibencil)oxi}etoxi}hexil)amino}etil]-2(hidroximetil)fenol;
N-{3-[(2-{[6-({2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}etoxi}etil]fenil}urea;
N-{3-[(2-{[6-({2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
- 25 (hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi}etil]fenil}

78
74

- 4 (metilsulfonil) bencensulfonamida;
N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil]etil})- amino) hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}metanosulfonamida;
5 N-(3-{[(3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil]etil})- amino) hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}amino) carbonil]amino) fenil) piridine-3carboxamida;
N-(3-etilfenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi
10 -3-(hidroximetil)- fenil]etil}amino) hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}urea;
N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil]- etil}amino) hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-(3-metilfenil)ur
15 ea;
N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil]etil})- amino) hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-(3-(trifluorometil)fe
nil]urea;
20 N-(3'5-diclorofenil)-N'-{2-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hi
droxi-3- (hidroximetil) fenil]etil}amino) hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea;
N-(3-clorofenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidrox
25 i-3-

79
25

(hidroximetil) fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea;
N-{3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]-
5 etil]amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-(3-iodofenil)ure
a;
4-{(1R)-2-[(6-[2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-h
idroxietil}-2(hidroximetil)fenol;
N-{3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
10 fenil]etil]-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}piridina-3-carboxamida;
N-{3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil]-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}tiofeno-2-carboxamida;
15 N-{3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil]amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}benzamida;
3-(benzoilamino)-N-{3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi
-3-(hidroximetil)-
fenil]etil]amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}benzamida;
20 N-{3-[(3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxim
etil)fenil]etil]-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}amino)carbonil]fenil}tiof
ene-2carboxamida;
N-{3-[(3-[(2-[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxim
25 etil)fenil]etil]-

80
26

- amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]fenil]nicotinamida;
- N-(3-{[(3-{(2-{(6-{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-
- 5 amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino)fenil)bencensulfonamida;
- 4-[(1R)-2-{(6-[2-(1,1'-bifenil-2-ilmetoxi)etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol;
- 4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]etoxi]hexil)amino]etil}-2(hidroximetil)fenol;
- 10 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3-bromobencil)oxi]etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol;
- 2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(3-fenoxibencil)oxi]etoxi]hexil)amino]etil}fenol;
- 15 4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(4-hidroxibencil)oxi]etoxi]hexil)amino]etil}-2(hidroximetil)fenol;
- 5-{3-{(2-{(6-{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]pirimidina-2'4-diol;
- 20 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,5-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol;
- 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-dimetilbencil)oxi]etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol;
- 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]oxi]etoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol
- 25

81
27

- 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-{[6-(2-{[3-(trifluorom
etoxi)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}etil)fenol;
- 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(2-metil-1,1'-
bifenil-3il)metoxi]etoxi}hexil]amino}etil)fenol;
- 5 3-[(2'3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-N
-{3-[(2-{[6-((2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil
]oxi}etoxi)metil]fenil}benzamida;
- 10 N-(3-[[[3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]
amino)carbonil]amino}fenil)benzamida;
- N-(3-[[[3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi
metil)fenil]etil)-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino}feni
15 l)tiofene-2carboxamida;
- N-(1,1'-bifenil-3-il)-N'-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-h
idroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea;
- 20 N-(3-aminofenil)-N'-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidrox
i-3-
(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea;
- 3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fen
25 il]etil)amino)-

- hexil]oxi}etoxi)metil]-N-metilbencensulfonamida;
 N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
 fenil]etil})-
 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-3-[(tien-2-ilsulfonil)am
 5 ino]benzamida;
 N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
 -
 fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(2-feni
 letil)-fenil]urea;
 10 Ciclopentil
 3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fen
 il]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenilcarbamato;
 5-{3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil
)-
 15 fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]-1'1'-bifenil-3-il}p
 irimidine-2'4(1H,3H)diona;
 4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(3-iodobencil)oxi]etoxi}hexil)a
 mino]-etil}-2-(hidroximetil)fenol;
 3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fe
 20 nil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol;
 N-ciclohexil-3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hid
 roximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]
 bencenosulfonamida;
 N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
 25 -fenil]etil})-

88
79

- amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]
benzamida;
- 4-[(1R)-2-({6-[2-({3-[(2'3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol
-6-ilmetil)amino]-
- 5 bencil]oxi]etoxi]hexil]amino)-1-hidroxietyl]-2-(hidroximetil)
fenol;
- N-ciclopropil-3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(h
idroxi-metil)-
- fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulf
10 onamida;
- N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
-fenil]etil}-
- amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil
]urea;
- 15 N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil}
- amino)pentil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;
- N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil}
- 20 amino)pentil]oxi]propoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;
- N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil}
- amino)heptil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;
- N-{3-[(3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxil
25 metil]fenil]

84
80

etil}amino)pentil]oxi}etoxi)metil]fenil}amino)carbonil]amin
o}fenil)nicotinamida;
N-(3-{[(3-{[(3-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi
metil)fenil]
5 etil}amino)pentil]oxi}propoxi)metil]fenil}amino)carbonil]am
ino}fenil)nicotinamida;
N-(3-{[(3-{[(3-{[7-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi
metil)fenil]
etil}amino)heptil]oxi}propoxi)metil]fenil}amino)carbonil]am
10 ino}fenil)nicotinamida;
N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil}
amino)pentil]oxi}etoxi)metil]fenil}metanosulfonamida;
N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
15 fenil]etil}
amino)pentil]oxi}prop)metil]fenil}metanosulfonamida;
N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil}
amino)heptil]oxi}etoxi)metil]fenil}metanosulfonamida;
20 N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)
fenil]etil}
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}bencensulfonamida;
4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(Dimetilamino)bencil]oxi}etoxi)hexil]a
mino)-1-hidroxi)etil)-2(hidroximetil)fenol;
25 3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

81

- (hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]-N,N,
N-trimetilbencenamino;
N-{4-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
5 -N'-fenilurea;
(4-{(1R)-2-[(5-{2-[(2,6-
diclorobencil)oxi}etoxi]pentil)amino]-1-hidroxietil}-2-
(hidroximetil)fenol;
10 y sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicamente
de los mismos.

Particularmente los compuestos preferidos de la invención
incluyen:

- 15 N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-
3(hidroximetil)fenil]etil}-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]-N'-fenilurea;
4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-
diclorobencil)oxi}etoxi]hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-
20 (hidroximetil)fenol;
N-(3-[[{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-
3(hidroximetil)fenil]etil}-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}feni
l)piridina-3-carboxamida;
25 4-{(1R)-1-Hidroxi-2-[(6-{2-[(3-

- hidroxibencil)oxi}etoxi}hexil)amino}etil}-2-
(hidroximetil)fenol;
4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-Dimetilbencil)oxi}etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-
5 (hidroximetil)fenol;
N-{3-[(2-{[5-({2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidrometil)fenil]etil}amino)pentil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;
- 10 y sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicamente de los mismos.

Los compuestos preferidos particularmente de la invención incluyen además:

- 15 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi}etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

y sales y solvatos de los mismos.

20

Los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) incluyen un centro asimétrico a saber, el átomo de carbono del grupo:



87
83

La presente invención incluye tanto enantiómeros (S) como (R) o en forma sustancialmente pura o mezclada en algunas proporciones.

5 Similarmente, donde R^4 y R^5 son grupos diferentes o donde R^6 y R^7 son grupos diferentes, el átomo de carbono al que se unen es un centro asimétrico y la presente invención incluye tanto isómeros (S) como (R) en estos centros o en forma sustancialmente pura o mezclada en cualquier
10 proporción.

De este modo los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) incluyen todos los enantiómeros y diastereoisómeros así como mezclas de los mismos en cualquier proporción.

15

Las sales y los solvatos de compuestos de fórmulas (I) y (Ia) que son indicados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es aceptable farmacéuticamente. Sin embargo, las sales y solvatos que
20 tienen contraiones o disolventes asociados no aceptables farmacéuticamente están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmulas (I) y (Ia) y sus sales solvatos, y derivados funcionales
25 fisiológicamente farmacéuticamente aceptables.

88
84

- Por la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se entiende un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto libre de fórmula (I) o (Ia), por ejemplo, siendo convertible en el cuerpo del mismo. De acuerdo con la presente invención, los ejemplos de derivados funcionales fisiológicamente incluyen ésteres.
- 10 Los ésteres aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula (I) y (Ia) pueden tener un grupo hidroxilo convertido en a alquilo C₁₋₆, arilo, aril C₁₋₆, alquilo, o éster del aminoácido.
- 15 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen a aquellas formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente incluyen a aquellas formadas de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, 20 fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, fenilacético, fenil acético sustituido por ejemplo, metoxifenil acético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maléico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, 25 arilsulfónico (por ejemplo p-toluenosulfónico,

89
85

benzenosulfónico, naftalenosulfónico o
naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico,
tricarballílico, mandélico, cinnámico, cinnámico sustituido
(por ejemplo, metilo, metoxi, halo or fenil cinnámico
5 sustituido, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinnámico y
ácido α -fenil cinnámico), ascórbico, oléico, naftóico,
hidroxinaftóico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftóico),
naftaleneacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico),
benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- o 4-hidroxibenzóico, 4-
10 clorobenzóico, 4-fenilbenzóico, becenoacrílico (por ejemplo
1,4-bencenodiacrílico) e isetiónico. Sales de base
aceptables farmacéuticamente incluyen sales de amonio,
sales de metales alcalinos tales como aquéllas de sodio y
potasio, sales de metal alcalino-térreo tales como aquéllas
15 de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como
díciclohexil amina y N-metil-D-glucamina.

Ventajosamente, los compuestos preferidos de la invención
tales como N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
20 (hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi}etoxi)
metil]fenil}tiofeno-2-carboxamida se proporcionan en forma
de una sal cristalina, por ejemplo seleccionada de las
ilustradas más adelante en la sección experimental. Las
sales cristalinas mencionadas tienen propiedades físicas
25 favorables tales como baja higroscopicidad y/o estabilidad

90
86

mejorada.

Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) son agonistas de β_2 -adrenoreceptores selectivos como se demuestra usando lectura de gen funcional o indicador de líneas celulares transfectadas con beta-adrenoreceptores humanos como se describe más adelante. Compuestos de acuerdo con la presente invención también tienen el potencial para combinar efecto de larga duración con un comienzo rápido de acción. Además, ciertos compuestos han mostrado un exponente terapéutico mejorado en modelos animales relacionados con broncodilatadores de β_2 -agonista de larga actuación existentes. Además, los compuestos de la invención demuestran propiedades farmacocinéticas que reducirán la exposición sistémica relativa a la existencia de broncodilatadores del agonista β_2 de acción prolongada. Como tales, los compuestos de la invención pueden ser adecuados administración de una vez diaria.

20

Por lo tanto, los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) sus sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicamente aceptables farmacéuticamente tienen uso en la profilaxis y tratamiento de alteraciones clínicas para las que un es indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo. Tales

25

41
87

afecciones incluyen enfermedades asociadas con obstrucción de vías respiratorias reversible como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) (por ejemplo bronquitis crónica y wheezy, enfisema), infección
5 respiratoria y enfermedad de las vías respiratorias altas (por ejemplo rinitis, incluyendo rinitis estacional y alérgica).

Otras alteraciones que se pueden tratar incluyen parto
10 prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades cutáneas (por ejemplo enfermedades cutáneas inflamatorias, alérgicas, psoriáticas, y proliferativas), alteraciones en las que es deseable la disminución de acidez péptica (por ejemplo úlcera péptica y gástrica) y
15 enfermedad que consume el músculo.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una alteración clínica en un mamífero, tal como un humano, para
20 el que es indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo, que comprende la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo aceptable farmacéuticamente. En particular, la
25 presente invención proporciona tal procedimiento para la

92
88

profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con obstrucción de las vías respiratorias reversible tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), infección respiratoria o enfermedad de las vías
5 respiratorias altas.

En un aspecto más amplio la presente invención proporciona tal procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una alteración clínica seleccionada entre parto prematuro,
10 depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades cutáneas (por ejemplo enfermedades cutáneas inflamatorias, alérgicas, psoriáticas, y proliferativas), alteraciones donde es deseable la disminución de acidez péptica (por ejemplo úlcera péptica y gástrica) o enfermedad que consume
15 el músculo.

De forma alternativa, también se ha proporcionado un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo aceptable
20 farmacéuticamente para uso en terapia médica, particularmente, para uso en la profilaxis o tratamiento de una alteración clínica en un mamífero, tal como un humano, para el que es indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo. En particular, se ha proporcionado un compuesto
25 de fórmula (I) o (Ia) o una sal, solvato, o derivado

93
89

fisiológicamente funcional del mismo aceptable
farmacéuticamente para profilaxis o tratamiento de una
enfermedad asociada con obstrucción de las vías
respiratorias reversible tal como asma, enfermedades
5 pulmonares obstructivas crónicas (COPD), infección
respiratoria o enfermedad de las vías respiratorias altas.
En un aspecto más amplio, se ha proporcionado un compuesto
de fórmula (I) o (Ia) o una sal, solvato, o derivado
fisiológicamente funcional del mismo aceptable
10 farmacéuticamente para la profilaxis o tratamiento de una
alteración clínica seleccionada entre parto prematuro,
depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades
cutáneas (por ejemplo enfermedades cutáneas inflamatorias,
alérgicas, psoriáticas, y proliferativas), alteraciones
15 donde la disminución de acidez péptica es deseable (por
ejemplo úlcera péptica y gástrica) o enfermedad que consume
el músculo.

La presente invención también proporciona el uso de un
20 compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal, solvato, o
derivado fisiológicamente funcional de los mismos aceptable
farmacéuticamente en la manufacture de un medicamento para
la profilaxis o tratamiento de una alteración clínica para
la que es indicado un agonista β_2 -adrenoreceptor selectivo,
25 por ejemplo una enfermedad asociada con obstrucción de las

94
90

vías respiratorias reversible tal como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), infección respiratoria o enfermedad de las vías respiratorias altas.

5 En un aspecto más amplio, se ha proporcionado a compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo aceptable farmacéuticamente en la obtención o un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una alteración clínica
10 seleccionada entre parto prematuro, depresión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades cutáneas (por ejemplo enfermedades cutáneas inflamatorias, alérgicas, psoriáticas, y proliferativas), alteraciones donde la disminución de acidez péptica es deseable (por
15 ejemplo úlcera péptica y gástrica) y enfermedad que consume el músculo.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los
20 mismos aceptable farmacéuticamente que se requiere para alcanzar un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el compuesto particular, la ruta de administración, el paciente bajo tratamiento, y la alteración particular o enfermedad que se trata. Los compuestos de la invención
25 pueden administrarse por inhalación a una dosis de desde

95
a1

0,0005 mg a 10 mg, preferiblemente 0,005mg a 0,5mg. El registro de dosis para humanos adultos es generalmente de 0,0005 mg a 100mg al día y preferiblemente de 0,01 mg a 1mg al día.

5

Mientras que sea posible para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo aceptable farmacéuticamente que sea administrado solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo aceptable farmacéuticamente, y un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo agentes anti-inflamatorios, agentes anti-colinérgicos (particularmente un receptor antagonista M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas α_2 -adrenoreceptor, agentes anti-infectivos (por ejemplo

96
92

antibióticos, antivirales), o antihistamínicos. La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más amplio, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto con uno o más agentes activos terapéuticamente, por ejemplo, un agente anti-inflamatorio (por ejemplo un corticosticoide o un NSAID), un agente anti-colinérgico, otro agonista β_2 -adrenoreceptor, un agente anti-infeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral), o un antihistamínico. Combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto con un corticosticoide, y/o un anti-colinérgico, y/o un PD E-4 inhibidor son preferidos. Combinaciones preferidas son las que comprenden uno o dos agentes terapéuticos.

Estará claro para una persona experta en la técnica que, donde sea apropiado, el otro ingrediente(s) terapéutico(s) puede usarse en forma de sales, (por ejemplo como metal alcalino o sales amina o como sales de adición de ácido), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferiores), o como solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características

92
a3

físicas (por ejemplo solubilidad) del ingrediente terapéutico. También estará claro que donde sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma óptimamente pura.

5 Agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticosticodes y NSAIDs. Corticosteroides apropiados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención son estos corticosteroides orales e inhalados y
10 sus profármacos que tienen actividad anti-inflamatoria. Ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolone, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α difluoro-17 α [(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidrox-16 α -metil-3-oxo-androsta-
15 1,4-dien-17 β -carbottióico, éster S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-il) del ácido 6 α ,9 α difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α propioniloxi-androsta-1,4-diene-17 β -carbottióico, éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 β -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-
20 androsta-1,4-dien-17 β -carbottióico, ésteres beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21 - dipropionato), ésteres budesonuro, flunisoluro, mometasona (por ejemplo el éster furoato), acetonuro de triamcinolona, rofleponuro, ciclesonuro, propionato de butixocort, RPR-1
25 06541, y ST-I 26. Corticosteroides preferidos incluyen

98
94

propionato de fluticasona, y éster S-fluorometil del ácido
6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxil
16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbottióico y éster
S-fluorometil del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -
5 metil-17 α [(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-
androsta-1,4-dien-17 β -carbottióico, más preferiblemente
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 -carbottióico.

10

NSAIDs adecuados incluyen cromoglicato sódico, nedocromilo
sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo
teofilina, mezclas de inhibidores de PDE4 o inhibidores de
PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la
15 síntesis de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores
de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y
agonistas del receptor de adenosina o antagonistas (por
ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de
citoquina (por ejemplo antagonistas de quimiocina) o
20 inhibidores de síntesis de citoquina. Otros agonistas
de β_2 -adrenoreceptores adecuados incluyen salmeterol (por
ejemplo como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo como el
sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo como el
fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.
25 De interés particular es el uso del compuesto de fórmula

99
as

(I) en combinación con un inhibidor de 4 (PDE4) de fosfodiesterasa o un inhibidor de PDE3/PDE4 mezclado. El inhibidor de PDE4 específico útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sabe que
5 inhibe la enzima PDE4 o que se descubre que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE así como PDE4. Generalmente se prefiere usar un inhibidor de PDE4 que tenga una relación de IC_{50} de aproximadamente
10 0.1 o mayor en lo que se refiere a IC_{50} para la forma catalítica de PDE4 que liga rolipram con una afinidad alta dividida por el IC_{50} para la forma que une rolipram con una afinidad baja. Para los propósitos de esta descripción, el sitio catalítico de cAMP que une rolipram R y S con una
15 afinidad baja se denomina el sitio de unión de "afinidad baja" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que une rolipram con una afinidad alta se denomina el sitio de unión "afinidad alta" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no debería confundirse con el término "HPDE4" que se usa para
20 denominar PDE4 humana.

Se realizaron experimentos iniciales para establecer y validar un ensayo de unión [^3H]-rolipram. Se dan detalles de este trabajo en los Ensayos de unión descritos en
25 detalle abajo.

100
ab

Los inhibidores de PDE4 preferidos para el uso en esta invención serán los compuestos que tengan a relación terapéutica no dañina, es decir, compuestos que inhiben preferentemente actividad catalítica de cAMP donde la enzima está en la forma que une rolipram con una afinidad baja, reduciendo de este modo los efectos secundarios que aparentemente se vinculan con inhibir la forma que une rolipram con una afinidad alta. Otra forma de exponer esto es que los compuestos preferidos tendrán una relación IC_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor en lo que se refiere a IC_{50} para la forma catalítica de PDE4 que una rolipram con una afinidad alta dividida por el IC_{50} para la forma que une rolipram con una afinidad baja.

15

Un mayor refinamiento de este estándar es aquél en el que el inhibidor de PDE4 tiene una relación IC_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor; dicha relación es la relación del valor IC_{50} para competir con la unión de 1nM de [^3H]R-rolipram a una forma de PDE4 que une rolipram con una afinidad alta sobre el valor IC_{50} para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que une rolipram con una afinidad baja usando 1 μM [^3H]-cAMP como el sustrato.

25 Ejemplos de inhibidores de PDE4 útiles son:

101
a7

(R) - (+) - 1 - (4-bromobencil) - 4 - [(3-ciclopentiloxi) - 4 - metoxifenil] - 2-pirrolidona;

(R) - (+) - 1 - (4-bromobencil) - 4 - [(3-ciclopentiloxi) - 4 - metoxifenil] - 2-pirrolidona;

5 3 - (ciclopentiloxi-4-metoxifenil) - 1 - (4-N' - [N2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil) - 2-pirrolidona;

ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico;

cis- [4-ciano-4-(ciclopropilmetoxi-4-

10 difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol];

(R) - (+) - etil [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato; y

(S) - (-) - etil [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato.

15

Los más preferidos son estos inhibidores de PDE4 que tienen una relación IC₅₀ mayor que 0,5, y particularmente estos compuestos que tienen una relación mayor que 1,0.

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-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol];

éstos son ejemplos de compuestos que se unen preferentemente al sitio de unión de afinidad baja y que

25

102
a9

tienen una relación IC_{50} de 0,1 o mayor.

Otros compuestos de interés incluyen:

Compuestos expuestos en la patente de los EE.UU. N°
5 5.552.438 expedida el 03 de Septiembre de 1996; esta
patente y los compuestos que describe se incorporan en la
misma al completo por referencia. El compuesto de interés
particular, que se describe en la patente de los EE.UU. N°
5.552.438, es ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-
10 metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido
como cilomalast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas
físicas;

AWD-12-281 de Asta Medica (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int
15 Symp Med Chem (6-10 de Septiembre, Edimburgo) 1998, Abst
P.98; CAS referencia No. 247584020-9); un derivado de 9-
benciladenina nominado NCS-61 3 (INSERM); D-441 8 de
Chiroscience and Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de
benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y
20 atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por
Kyowa Hakko en W099/16766; k-34 de Kyowa Hakko; V-I 1294A
de Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur
Resp Soc (19-23 de Septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12
(Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referencia No
25 162401-32-3) y una ptalazinona (W099/47505, la descripción

103
99

de la misma se incorpora aquí por referencia) de BykGulden;
Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*, 10bS*)-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-
hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-
N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor de PDE3/PDE4
5 mezclado que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden,
ahora Altana; arofillina bajo desarrollo por Almirall-
Prodesfarma; VM554/UM565 de Vemalis; o T-440 (Tanabe
Seiyaku; Fuji, K. et al. J Farmacol Exp Ther, 1998, 284(1):
162), and T2585.

10

Otros inhibidores de PDE-4 e inhibidores de PDE3/PDE4
mezclados posibles incluyen los listados en el documento
WOOL/I 3953, cuya descripción se incorpora aquí por
referencia.

15

Ensayos de Unión de Fosfodiesterasa y Rolipram

Procedimiento de ensayo 1A

Se determinó que el monocito humano de PDE4 y hrPDE
aislado (recombinante humano de PDE4) existía
20 primordialmente en la forma de afinidad baja. Por lo
tanto, la actividad de compuestos de prueba contra la forma
de afinidad baja de PDE4 se puede valorar usando ensayos
estándar para la actividad catalítica de PDE4 empleando 1
μ [³H]cAMP como un sustrato (Torfy et al., J. of Biol.
25 Chem., Vol.267, No.3 ppl 798-I 804, 1992).

Sobrenadantes de alta velocidad de cerebro de rata se usaron como una fuente de proteína y ambos enantiómeros de [³H]-rolipram se prepararon para una actividad específica de 25,6 Ci/mmol. Las condiciones del ensayo estándar se modificaron del procedimiento publicado para ser idénticas a las condiciones del ensayo de PDE, excepto para el último de los CAMP: 50 mM Tris HCl (pH 7,5), 5 mM MgCl₂, 50 μM 5'-AMP y 1 nM de [³H]-rolipram (Torfy et al., J. of Biol. Chem., Vol.267, No.3 pp1798-1804, 1992). El ensayo se llevó a cabo durante 1 hora a 30° C. La reacción se terminó y el ligando unido se separó del ligando libre usando una cosechadora de células Brandel. La competición para el sitio de unión de afinidad alta se valoró bajo condiciones que eran idénticas a las usadas para medir la afinidad baja de la actividad de PDE, contando con que [³H]-cAMP no estaba presente.

Procedimiento de ensayo 1B

Medición de la Actividad de Fosfodiesterasa

La actividad de PDE se ensayó usando un ensayo de encima [³H]cAMP SPA o [³H]cGMP SPA como describió el suministrador (Amersham Life Sciences). Las reacciones se realizaron en placas de 96-pocillos a temperatura ambiente, en 0,1 ml de tampón de reacción conteniendo (concentraciones finales): 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, [³H]cAMP

105
101

o [^3H] cGMP (aproximadamente 2000 dpm/pmol) de encima, y varias concentraciones de los inhibidores. El ensayo se dejó actuar durante 1 hora y se terminó añadiendo 50 μl de gotas de silicato de ittrio de SPA en presencia de sulfato de zinc. Las placas se agitaron y se dejaron estar a temperatura ambiente durante 20 min. La formación de producto radiomarcado se valoró por espectrometría de centelleo.

10 Ensayo de unión de [^3H]R-rolipram

El ensayo de unión de [^3H]R-rolipram se llevó a cabo por modificación del procedimiento de Schneider y colaboradores, véase Nicholson, et al., Trends Pharmacol. Sci., Vol. 12, pp.19-27 (1991) y McHale et al., Mo. Pharmacol., Vol.39,109-113 (1991). R-Rolipram se une al sitio catalítico de PDE4 véase Torfy y col., Mol. Pharmacol., Vol.39, pp.376-384 (1991). Por consiguiente, competición para la unión de [^3H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias del inhibidor de PDE4 de competidores no marcados. El ensayo se llevó a cabo a 30°C durante 1 hora en tampón 0,5 μl conteniendo (concentraciones finales): 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 0.05% albúmina de suero bovino, 2 nM [^3H]R-rolipram (5.7 x 10⁴ dpm/pmol) y varias concentraciones de inhibidores no radiomarcados. La reacción se detuvo por la

106
192

adición de 2,5 ml de tampón de reacción enfriado con hielo (sin [³H]-R-rolipram) y filtración a vacío rápida (cosechadora celular Brandel) a través de filtros Whatman GF/B que se habían empapado en polietilenimina al 0.3%. Los
5 filtros se lavaron con un adicional 7.5 ml de tampón frío, secaron, y contaron mediante espectrometría centelleante líquida.

Agentes anticolinérgicos adecuados son estos compuestos que
10 actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ y M₂. Compuestos ilustrativos incluyen los alcaloides de las plantas belladonna tal como las semejantes de atropina, scopolamina, homatropin,
15 hiosciamina ilustran; estos compuestos se administran normalmente como una sal, siendo aminas terciarias. Estos fármacos, particularmente las formas de sal, están fácilmente disponibles por parte de numerosas fuentes comerciales o se pueden realizar o preparar a partir de los
20 datos encontrados en la literatura:

Atropina - CAS-51-55-8 o CAS-51-48-1 (forma anhidra), sulfato de atropina - CAS-5908- 99-6; atropina óxido - CAS-4438-22-6 o su sal de HCl - CAS-4574-60-1 y nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0.

25 Homatropina - CAS-87-00-3, sal de hidrobromuro - CAS-51-56-

107
103

9, sal de metilbromuro -CAS-80-49-9.

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

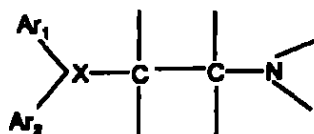
Scopolamina - CAS-51-34-3, sal de hidrobromuro - CAS-6533-
5 68-2, sal de metilbromuro CAS-155-41-9.

Anticolinérgicos preferidos incluyen ipratropio (por ejemplo como el bromuro), vendido bajo el nombre Atrovent, oxitropio (por ejemplo como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de
10 interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS- 50-34-9), metil bromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS- 80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), isopropamuro ioduro (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente de los EE.UU. N°
15 2.918.408), cloruro de tridihexetil (Pathilone, CAS-4310-35-4), y metilsulfato de hexociclio (Tral, CAS-115-63-9). Véase también hidroccloruro de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamuro (CAS1508-75-4), hidroccloruro de trihexifenidil (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-
20 1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, o metoctramina, y los compuestos descritos en WO01/041 18, cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

Antihistamínicos adecuados (también referidos como
25 antagonistas de H₁-receptor) incluyen uno cualquiera o más

108
104

de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben H₁-receptores, y son seguros para uso humano. Todos son inhibidores reversibles, competitivos de la interacción de histamina con H₁-receptores. La mayoría de estos
5 inhibidores, sobre todo antagonistas de primera generación, tienen una estructura central, que se puede representar por la siguiente fórmula:



Esta estructura generalizada representa tres tipos de
10 antihistamínicos generalmente disponibles:

etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas. Además, otros antihistamínicos de primera generación incluyen los que se pueden caracterizar como basados en piperizina y fenotiazinas. Antagonistas de segunda generación, que son
15 no-sedantes, tienen una relación estructura-actividad similar en que retienen el grupo etileno principal (las alquilaminas) o imitan el grupo amino terciario con piperizina o piperidina. Antagonistas ilustrativos son como siguen:

20 Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, hidrocloreuro de difenilhidramina, y dimenhidrinato.

109
105

Etilenodiaminas: amleato de pirilamina, tripelennamina HCl, y citrato de tripelennamina.

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

5 Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl, y cetirizina HCl.

Piperidinas: Astemizol, levocabastina HCl, loratadina o su análogo decarboetoxi, y terfenadina y hidrocloreto de
10 fexofenadina u otra sal aceptable farmacéuticamente.

Hidrocloreto de azelastina es sin embargo otro antagonista receptor de H₁ que se puede usar en combinación con un inhibidor de PDE4.

Ejemplos of anti-histaminas preferidas incluyen
15 metapirilena y loratadina.

La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más amplio, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) una sal, solvato o derivado fisiológicamente
20 funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto con un inhibidor de PDE4.

La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más amplio, una combinación que comprende un compuesto de
25 fórmula (I) una sal, solvato o derivado fisiológicamente

210
106

funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto
junto con un corticosteroide.

La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más
5 amplio, una combinación que comprende un compuesto de
fórmula (I) una sal, solvato o derivado fisiológicamente
funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto
con un anti-colinérgico.

10 La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más
amplio, una combinación que comprende un compuesto de
fórmula (I) una sal, solvato o derivado fisiológicamente
funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto
con un antihistamínico.

15

La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más
amplio, una combinación que comprende un compuesto de
fórmula (I) una sal, solvato o derivado fisiológicamente
funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto
20 con un inhibidor de PDE4 y un corticoesteroide.

La invención por lo tanto proporciona, en un aspecto más
amplio, una combinación que comprende un compuesto de
fórmula (I) una sal, solvato o derivado fisiológicamente
25 funcional de los mismos aceptable farmacéuticamente junto

11/11
107

con un anti-colinérgico y un inhibidor de PDE-4.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para el uso en forma de una
5 formulación farmacéutica y por lo tanto representan un aspecto más avanzado de la invención formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como las definidas anteriormente junto con un diluyente o excipientes aceptable fisiológicamente.

10

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse o secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán
15 apreciadas de buena gana por los expertos en la técnica.

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

Las formulaciones incluyen a aquéllas apropiadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradermal, intramuscular, intravenosa e intra-articular),
25 inhalación (incluyendo polvos de finas partículas o

112
108

neblinas que pueden generarse a través de varios tipos de aerosoles de presión de dosis medida, nebulizadores o insufladores), rectal y tópica (incluyendo dermal, bucal, sublingual y intraocular), aunque la ruta más apropiada
5 puede depender de, por ejemplo, el trastorno y alteración del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de unidad de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica de farmacia. Todos los
10 procedimientos incluyen el paso de conducir el ingrediente activo a asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan conduciendo uniformemente e íntimamente a asociación el ingrediente activo con vehículos líquidos o
15 vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando al producto la forma de la formulación deseada.

Pueden presentarse formulaciones de la presente invención
20 adecuadas para administración oral como unidades discretas tales como cápsulas, píldoras o comprimidos cada una que contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o
25 como un líquido de emulsión de aceite en agua o un líquido

113
109

de emulsión de agua en aceite. El ingrediente activo puede también presentarse como un bolus, electuario o pasta.

Una pastilla puede realizarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios.

- 5 Comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma de fácil desplazamiento tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un agente unidor, lubricante, diluyente inerte, lubricante, activo en la superficie o que se
10 dispersa. Pueden realizarse comprimidos moldeados moldeado en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente revestirse o rallarse y pueden formularse para que proporcionen una liberación lenta o
15 controlada del ingrediente activo de dentro.

- Formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes anti-
20 bacterianos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de una dosis o de varias
25 dosis, por ejemplo ampollas selladas y frascos, y pueden

AA4
110

guardarse en una condición de secado por congelación (liofilizada) requiriendo solamente la adición del vehículo de líquido estéril, por ejemplo salino o de inyección de agua, inmediatamente antes del uso. Soluciones de inyección
5 extemporáneas y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Composiciones de polvo seco para liberación tópica al
10 pulmón mediante inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o ampollas de por ejemplo lámina de aluminio, para uso en un inhalador o insuflador. Formulaciones generalmente contienen un polvo para inhalación mezcla del compuesto de la invención y un
15 polvo base adecuado (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede generalmente contener entre 20µg-10mg del compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente activo terapéuticamente. Alternativamente,
20 el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes. El envase de la formulación puede ser apropiado para liberación de una dosis o de varias dosis. En el caso de liberación de varias dosis, la formulación puede medirse previamente (por ejemplo como en Diskus,
25 véase GB 2242134 (AR 332.273) o Diskhaler, véase GB 2178965

115
111

(AR 314.041), 2129691 (AR 294.489) y 2169265) o medida en uso (por ejemplo como en Turbuhaler, véase EP 69715). Un ejemplo de dispositivo para una sola dosis es Rotahaler (véase GB 2064336 (AR 283.503)). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una lámina alargada formada de una capa base que tiene una pluralidad de huecos dispuestos a lo largo de su longitud y una capa recubridora sellada herméticamente pero que se puede desprender al mismo para definir una pluralidad de contenedores, cada contenedor 5 teniendo dentro una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I) combinado preferiblemente con lactosa. Preferiblemente, la lámina es suficientemente flexible para envolverse en un rollo. La capa recubridora y la capa base tendrá preferiblemente porciones en el borde 10 delantero que no están selladas las unas a las otras y al menos una de las mencionadas porciones en el borde delantero se realiza para que se pueda unir enrollándose. También, el sello hermético entre las capas base y recubridora se extiende preferiblemente por toda su 15 anchura. La capa recubridora puede preferiblemente desprenderse de la capa base en una dirección longitudinal de un primer extremo de la mencionada capa base.

Composiciones en aerosol para liberación tópica al pulmón 25 por inhalación pueden formularse por ejemplo como

11/12

soluciones acuosas o suspensiones o como aerosoles liberados de paquetes a presión, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden

5 ser una suspensión o una solución y generalmente contienen al compuesto of fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente activo terapéuticamente y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contenga hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente

10 hidrofluoroalcanos, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dichlorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado también como

15 propulsor. La composición del aerosol puede ser libre de excipiente o puede opcionalmente contener excipientes de formulación adicional conocidos en la técnica tales como tensioactivos por ejemplo ácido oleico o lecitina y co-disolventes por ejemplo etanol. Formulaciones a presión

20 generalmente se conservarán en un bote (por ejemplo un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula reguladora) y encajado en un accionador provisto de una boquilla.

25 Es deseable que los medicamentos para administración por

11A
113

inhalación tengan un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial es usualmente 1-10µm, preferiblemente 2-5µm. Partículas que tengan un tamaño por encima de 20µm son
5 generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para alcanzar estos tamaños de partículas las partículas del ingrediente activo cuando se produce puede reducirse de tamaño por medios convencionales por ejemplo por micronización. La
10 fracción deseada puede separarse por separación en corriente de aire o zarandeo. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas. Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa, generalmente, el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el
15 medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa se presentará típicamente como lactosa molida, en la que no más del 85% de partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90µm y no menos del 15% tendrán un MMD de menos de 15µm.

20

Aerosoles intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales de tampón o ácido o básico para ajustar el pH, agentes que ajustan la isotonicidad o
25 antioxidantes.

Soluciones para inhalación por nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes que ajustan tal como un ácido o una base, sales de tampón, 5 agentes que ajustan isotonicidad o anti-microbiales. Pueden esterilizarse mediante filtración o calentándose en una autoclave, o presentados como un producto no estéril.

Formulaciones para administración rectal pueden presentarse 10 como un supositorio con los vehículos usuales tales como manteca de cacao o polietileno glicol.

Formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingualmente, incluyen caramelos 15 que comprimen el ingrediente activo en bases con sabor tales como sucrosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprimen el ingrediente activo en unas bases tales como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

20 Formulaciones de dosificación de unidad preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se ha mencionado antes, o una fracción apropiada, del ingrediente activo.

Debería entenderse que además de los ingredientes 25 mencionados particularmente antes, las formulaciones de

114
115

esta invención, pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica considerando el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes que dan sabor.

5

De acuerdo con un aspecto más avanzado de la invención, se ha proporcionado un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional

10 de los mismos que comprende un proceso como el que se describe a continuación seguido cuando es necesario o deseado por uno o más de los pasos siguientes en cualquier orden:

(i) eliminación opcional de cualquiera de los
15 grupos protectores;

(ii) separación opcional de un enantiómero o diastereoisómero de una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros;

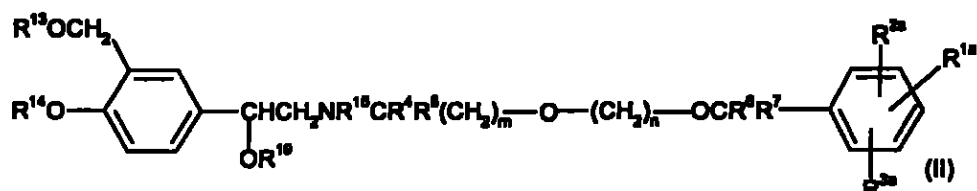
(iii) conversión opcional del producto en una
20 sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional correspondiente del mismo.

(iv) conversión opcional de un grupo R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} a un grupo R^1 , R^2 y/o R^3 respectivamente.

25 En un proceso general (A), un compuesto de fórmula (I) o

170
116

(Ia) puede obtenerse por desprotección de un intermedio protegido, por ejemplo de fórmula (II):



o una sal o solvato del mismo, en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m ,
 5 y n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o
 (Ia), y R^1 , R^{2a} , y R^3 son cada uno independientemente o
 igual que R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente como se define para
 el compuesto de fórmulas (I) o (Ia) o un precursor para el
 mencionado grupo R^1 , R^2 , o R^3 , y R^{13} , R^{14} , y R^{15} son cada uno
 10 independientemente o hidrógeno o un grupo protector
 proporcionado en que al menos uno de R^{13} , R^{14} , y R^{15} es un
 grupo protector, y R^{19} es hidrógeno o un grupo protector.

Grupos protectores adecuados pueden ser cualquier grupo
 15 protector convencional tal como los descritos en
 "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W
 Greene y Peter G M Wuts, 3rd edition (John Wiley & Sons,
 1999). Ejemplos de grupos protectores hidroxilo adecuados
 representados por R^{13} y R^{14} son ésteres como el éster de
 20 acetato, grupos aralquilo tales como bencil, difenilmetilo,
 o trifenilmetilo, y tetrahidropiranilo. Ejemplos de grupos

121
117

protectores amino adecuados representados por R^{13} incluyen bencilo, α -metilbencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y grupos acilo tales como tricloroacetilo o trifluoroacetilo.

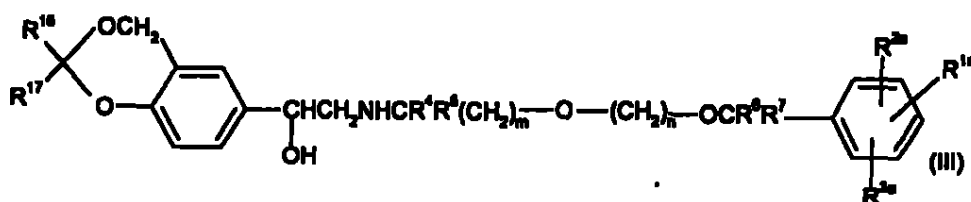
5

Tal como apreciará el experto en la técnica, el uso de tales grupos protectores puede incluir protección ortogonal de grupos en los compuestos de fórmula (II) para facilitar la eliminación de un grupo en presencia de otro, por lo tanto permitiendo funcionalización selectiva de una función de un solo amino o hidroxilo. Por ejemplo, el grupo $-CH(OH)$ puede protegerse ortogonalmente como $CHOR^{13}$ usando, por ejemplo, un grupo trialquilsililo tal como trietilsililo. Una persona experta en la técnica también apreciará otras estrategias de protección ortogonal, disponible por medios convencionales como se describe en Theodora W Greene (véase anteriormente).

La desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o (Ia) puede efectuarse usando técnicas convencionales. Para expertos en la técnica aparentemente el procedimiento de desprotección empleado no debería realizar despegamiento del resto $-OCR^6R^7$.

25 Cuando R^{13} y/o R^{14} es tetrahidropiraniilo éste puede

despegarse por hidrólisis bajo condiciones ácidas, por ejemplo usando ácido acético acuoso. Grupos acilo representados por R^{15} pueden eliminarse por hidrólisis, por ejemplo con una base tal como hidróxido de sodio, o un grupo tal como tricloroetoxicarbonilo puede eliminarse mediante reducción con, por ejemplo, zinc y ácido acético. Otros procedimientos de desprotección pueden encontrarse en Theodora W Greene (véase anteriormente). En una realización particular del proceso anterior, R^{13} y R^{14} pueden representar juntas un grupo protector como en el compuesto de fórmula (III):



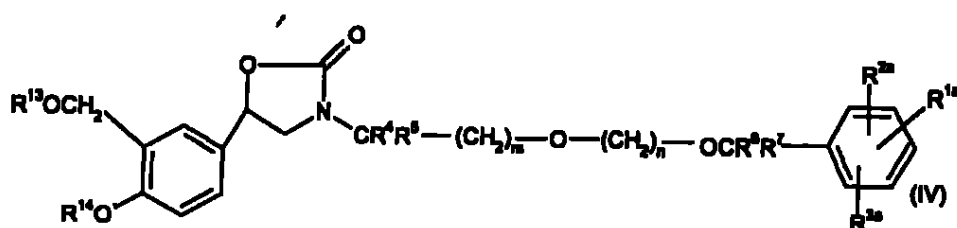
o una sal o solvato del mismo, en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{1a} , R^{2a} , y R^{3a} son cada una independientemente o igual que R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente como se define para el compuesto de fórmulas (I) o (Ia) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 , o R^3 , R^{16} y R^{17} son seleccionadas independientemente de hidrógeno, alquil C_{1-6} , o arilo. En un aspecto preferido, tanto R^{16} como R^{17} son metilo.

123
119

Un grupo precursor adecuado R^{1a} , R^{2a} , y/o R^{3a} en los compuestos de fórmulas (II) y (III) sería un grupo convertible en el grupo R^1 , R^2 , y/o R^3 deseado, antes, después o simultáneamente con la eliminación de los grupos protectores R^{13} , R^{14} , y/o R^{15} . Por ejemplo, R^{1a} , R^{2a} , y R^{3a} pueden adecuadamente ser una versión protegida de un grupo R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente, de tal modo que la eliminación del grupo protector proporcione el grupo deseado R^1 , R^2 , o R^3 . Grupos protegidos preferidos en R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , y/o R^{3a} son los que se pueden eliminar bajo las condiciones usadas para la eliminación de los grupos protegidos R^{13} , R^{14} , y/o R^{15} .

El compuesto de fórmula (III) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) o (Ia) mediante hidrólisis con ácido acuoso diluido, por ejemplo ácido acético o ácido hidroc্লórico en un disolvente adecuado o mediante transesterificación en un alcohol, por ejemplo etanol, en presencia de un catalizador tal como un ácido (por ejemplo, ácido toluenosulfónico) o una sal (tal como tosilato de piridinio) a temperatura normal o elevada.

Compuestos of fórmulas (II) y (III) en los que R^{15} es hidrógeno pueden prepararse del correspondiente compuesto de fórmula (IV):

128
120

o una sal o solvato del mismo, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (II) o (III) y R^{1a} , R^{2a} , y R^{3a} son cada uno
 5 independientemente o iguales que R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente como se define para el compuestos de fórmula (II) o (III) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 , o R^3 .

10 Un grupo precursor R^{1a} , R^{2a} , y/o R^{3a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) sería un grupo que se puede convertir en el grupo R^1 , R^2 , y/o R^3 deseado. Adecuadamente, tales conversiones se llevan a cabo usando procedimientos convencionales que son conocidos en la técnica. Por
 15 ejemplo, donde R^1 es va a ser $-NR^8SO_2R^9$, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^8$ en lugar del sustituyente R^1 , de modo tal que el sustituyente R^1 deseado puede formarse por reacción con el cloruro de sulfonilo apropiado (es decir, R^9SO_2Cl) antes de
 20 la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

125
121

Como un segundo ejemplo, donde R^1 va a ser $-NR^2C(O)NHR^3$, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tendría el amino $-NHR^3$ en lugar del sustituyente R^1 , de tal modo que el sustituyente R^1 deseado puede formarse
5 mediante reacción con el isocianato apropiado (es decir, R^3NCO) antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, donde R^1 va a ser $-NHC(O)NHR^3$, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tiene $-NO_2$ en lugar del sustituyente R^1 que
10 puede reducirse para formar la amina primaria correspondiente antes de la reacción con el isocianato R^3NCO como se describe anteriormente para formar el sustituyente urea R^1 deseado. La reducción del grupo $-NO_2$ puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado
15 tal como hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio/carbón u óxido de platino, o mediante reacción con amalgama de aluminio en tetrahidrofurano, o con zinc en solución de cloruro de amonio.

20 Como un ejemplo más avanzado, donde R^1 va a ser $-NR^2C(O)R^3$, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^3$ en lugar del sustituyente R^1 , de tal modo que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con el cloruro de acilo apropiado (es
25 decir, $R^3C(O)Cl$) antes de la desprotección para formar el

176
122

compuesto de fórmula (I).

Como un ejemplo más avanzado, donde R^1 va a ser $-NR^2C(O)OR^3$, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^2$ en lugar del sustituyente R^1 , de tal modo que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con el cloroformiato apropiado (es decir, $R^3OC(O)Cl$) antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

10

Alternativamente, donde R^1 va a ser un grupo arilo sustituido opcionalmente, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tendría un halo sustituyente, por ejemplo yodo, en lugar del sustituyente R^1 , de tal modo que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con bis(pinacolato)diboron seguido de reacción con el grupo haloarilo apropiado sustituido opcionalmente, antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, donde R^1 va a ser un grupo arilo sustituido opcionalmente, un grupo precursor R^{1a} adecuado en el compuesto de fórmula (IV) tendría un halo sustituyente, por ejemplo yodo, en lugar del sustituyente R^1 , de tal modo que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con el ácido arilborónico sustituido opcionalmente apropiado, por

25

127
123

ejemplo un ácido fenilborónico sustituido opcionalmente, antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

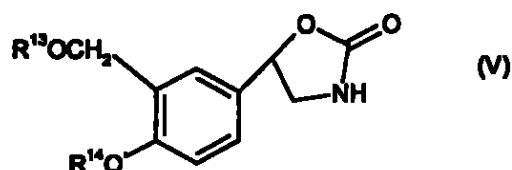
- 5 Alternativamente, R^{1a} , R^{2a} , y/o R^{3a} puede ser adecuadamente una versión protegida de un grupo R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente, de tal modo que la eliminación del grupo protector produzca el grupo R^1 , R^2 , o R^3 deseado. Grupos protectores en R^{1a} , R^{2a} , y/o R^{3a} preferidos son los que
10 pueden eliminarse bajo las condiciones usadas para la eliminación de los grupos protectores R^{13} y R^{14} , o las condiciones usadas para la conversión del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmulas (II) o (III). Por ejemplo, un grupo -NH- en el grupo R^1 , R^2 , o R^3 deseado
15 puede protegerse mediante un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo o un grupo terc-butoxicarbonilo.

La conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (II) o (III) puede realizarse mediante
20 tratamiento con una base, por ejemplo una base no acuosa, tal como trimetilsilanolato de potasio, o una base acuosa tal como hidróxido de sodio acuoso, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

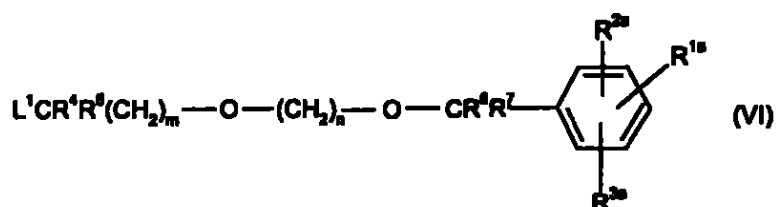
- 25 Compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse de acuerdo con

123
124

un primer procedimiento (a) acoplando el compuesto correspondiente de fórmula (V):



o una sal o solvato del mismo, en el que R^{13} y R^{14} son como se define para el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI):



En el que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (IV) y L^1 es un grupo que se va, por ejemplo un grupo halo (típicamente bromo o yodo) o un sulfonato tal como un sulfonato de alquil (típicamente, metanosulfonato), un sulfonato de arilo (típicamente, toluenosulfonato), o un sulfonato de haloalquilo (típicamente, trifluorometanosulfonato).

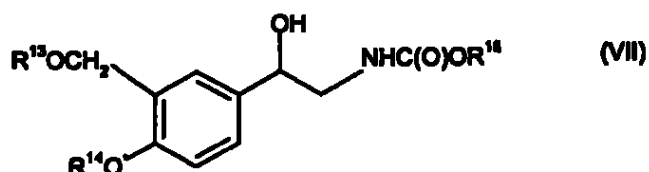
13

El acoplamiento de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) puede realizarse en presencia de una base, tal como un hidruro de metal, por ejemplo hidruro

129
125

de sodio, anatoruro tal como t-butoxido de potasio o una base inorgánica tal como carbonato de cesio, en un disolvente aprótico, por ejemplo dimetilformamida.

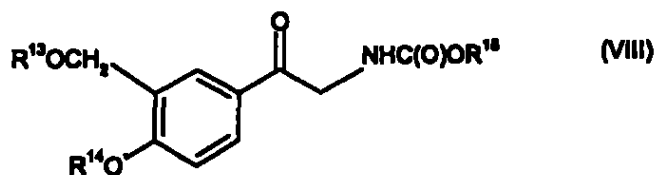
- 5 Compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante anillo de cierre de un compuesto de fórmula (VII):



- En el que R^{13} y R^{14} son como se define para el compuesto de fórmula (V) y R^{14} es alquilo C_{1-6} , por ejemplo terc-butilo, o arilo, por ejemplo fenilo. El anillo de cierre puede realizarse mediante tratamiento con una base, tal como un hidruro de metal, por ejemplo hidruro de sodio, en presencia de un disolvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida.
- 10

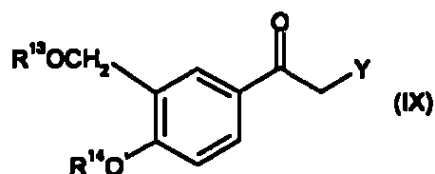
15

Compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse de la cetona correspondiente de fórmula (VIII):

130
126

en la que R^{13} , R^{14} y R^{18} son como se define para el compuesto de fórmula (VI I), mediante reducción mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo mediante tratamiento
5 con borano, en presencia de un catalizador quirral, tal como oxazaborolidina CBS, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

10 El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse del haluro correspondiente de fórmula (IX):



en la que R^{13} y R^{14} son como se define para el compuesto de fórmula (VIII) e Y es un grupo halo, adecuadamente bromo.

15

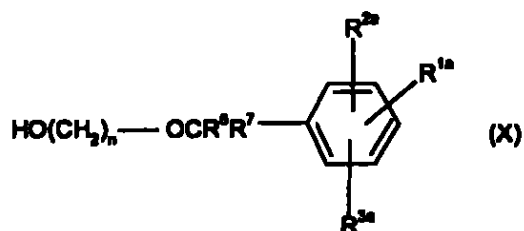
La conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (VIII) puede realizarse mediante reacción con la amina $HN(COOR^{18})_2$, protegida en la que R^{18} es

131
127

como se define para el compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio, seguido por eliminación selectiva de uno de los grupos COOR^{18} , por ejemplo mediante tratamiento con un
 5 ácido tal como ácido trifluoroacético.

Compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse del compuesto correspondiente teniendo sustituyentes hidroximetilo y hidroxí libres formando los grupos protegidos $\text{R}^{13}\text{OCH}_2$ -y
 10 $\text{R}^{14}\text{O}-$ en los que R^{13} y R^{14} son como se define para el compuesto de fórmula (IX). Tales procedimientos se describen en DE 3513885 (Glaxo).

Compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse acoplando un
 15 compuesto de fórmula (X):



En la que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 , R^7 , y n son como se define para el compuesto de fórmula (VI), con un compuesto de fórmula (XI):



132
120

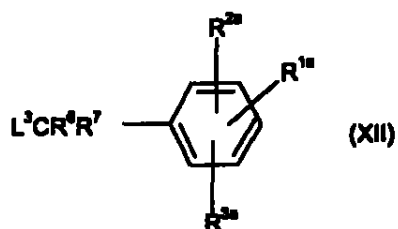
En la que R^4 , R^5 , y m son como se define para el compuesto de fórmula (VI), y L^2 es un grupo que se va tal como halo (típicamente bromo).

- 5 El acoplamiento de compuestos (X) y (XI) 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 disolvente aprótico, por ejemplo dimetilformamida. Alternativamente, el acoplamiento de
- 10 compuestos (X) y (XI) puede realizarse bajo condiciones de transferencia de fase, adecuadamente en base acuosa en exceso tal como hidróxido de sodio acuoso al 50%, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como una sal de tetrabutilamonio,
- 15 por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio.

Compuestos de fórmula (XI) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

20

Compuestos of fórmula (X) pueden prepararse acoplando el compuesto correspondiente de fórmula (XII):

133
129

en el que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 , y R^7 son como se define para el compuesto de fórmula (X) deseado, y L^3 es un grupo que se va tal como halo (típicamente bromo);

5

con el compuesto dihidroxi de fórmula $HO(CH_2)_nOH$ en el que n es como se define para el compuesto de fórmula (X). El acoplamiento de un compuesto de fórmula (XII) con el compuesto dihidroxi puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de compuestos (X) y (XI).

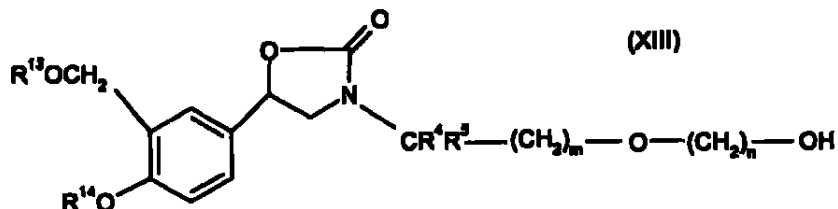
10

Compuestos de fórmula (XII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

15

De acuerdo con un proceso alternativo (b), un compuesto de fórmula (IV) como se define anteriormente puede prepararse mediante el acoplamiento del compuesto correspondiente de fórmula (XIII):

20

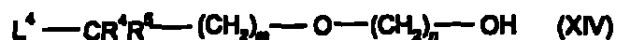
13A
139

en la que R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (IV) deseado, con el compuesto de fórmula (XII) correspondiente como se define anteriormente en que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 , y R^7 son como se define para el compuesto de fórmula (IV) deseado y L^3 es un grupo que se va tal como halo (típicamente bromo). Este acoplamiento puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de compuestos (X) y (XI).

10

Compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse acoplando el compuesto correspondiente de fórmula (V) como se define anteriormente en la que R^{13} y R^{14} son como se define para el compuesto of fórmula (XIII) deseado con el compuesto correspondiente de fórmula (XIV):

15



o un derivado protegido de la misma, en el que R^4 , R^5 , m y n son como se define para el compuesto de fórmula (XIII) deseado y L^4 es un grupo que se va tal como halo

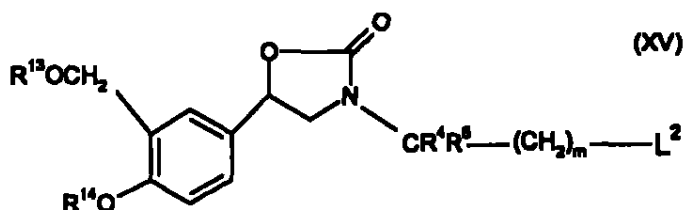
135
131

(típicamente bromo). El acoplamiento de compuestos de fórmulas (V) y (XIV) puede realizarse por procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de compuestos de fórmulas (X) y (XI).

5

Compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse de los compuestos correspondientes de fórmula (XI) como se define anteriormente con el compuesto dihidroxi de fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ en el que n es como se define para el compuesto de fórmula (XIV) deseado, mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de compuestos de fórmula (X) y (XI).

Alternativamente, compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse acoplando el compuesto correspondiente de fórmula (XV):



En la que R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 , y m son como se define para el compuesto de fórmula (XIII) deseado y L^2 es un grupo que se va tal como halo (típicamente bromo), seguido de

20

136
132

acoplamiento de compuesto de fórmula (XV) con el compuesto dihidroxi de fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, en la que n es como se define para el compuesto of fórmula (XIII) deseado, mediante procedimientos análogos a los descritos para el

5 acoplamiento de compuestos de fórmula (X) y (XI).

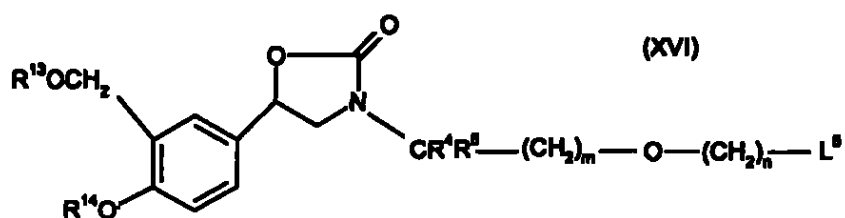
El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse acoplando el compuesto correspondiente de fórmula (V) como se define previamente en la que R^{13} y R^{14} son como se define para el

10 compuesto de fórmula (XIII) deseado, con el compuesto correspondiente de fórmula (XI) como se define previamente en la que R^4 , R^5 , y m son como se define para el compuesto de fórmula (XIII) deseado y L^2 es un grupo que se va tal como halo (típicamente bromo).

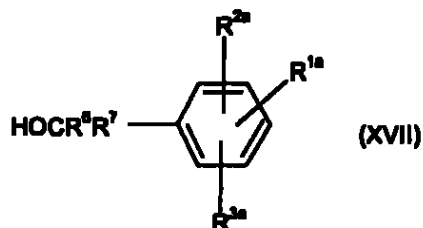
15

El acoplamiento de compuestos de fórmulas (V) y (XI) puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de compuestos de fórmulas (V) y (VI).

20 En un proceso alternativo más avanzado (c) compuestos de fórmula (IV) como se define anteriormente pueden prepararse acoplando el compuesto correspondiente de fórmula (XVI):

137
133

En la que R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 , m y n son como se define para el compuesto de fórmula (IV) y L^5 es un grupo que se va, por ejemplo un sulfonato tal como un sulfonato de alquilo (típicamente, metanosulfonato), un arilsulfonato (típicamente, toluenosulfonato), o un sulfonato de haloalquilo (típicamente, trifluorometanosulfonato), con un compuesto de fórmula (XVII):



10 En la que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 , y R^7 son como se define para el compuesto de fórmula (IV).

El acoplamiento de compuestos de fórmulas (XVI) y (XVII) pueden realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de compuestos de fórmulas (V) y (VI).

138
134

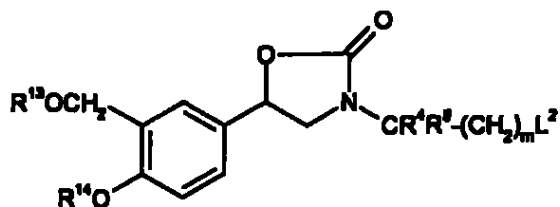
El compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse convirtiendo el grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula (XIII) en un grupo que se va L^1 tal como un grupo metanosulfonato
5 usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo $\text{NEt}(\text{}^i\text{Pr})_2$, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

10 Los compuestos de fórmula (XVII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica.

Durante la síntesis del compuesto de fórmula (XIII),
15 química protectora apropiada puede usarse, por ejemplo, los compuestos de fórmula (XIV) y el compuesto dihidroxí de fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ puede protegerse para mejorar el rendimiento de los intermedios deseados. El experto en la técnica apreciará estrategias protectoras adecuadas y
20 también pueden encontrarse en Theodora W. Greene (véase anteriormente). Por lo tanto, por ejemplo, un grupo hidroxilo primario puede protegerse con un grupo trialkylsililo tal como terc-butildimetilsililo o con un grupo bencil.

129
135

En un proceso más avanzado (d) compuestos de fórmula (IV) según se definió anteriormente puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

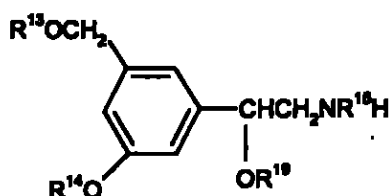
5 en al que R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 , y m son como se define para fórmula (IV) y L^2 se define como para fórmula (XI), con un compuesto de fórmula (X) como se define anteriormente. La reacción de compuestos (XVIII) y (X) puede realizarse de modo similar al acoplamiento de compuestos (XI) y (X).

10

Compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (XI) de modo similar a la reacción de compuestos (V) y (XIV).

15

En un proceso más general (B) un compuesto de fórmula (I) y (Ia) pueden obtenerse mediante alquilación de una amina de fórmula (XIX):

190
136

(XIX)

en la que R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (VI) en la que L^1 representa un grupo que se va tal como halo (típicamente bromo), seguido de la eliminación de cualquiera de los grupos protectores presentes mediante procedimientos convencionales como se describe anteriormente para la desprotección de compuestos de fórmula (II).

10

La reacción de compuestos de fórmulas (XIX) y (VI) puede realizarse opcionalmente en presencia de una base orgánica, tal como una trialkilamina, por ejemplo diisopropil etilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetiformamida.

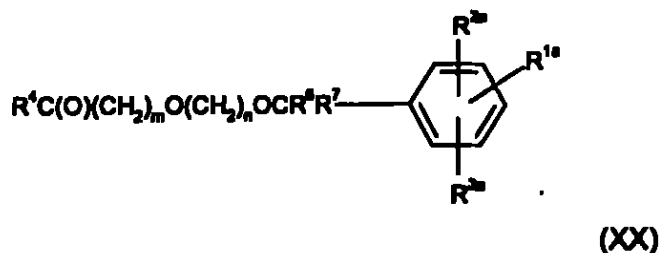
15

Son conocidos en la técnica compuestos de fórmula (XIX), por ejemplo EP-A-0947498, o puede prepararse fácilmente por una persona experta en la técnica.

20

1A1
137

En un proceso todavía más general (C), un compuesto de fórmula (I) o (Ia) puede prepararse reaccionando una amina de fórmula (XIX) como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (XX):



5

en la que R^4 , R^6 , R^7 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , m y n son como se define anteriormente;

bajo condiciones adecuadas para producir aminación reducida, por ejemplo en presencia de un agente reductor tal como borohidruro, típicamente tetrametilamonio (triacetoxi) borohidruro.

Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo de un compuesto de fórmula (VI) como se define anteriormente mediante oxidación Kornblum.

Se apreciará que en cualquiera de los procesos generales (A), (B) o (C) así como los procesos para (a) a (d) para preparar compuestos (IV) descritos anteriormente, el orden

20

142
138

preciso de los pasos de síntesis por los que los varios grupos y fracciones se introducen en la molécula pueden ser variados. Estará dentro del conocimiento del experto en la técnica garantizar qué grupos o fracciones introducidas en una etapa del proceso no resultarán afectadas por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar por lo tanto el orden de los pasos de síntesis. También se apreciará que en procesos generales (B) y (C) pueden emplearse grupos protectores apropiados si es necesario y/o deseado y eliminarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis, por ejemplo en la última etapa, como se describe en proceso general (A).

Los compuestos enantioméricos de la invención pueden obtenerse (i) mediante separación de los componentes de la mezcla racémica correspondiente, por ejemplo, por medio de una cromatografía de columna quiral, procedimientos de resolución enzimática, o preparando y separando diastereoisómeros adecuados, o (ii) mediante síntesis directa de los intermedios quirales apropiados mediante los procedimientos aquí descritos.

Conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en una sal correspondiente puede convenientemente realizarse mediante reacción con el ácido o base apropiado.

143
139

Conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en el solvato o derivado fisiológicamente funcional correspondiente puede realizarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

5

De acuerdo con un aspecto más, la presente invención proporciona intermedios nuevos para la preparación de compuestos de fórmula (I) o (Ia), por ejemplo:

compuestos de fórmula (II) y (III) como se define
10 anteriormente, o un isómero óptico, una sal, o un derivado de la misma protegido; particularmente, u compuesto seleccionado de:

N-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]etoxi}metil)fenil]-N'-
15 fenilurea; y

(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol;

N-ciclohexil-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
20 hidroxietil]amino}hexil)oxi]etoxi}metil)fenil]urea;

N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
hidroxietil]amino}hexil)oxi]etoxi}metil)fenil]urea;

N-ciclopropil-3'-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-
25 benzodioxin-6-il)-2-

194
140

hidroxietyl]amino}hexil)oxil]etoxi)metil}-1 , 1'-bifenil-2-sulfonamida;

(1R)-2-{[6-(2-{[3-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-fenil}metoxi]etoxi)hexil]amino}-1-(2,2-

5 dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol;

N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]-amino}hexil)oxil]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino] benzamida;

10 N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1'3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]-3-[(fenilsulfonil)amino]-benzamida;

3-amino-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-

15 oxazolidin-3-il]hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]benzamida;

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

il]hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]-3-nitrobenzamida;

20 N-(3-aminofenil)-N'-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-

1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]urea;

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

il]hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea;

25 N-ciclohexil-3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodio

145
141

xin-6-il)-2-oxo-1,3-
oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)-N-([2-(trimetilsili
l)etil}oxi}metil)bencensulfonamida;
N-{3-([3-([2-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-
5 6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
il]hexil}oxi)etoxi}metil)fenil]amino}carbonil)amino]-fenil}
piridine-3carboxamida;
3-([2-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-o
xo-1,3oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)fenilcarbamato
10 de ciclopentilo;
N-[3-([2-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-
2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
il]hexil}oxi)etoxi}metil)fenil]-N'-[3-(feniletinil)fenil]ur
ea;
15 ciclopropil{[3'-([2-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodi
oxin-6-il)-
2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)-1,1'-bifen
il-2il]sulfonil}carbamato de 1'1-dimetiletilo;
(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-([3-(4
20 ,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)fenil]metoxi)etoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-
2-ona;
(5R)-3-[6-(2-([3-([2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-1
lmetil)amino]-
25 fenil]metoxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin

146
142

-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona;
(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-iodofenil)metoxi}etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3'-hidroxi-1'1'-bifenil-3-il)metoxi}etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-onal; y
(5R)-3-{6-[2-{(3'-{2'4-bis[(1,1-dimetiletil)oxi]pirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-3-il)metoxi}etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona;
y otros intermedios similares ilustrados de aquí en adelante;

compuestos de fórmula (XIII) como se define anteriormente,
o un isómero óptico, una sal, o un derivado protegido de la misma ; particularmente, el compuesto:

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxietoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona,
y otros intermedios similares ilustrados de aquí en adelante.

Para una comprensión mejor de la invención, se dan los ejemplos siguientes a modo de ilustración:

143

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Se utilizan las siguientes abreviaturas en todos los ejemplos:

- 5 LCMS: Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas
MS: Espectro de Masas
TSP +ve: Espectro de Masas Termonebulizador de Modo Positivo
SPE: Extraction en Fase Sólida
- 10 XRPD Difracción de rayos X en polvo
RT: Tiempo de retención
THF : Tetrahidrofurano
DMF: N,N-Dimetilformamida
EtOAc: Acetato de etilo
- 15 EtOH: Etanol
MeOH: Metanol
MIBK: Metil-isobutilcetona
PE: Éter de petróleo 40°- 60°
HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución
- 20 TLC: Cromatografía en Capa Fina
Sat: Saturado
bp: Punto de Ebullición
ca : Aproximadamente
h: Hora (s)
- 25 min: Minuto (s)

148
144

d: Doblete

dd: Doblete Doblete

s: Singlete

a s: Singlete Ancho

5

Todas las temperaturas se proporcionan en grados centígrados.

Amoniaco se refiere a amoniaco 0,880 (acuoso).

10 Gel de sílice se refiere a gel de sílice de Merck 60, número de producto 7734.

Gel de sílice ultrarrápido se refiere a gel de sílice de Merck 60, número de producto 9385.

Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice pre-
15 empaquetados que contienen KP-Sil que se utilizan en módulo de cromatografía 12i ultrarrápida.

Bond Elut son cartuchos pre-empaquetados usados en purificaciones paralelas, normalmente bajo vacío. Estas están comercialmente disponibles en Varian.

20 SCX se refiere a cartuchos pre-empaquetados de SPE que contienen resina de intercambio iónico de ácido bencenosulfónico.

Cromatografía de capa fina preparative se llevó a cabo en gel de sílice, 20 x 20 cm, Whatman PK6F, 60⁺, de 1 mm de
25 espesor.

149
145

LC (cromatografía líquida) se realizó en una columna C18(2) Luna de 3 μ m (50 mm x 2mm de diámetro interno) eluyendo con acético trifluoroácido 0,05% v/v en agua (disolvente A) y acético trifluoroácido 0,05% v/v en acetonitrilo (disolvente B) usando el gradiente de dilución 8,0-8,01 min 95%B-0%B, con una caudal de 1 ml/min con una temperatura de columna de 40°C.

La LCMS se realizó en una columna LCABZ+PLUS Supelcosil (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno) eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato de amonio al 0,01 M en agua (disolvente A), y HCO₂H al 0,05% agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de dilución 0-0,7 min 0%B, 0,7-4,2 min 100%B, 4,2-5,3 min 0%B, 5,3-5,5 min 0%B con un caudal de 3 ml/min. Los espectros de masas se analizaron en un espectrómetro Platform de Fisons VG usando electronebulización de modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

La HPLC se realizó usando el mismo sistema cromatográfico que para la LCMS.

El análisis XRPD que se muestra en las figuras se llevó a cabo en un difractómetro en polvo Phillips X pert Pro, modelo PW3040/60, Número de Serie DY1379. El método corre

120
146

desde 2Theta igual 2 hasta 45 grados cada 0,02 grados de intervalo y un tiempo de recolección de 2 segundos en cada intervalo.

Ejemplo 1

5 Síntesis de acetato de N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-
fenil]etil)amino)hexil]oxi)etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea

i) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimido
10 dicarbonato de di(terc-butilo)

Se añadió 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) y iminodicarboxilato de di-t-butilo (47,15 g) en acetonitrilo
15 (600 ml) en nitrógeno. Después de la agitación vigorosa a 21 °C durante 24 h la mezcla se diluyó con agua (aproximadamente 800 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (1 litro, después 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se
20 concentraron a aproximadamente 400 ml. Los cristales blancos se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar el compuesto del título (24,4 g) δ (CDCl₃) 7,78 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,65 (1 H, s a), 6,87 (1H, d, J 8 Hz), 4,97 (2H, s), 4,88 (2H, s), 1,56
25 (6H, s) y 1,48 (18H, s). La concentración posterior de las

154
147

aguas madre dio el producto adicional (13,8 g). Una tercera fracción (7,1 g) se obtuvo por cromatografía de las aguas madre sobre gel de sílice, evaporando el apropiado eluato y triturando con éter dietílico.

5

ii)

2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

Se añadió ácido trifluoroacético (92 ml) a una solución
10 agitada de 2-(2,2dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-
etilimido dicarbonato de di(terc-butilo), (352,55 g) en
diclorometano (3,6 litros) a 21° y la reacción se agitó
durante 1,5 h. Se añadió una solución de NaOH acuosa (1,75
litros) y después de 10 min las fases se separaron. La
15 capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se
evaporó hasta un aceite. Esto se guardó bajo alto vacío
durante una noche y después se trituró con hexano:éter
(3:1) para dar el producto bruto (226,61 g). Esto se
purificó por recristalización a partir de éter dietílico
20 para dar el compuesto del título (122,78 g). Se obtuvo más
producto (61,5 g) de las aguas madre por evaporación y se
cromatografió en un Biotage usando 15% EtOAc en hexano.
LCMS RT = 3,37min.

152
148

iii)

(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilc
arbamato de terc-butilo

Una solución de borano-sulfuro de dimetilo 2M en THF (28
5 ml) se añadió lentamente a una solución de
(R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,
3H-pirrólo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol 1 M en tolueno (56 ml)
a 0° en nitrógeno. Una solución de 2-(2,2-dimetil-
-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-
10 butilo, (108,2 g) en THF (1,3 litros) se añadió lentamente
manteniendo la temperatura inferior a 5° seguido de una
solución de borano-sulfuro de dimetilo 2 M en THF (252 ml)
durante 50 min. Después de 1 h, se añadió HCl (170 ml) 2 M
con enfriamiento y la mezcla se dividió entre EtOAc y agua.
15 La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃
saturada y salmuera, y se secó (MgSO₄). La solución se
concentró y el producto purificado por cromatografía
ultrarrápida sobre gel de sílice (800 g), eluyendo
sucesivamente con hexano:EtOAc (4:1 y después 3:1) para dar
20 el compuesto del título (93,3 g), LCMS RT = 3,31 min.

iv)

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

25 Se añadió gota a gota (2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3--

153
149

benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo (86,37 g) en DMF (600 ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión de aceite, 11,9 g) en DMF (160 ml) con enfriamiento tal que la temperatura interna se mantuvo a 0° en nitrógeno. La mezcla se agitó a 21° durante 2 h. La mezcla se volvió a enfriar a 0° y se añadió HCl (134 ml) 2 M. La mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. La solución se lavó con salmuera dos veces, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (63,55 g).

LCMS RT = 2,66min.

v) 2-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)etanol

Se trató a porciones etilenglicol (2,00 g) en THF anhidro (60 ml) en nitrógeno con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,29 g) y la mezcla se agitó a 20°C durante 45 min. Se añadió cloruro de terc-butil dimetilsililo (4,86 g) y la mezcla se agitó a 20°C durante 45 min. Se añadió tampón fosfato (60 ml, pH 6,5) y la mezcla se agitó durante 20 min antes de extraer con éter (60 ml). La capa orgánica se lavó después con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), antes de secar sobre Na₂SO₄, filtrar, y eliminar el disolvente a vacío. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice. La dilución con EtOAc/ciclohexano 1:4 seguido de la evaporación del

134
150

disolvente a vacío dio el compuesto del título (3,82 g).
TSP+ve 194 MNH4⁺.

vi) {2-[(6-Bromohexil)oxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano

5 Se agitaron 2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etanol (1,82 g), 1,6-dibromohexano (7,56 g) y tetrabutilamonio bromuro de (0.067 g) en nitrógeno y se trató con hidróxido de sodio 50% p/v (2 g en 4 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 20°C durante 5 días. Se añadió agua (100 ml), y el producto
10 se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. El disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice. La dilución con éter/ciclohexano
15 5% seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (2,35 g). LCMS RT = 4,32min, ES +ve 339 (MH)⁺.

vii) (5R)-3-[6-(2-{[terc-

20 Butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3--benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,83 g) en DMF (20 ml) con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite
25 mineral, 0,20 g) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 20°C

125
151

durante 30 min. Se añadió una solución de {2-[(6-bromohexil)oxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano (1,47 g) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 90 min. Se añadió tampón fosfato (20 ml, pH 6,5), antes de dividir
5 entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se
10 purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice. La dilución con EtOAc-ciclohexano (1:1) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,84 g). LCMS RT = 4,11 min, ES+ve 507 (MH)⁺.

15 viii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxi)etoxi]hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató una solución de (5R)-3-[6-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,79 g) en THF
20 (30 ml) con fluoruro de tetrabutilamonio sobre gel de sílice (3,08 g) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 20°C durante 2,75h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó mediante SPE sobre sílice. La dilución con
25 diclorometano, después con EtOAc, seguido de la evaporación

156
152

de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,56 g).
LCMS RT = 3,05min, ES+ve 394 (MH)⁺.

ix) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-1(3
5 -nitrobencil)oxietoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxietoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,20 g) en DMF (5 ml) con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0,030 g) y la mezcla se
10 agitó en nitrógeno a 20°C durante 15 min. Se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (0,11 g), y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h más. Se añadió tampón fosfato (20ml, pH 6,5) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de extraer con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml)
15 se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La evaporación de disolvente dio el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice. La dilución con EtOAc-ciclohexano (7:3) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,10 g).
20 LCMS RT = 3,61 min, ES+ve 529 (MH)⁺.

x) (5R)-3-(6-{2-[(3-Aminobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona.

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-[(3nitrobencil)oxi]etoxi}hexil)-1,3-

25

157
159

oxazolidin-2-ona (0, 10 g) en EtOH (3 ml) y EtOAc (3 ml) se hidrogenó durante 19,5 h sobre óxido de platino (0,020 g). La mezcla se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó
5 mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice. La dilución con EtOAc-ciclohexano (8:2) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,057 g). LCMS RT 3,43 min, ES+ve 499 (MH)⁺.

10 xi) N-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
il]hexil}oxi)etoxilmetil}fenil)-N'-fenilurea

Se trató una solución de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobencil)oxil]-etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-
15 oxazolidin-2-ona (0,057 g) en diclorometano (2 ml) con isocianato de fenilo (0,020 g) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 20°C durante 2 h. Se añadió isopropanol (5 ml) para inactivar el exceso de isocianato, y la mezcla se agitó durante 30 min antes de dejar reposar durante 15 h.
20 Los disolventes se eliminaron a vacío para dar un residuo que se purificó por SPE. La dilución con un gradiente a etapas de eluyentes de ciclohexano a ciclohexano-EtOAc (9:1) y en adelante con EtOAc seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,062 g).
25 LCMS RT = 3,70min, ES+ve 618 (MH)⁺.

128
154

xii) N-[3-({2-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
-il)-2-hidroxietil]amino})-

hexil)oxi]etoxi]metil)fenil]-N'-fenilurea

5 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,056 g) a una
solución de N-[3-({2-[(6-[(5R)-5(2,2-dimetil-4H-1,3-benzo-
dioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi]-etoxi]-
metil}fenil)-N'-fenilurea (0,061 g) en THIF anhidro
desgasificado (4 ml) con agitación en nitrógeno. La mezcla
10 de reacción se calentó a 65°C durante 4 h, añadiendo
trimetilsilanolato de potasio adicional (0,057 g) y
calentando durante 2,5 h más, hasta el punto que la mezcla
de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió
tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con
15 EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se
separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La
evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del
título (0,027 g). LCMS RT = 2,80 min, ES+ve 592 (MH)⁺.

20 xiii) Acetato de N-[3-({2-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-
3-hidroximetil]fenil]etil)amino]hexil)oxi]etoxi]metil]-
fenil]-N'-fenilurea

Se agitó una solución de N-[3-({2-[(6-[(2R)-2-(2,2-
dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino})-
25 hexil)oxi]etoxi]metil)fenil]-N'-fenilurea (0,025 g) en

159
153

ácido acético (1 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno a 70°C durante 75 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrar al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 10 ml) para dar el
5 compuesto del título (0,028 g). LCMS RT 2,50min, ES+ve 552 (MH)⁺.

Ejemplo 2

Síntesis alternativa de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzo-
10 dioxin-6-il)-3-(6-[2-hidroxietoxi]hexil)-1,3-oxazol-
idin-2-ona

i) [(2-[(6-Bromohexil)oxi]etoxi)metil]benceno

Se trató una solución de 2-(benciloxi)etanol (2,00 g) y
15 bromuro de tetrabutilamonio (84m g) en 1,6-dibromohexano
(6,06 ml) con una solución de hidróxido de sodio al 50% p/v
(5,0 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 18 h a
20°. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con
diclorometano (40 ml). El extracto orgánico se secó
20 (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un
residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida
sobre gel de sílice. La dilución con EtOAc-PE (1:9) dio el
compuesto del título (2,87 g). LCMS RT = 3,94min, ES +ve
337 (MNa)⁺, 339 (MNa)⁺

160
156ii) 2-[(6-Bromohexil)oxi]etanol

Se hidrogenó una solución de [(2-[(6-bromohexil)oxi]-
etoxi)metil]benceno (1,5 g) en EtOAc (20 ml) y EtOH (20 ml)
sobre paladio sobre carbono al 10% (200 mg). Después de 2
5 h, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se
evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,05 g).
TSP +ve 242 (MNH₄)⁺, 244 (MNH₄)⁺.

iii) 5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hid
10 roxi]etoxi]-hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzo-
dioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,067 g) en DMF (10 ml)
en nitrógeno con hidruro de sodio (60% de dispersión en
aceite mineral, 222 mg) y la mezcla se agitó a 20° durante
15 15 min. Se añadió una solución de 2-[(6-bromohexil)oxi]-
etanol (1, 157 g) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 20°
durante 3,5 h. Se añadieron una solución de tampón fosfato
(pH 6,5, 20 ml) y agua (30 ml). La mezcla se extrajo con
EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos combinados se lavaron con
20 agua (30 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de
disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por
cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución
con MeOH-EtOAc (1:9) dio el compuesto del título (1,42 g).
LCMS RT = 2,90 min, ES +ve 394 (MH)⁺.

151
15xEjemplo 3

Síntesis alternativa de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hidroxietoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

5

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

Se trató una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (5,00 g) y 1,6-dibromohexano (9,26 ml) en DMF (50 ml) a 0° en nitrógeno en tres porciones iguales con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 963 mg). La mezcla se agitó a 0° durante 30 min y después a 20° durante 2,5 h más. Se añadieron una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 50 ml) y agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 150 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución con MeOH-diclorometano (1:4) dio el compuesto del título (7, 10 g). LCMS RT = 3,52 min, ES +ve 412 (MH)⁺, 414 (MH)⁺.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hidroxietoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

25 Se trató a porciones una solución de etilenglicol (5,00 ml)

162
158

en DMF (40 ml) en nitrógeno a 0° con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,292 g) y la mezcla se agitó a 0° durante 15 min. Se añadió una solución de (5R)-3-(6-bromohexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (7,40 g) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h, después a 20° durante 3 h. Se añadieron una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 40 ml) y agua (160 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 150 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución con MeOH-EtOAc (1:9) dio el compuesto del título (4,10 g). LCMS RT = 2,90 min, ES +ve 394 (MH)⁺.

15

Ejemplo 4

Síntesis de acetato de 4-((1R)-2-((6-(2-((2,6-diclorobencil)oxi)etoxi)hexil)amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

20

i) (5R)-3-(6-(2-((2,6-Diclorobencil)oxi)etoxi)hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató en nitrógeno una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-

25 [6-(2-hidroxi-etoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (200 mg) en

163
15a

DMF (4 ml) con hidruro de sodio (26 mg, 60% en oil) y la mezcla se agitó a 20° durante 10 min. Se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (122 mg) y la mezcla se agitó a 20° durante 3 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (NaSO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con columna de 20 mm diámetro. La dilución con EtOAc-ciclohexano (1:1) dio el compuesto del título (155 mg). LCMS RT = 3,97 min.

ii) 1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)aminol-1-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)etanol

Se trató en nitrógeno una solución de (5R)-3-(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (140 mg) en THF (7 ml) con trimetilsilanolato de potasio (130 mg) y la mezcla se calentó (temperatura de baño de aceite 80°) con agitación durante 3 h. La mezcla se enfrió a 20° y se dividió entre una solución de tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (NaSO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (130 mg). LCMS RT = 3,00 min.

164
160

iii) Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Diclorobencil)-oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2(hidroximetil)fenol

Se calentó (temperatura de baño de aceite 80°) con agitación durante 30 min una solución de
5 (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (130 mg) en ácido acético (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se enfrió a 20° y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se
10 destiló azeotrópicamente a vacío con MeOH (2 x 1 ml) para dar el compuesto del título (135 mg). LCMS RT = 2,57 min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺, 490 (MH)⁺.

Ejemplo 5

Síntesis de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[2-{[6-

15 {(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}urea

i) N-(1,1'-Bifenil-4-il)-N'-{3-[2-{[6-{(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}-oxi]etoxi]metil}fenil}urea

20 Se trató una solución de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobencil)-oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,202 g) en diclorometano (4 ml) con isocianato de 4-bifenililo (0,126 g) y la mezcla se agitó
25 en nitrógeno a 20°C durante 19 h. Se añadió isopropanol (15

165
161

ml) para inactivar el exceso de isocianato, y la mezcla se agitó durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con EtOAc/ciclohexano 6:4 seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,119 g). LCMS RT = 4,09 min, ES+ve 694 (MH)⁺.

ii) N-(1,1'-Bifenil-4-il)-N'-[3-({2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-1-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]-etoxi}metil)fenil]urea

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,090 g) a una solución de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-[3-({2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi]etoxi}metil)fenil]urea (0,119 g) en THF anhidro desoxigenado (4 ml) con agitación en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 3 h, hasta el punto que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (25 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con diclorometano:EtOH:amonio 150:8:1 seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,092 g). LCMS RT = 3,16 min, ES+ve 668 (MH)⁺.

166
162

iii) Acetato de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-{16-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}

5 urea

Se agitó en nitrógeno a 70°C durante 30 min una solución de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-{16-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]-etoxi)metil]fenil}urea (0,089 g) en ácido acético (4 ml) y
10 agua (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrar bajo vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x10 ml) para dar el compuesto del título (0,097 g). LCMS RT 3,08 min, ES+ve 628 (MH)⁺.

15 Ejemplo 6

Síntesis de N-ciclohexil-N'-{3-[(2-{16-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]-oxi}etoxi)metil]fenil}urea

20 i) N-Ciclohexil-NN-(3-{12-[(6-1(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi]-etoxi}metil]fenil)urea

Se trató una solución de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,209 g) en
25

167
169

diclorometano (4 ml) con isocianato de ciclohexilo (0,075 g) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 20°C durante 3 h. En este punto, se añadió más isocianato de ciclohexilo (0,150 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 65 h más. Se
5 añadió isopropanol (15 ml) para inactivar el exceso de isocianato, y la mezcla se agitó durante 3 h. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con EtOAc/ciclohexano 6:4 seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el
10 compuesto del título (0,212 g). LCMS RT 3,77 min, ES+ve 624 (MH)⁺.

ii) N-Ciclohexil-N'-[3-({2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]-etoxi}metil)fenil]urea

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,177 g) a una solución de N-ciclohexil-N'-[3-({2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi]etoxi}metil)fenil]urea (0,207 g) en THF
20 anhídrido desoxigenado (6 ml) con agitación en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4,5 h, hasta el punto que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (25 ml, pH 6,5) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 min antes de la
25 extracción con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas

168
164

reunidas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes del filtrado. La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con diclorometano:EtOH:amonio 150:81 seguido de la evaporación
 5 de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,138 g). LCMS RT = 2,87 min, ES+ve 598 (MH)⁺.

iii) Triacetato de N-ciclohexil-N'-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]etil)amino)-hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]urea

Se agitaron en nitrógeno una solución de N-ciclohexil-N'-[3-(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]etoxi)-metil]fenil]urea (0,138 g) en ácido acético (4 ml) y agua
 15 (1 ml) a 70°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de la concentración bajo vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (3 x 10 ml) para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con diclorometano:EtOH:amonio 50:8:1 seguido de
 20 la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,126 g). LCMS RT = 2,65 min, ES+ve 558 (MH)⁺.

Los siguientes ejemplos de 7 a 9 y de 11 a 20 se prepararon similarmente:

169
165Ejemplo 7

Acetato de 4-[(1R)-2-({6-[2-(benciloxi)etoxi]-hexil}amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol

LCMS RT = 2,47 min, ES+ve 418 (MH)⁺.

5

Ejemplo 8

4-[(2-({6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi)etoxi)metil]bencenosulfonamida

10 LCMS RT = 2,18 min, ES+ve 497 (MH)⁺.

Ejemplo 9

Acetato de 4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(4-yodobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]etil]-2(hidroximetil)fenol

15 LCMS RT = 2,64 min, ES+ve 544 (MH)⁺.

Ejemplo 10

Acetato de 3-[(2-({6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi)etoxi)metil]bencenosulfonamida

20

i) 3-(Hidroximetil)-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}bencenosulfonamida

Se trató una solución de 3-(hidroximetil)bencenosulfonamida

25 (670 mg) en DMF (20 ml) en nitrógeno con hidruro de sodio

170
166

(315 mg, 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 15 min. La mezcla se trató después con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,27 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 1 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (50 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diámetro de columna 40 mm). La dilución con EtOAc-ciclohexano (3:7) dio el compuesto del título (985 mg). LCMS RT = 3,84 min.

ii) 3-([2-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi]metil)-N,N-bis([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencenosulfonamida

Se trató una solución de 3-(hidroximetil)-N,N-bis([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencenosulfonamida (512 mg) en DMF (4 ml) en nitrógeno con hidruro de sodio (1,295 g, 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 30 min. Se añadió una solución de metanosulfonato de 2-([6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etil (359 mg) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 18 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (25 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó

171
16^a

con agua, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30 mm de diámetro de columna). La dilución con EtOAc-ciclohexano
5 (2:3) y después (1:1) dio el compuesto del título (400 mg).
LCMS RT = 4,43 min.

iii) 3-({2-[(6-({(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil}amino)-hexil)oxi]etoxi}metil)-N,N-bis{2-trimetilsilil}etoxi}metil)bencenosulfonamida
10

Se trató en nitrógeno una solución de
3-({2-[(6-({(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-Benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3 oxazolidin-3-il)hexil)oxi]-etoxi}metil)-N,N-bis{2-(trimetilsilil)etoxi}metil)-bencenosulfonamida (200 mg) en
15 THF (110 ml) con trimetilsilanolato de potasio (125 mg) y la mezcla se calentó a 70° durante 5 h. La mezcla se enfrió a 20° y se añadió una solución de tampón fosfato (25 ml, pH 6,5). La mezcla se extrajo con EtOAc, el extracto seco (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío para dar el
20 compuesto del título (400 mg). LCMS RT = 3,6 min.

iv) Acetato de 3-[(2-[(6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi)metil]bencenosulfonamida

25 Se calentó a 70° durante 6 h una solución de

A2
168

3-({2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-
etil]amino)hexil]oxi]etoxi]metil)-N,N-bis{[2(tri-
metilsilil)etoxi]metil}bencenosulfonamida (170 mg) en ácido
acético (8 ml) y agua (4 ml). La mezcla se enfrió a 20° y
5 el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó
por TLC preparativa. La dilución con dicloro-
metano-EtOH-amonio 0,880 (25:8:1) dio la base libre (35
mg). Esto se disolvió en ácido acético (2 ml) y el
disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del
10 título (40 mg). LCMS RT = 2,13 min, ES +ve 497 (MH)⁺.

Ejemplo 11

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-
{[6-(2-[(1R)-1-feniletíl]oxi]etoxi)hexil]amino)etil}fenol
15 LCMS RT = 2,55 min, ES+ve 432 (MH)⁺.

Ejemplo 12

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-
{[6-(2-[(1S)-1-feniletíl]oxi]etoxi)hexil]amino)etil}fenol
20 LCMS RT = 2,45 min, ES+ve 432 (MH)⁺.

Ejemplo 13

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(4-clorobencil)oxi]etoxi}-
hexil]amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)fenol
25 LCMS RT = 2,61 min, ES+ve 452 (MH)⁺, 454 (MH)⁺.

123
16aEjemplo 14

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-
[(6-{2-[(4-metilbencil)oxi]etoxi}hexil)amino]etil}fenol

5 LCMS RT = 2,56 min, ES+ve 432 (MH)⁺.

Ejemplo 15

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,4-diclorobencil)-
oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2(hidroximetil)fenol

10 LCMS RT = 2,77 min, ES+ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺, 490 (MH)⁺.

Ejemplo 16

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-
{[6-(2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi]etoxi}hexil)-
amino]etil}fenol

15

LCMS RT = 2,60 min, ES+ve 486 (MH)⁺.

Ejemplo 17

Acetato de 4-{(1R)-1-hidroxi-2-1(6-{2-[(3-
hidroxibencil)oxi]etoxi]hexil)amino]etil}-2-(hidroximetil)-
fenol

20

LCMS RT = 2,31 min, ES+ve 434 (MH)⁺.

174
120Ejemplo 18

Acetato de N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
urea

5 LCMS RT = 2,30 min, ES+ve 476 (MH)⁺.

Ejemplo 19

Acetato de N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)

10 metil]fenil]-4-(metilsulfonil)bencenosulonamida

LCMS RT = 2,54 min, ES+ve 451 (MH)⁺.

Ejemplo 20

Acetato de N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

15 (hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
metanosulfonamida

LCMS RT = 2,42 min, ES+ve 511 (MH)⁺.

Ejemplo 21

20 Síntesis de N-{3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}-etoxi)metil]fenil] amino)carbonil]amino}fenil]piridina-3-carboxamida

175
(21)i) 2-[(3-Nitrofenil)metoxi]etanol

Se trató etilenglicol (7,18 g) en DMF anhidro (50 ml) a 0° en nitrógeno con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,85 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (5,00 g) y la mezcla se calentó a 20° durante 1 h y se agitó durante 15 h más. Se añadieron tampón fosfato (pH 6,5, 100 ml) y agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con EtOAc-PE (1:1 después 2:1) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (16,34 g) HPLC RT = 1,554 min. TSP+ve 215 (MNH4)*.

15

ii) 1-[(2-[(6-Bromohexil)oxi]etoxi)metil]-3-nitrobenceno

Se agitó 2-[(3-nitrofenil)metoxi]etanol (6,50 g), 1,6-dibromohexano (24,2 g) y bromuro de tetrabutilamonio (0,21 g) en nitrógeno a 20° y se trató con hidróxido de sodio 50% p/v (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 19 h antes de que se añadió agua (150 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con PE-EtOAc (1:0 después

25

126
192

3:1) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (8,12 g). HPLC RT = 3,238 min.

iii) 5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3
5 -nitrofenil)metoxi}etoxi]-hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató en nitrógeno una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (4,40 g) en DMF anhidro (75 ml) a 0° con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,04 g) y la
10 mezcla se agitó durante 40 min. Se añadió una solución de 1-[(2[(6-bromohexil)oxi]etoxi)metil]-3-nitrobenceno (8,12 g) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 2 h. Se añadieron tampón fosfato (pH 6,5, 100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (4 x 100 ml). Las
15 capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con EtOAc-PE (1:1 y después 3:2) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (9,50 g).
20 LCMS RT = 3,75 min, ES +ve 529 (MH)⁺.

iv) 5R)-3-{6-[2-{(3-Aminofenil)metoxi}etoxi]hexil}-5-(2,2-di
metil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se hidrógeno una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3--
25 benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-nitrofenil)metoxi}etoxi]-

177
173

hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (9,50 g) en EtOAc (120 ml) y EtOH (120 ml) sobre óxido de platino (0,20 g) durante 1,75 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. La evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (9,60 g). LCMS RT = 3,25 min, ES +ve 499 (MH)⁺.

v) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi)metil}fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea

10 Se trató en nitrógeno una solución de (5R)-3-{6-[2-[(3-aminofenil)-metoxi]etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,00 g) en diclorometano anhidro (15 ml) a 20° con isocianato de 15 3-nitrofenilo (0,43 g) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió isopropanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 17 h antes de que el disolvente se eliminara a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con diclorometano-EtOH-amoniaco (325:8:1) seguido de la 20 evaporación de disolvente en vacío dio el compuesto del título (1,13 g). LCMS RT = 3,85 min, ES+ve 663 (MH)⁺.

vi) N-(3-Aminofenil)-N'-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi)metil}fenil]urea

178
194

Se hidrogenó sobre óxido de platino (0,020 g) durante 2 h una solución de

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

5 il}hexil}oxi)etoxi)metil)fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea

(0,976 g) en EtOH (12 ml) y EtOAc (12 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. La evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,93 g). LCMS RT = 3,48 min, ES +ve 633 (MH)⁺.

10

vii) N-[3-([3-({2-({6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodio

xin-6-il)-2-oxo-1,3-

oxazolidin-3-il}hexil}oxi)etoxi)metil)fenil]amino}carbonil)

amino]-fenil}piridina3-carboxamida

15 Se trató en nitrógeno una solución de

N-(3-aminofenil)-N-[3-({2-({6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}hexil}

oxi)etoxi)metil)fenil]-urea (0,20 g) en piridina (4 ml) a

20° con hidrocloreuro de cloruro de nicotinoilo (0,118 g) y

20 la mezcla se agitó durante 5,5 h. Se añadió una solución de

bicarbonato de sodio sat. (25 ml) y el producto se extrajo

con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas

reunidas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a

vacío para dar un residuo que se purificó por SPE. La

25 dilución con diclorometano-EtOAc (1:0, 1:1, después 0:1),

124
195

después MeOH-EtOAc (1:50), seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,209 g). LCMS RT = 3,54 min, ES +ve 738 (MH)⁺.

5 viii) N-(3-([3-([2-([6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino)hexil]oxi)etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino)-fenil]piridin-3-carboxamida

Se trató en nitrógeno a 20° con trimetilsilanolato de potasio (0,217 g) una solución de
10 N-{3-([3-([2-([6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]-amino]fenil]piridin-3-carboxamida (0, 209 g) en THF anhidro
15 (10 ml). La mezcla se calentó a 65° durante 2,5 h antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (pH 6,5, 25 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por SPE. La dilución con
20 diclorometano-EtOH-amonio (100:8:1 después 50:8:1) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,109 g). LCMS RT = 2,86 min, ES +ve 712 (MH)⁺.

25 ix) N-(3-([3-1(2-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil]fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil]

100
176fenil}amino)carbonil}amino}fenil)-piridin-3carboxamida

Se calentó a 68° durante 30 min una solución de N-(3-{[(3-{[(2-{[6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietil]-

- 5 amino}hexil)oxi}etoxi)metil}fenil}amino)carbonil}amino}-fenil)piridin-3-carboxamida (0, 109 g) en ácido acético (4 ml) y agua (2 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrar a vacío para dejar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con diclorometano--
- 10 EtOH-amonio (25:8:1) seguido de la evaporación de disolvente a vacío dio el compuesto del título (0,089 g). LCMS RT = 2,02 min, ES +ve 672 (MH)⁺.

Ejemplo 22

- 15 Síntesis de N-ciclohexil-3-[(2-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil}oxi}etoxi)metil]bencenosulfonamida compuesto con ácido (2E)-but-2-enodioico (2:1)

- 20 1) Ácido 3-[(ciclohexilamino)sulfonil]benzoico

- Se trató una mezcla de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (2,00 g) y diclorometano (20 ml) en nitrógeno a 0° con ciclohexilamina (3,63 ml) y la mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se
- 25 trató con una solución de sulfato ácido de potasio 1 M (50

181
177

ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (2,28 g). LCMS RT = 3,16min, ES +ve 284 (MH)⁺.

5

ii) N-Ciclohexil-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida

Se trató gota a gota con una solución de borano-THF 1 M (23,82 ml) en nitrógeno una solución de ácido 3-[(ciclohexilamino)sulfonil]benzoico (2,25 g) en THF (100 ml) a 0°. La mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h y después a 20° durante 72 h. La mezcla se enfrió a 0° y se añadió gota a gota MeOH (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la mezcla se dejó calentar a 20°. El volumen de los disolventes orgánicos se eliminó por evaporación a vacío y la fase acuosa residual se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por SIDE en alúmina (10 g, activado, neutro, Brockmann 1). La dilución con MeOH-diclorometano (1:20) dio el compuesto del título (1,944 g). LCMS RT = 2,95 min, ES +ve 270 (MH)⁺.

15

20

iii) N-Ciclohexil-3-(hidroximetil)-N-({2-(trimetilsilil)etoxi}metil)bencenosulfonamida

25 Se trató con hidruro de sodio (60% dispersión en aceite

182
199

mineral, 311m g) una solución de N-ciclohexil-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida (1,744 g) en DMF (30 ml) en nitrógeno y la mezcla se agitó a 20° durante 0,5 h. Se añadió cloruro de 5 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,15 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h más a 20°. Se añadieron una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 50 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La 10 evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución con EtOAc-PE (3:7) dio el compuesto del título (1,917 g). LCMS RT = 3,83min, ES +ve 417 (MNH₄)⁺.

15 iv) Metanosulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil}oxi)etilo
Se trató una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hidroxietoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (200m g) en 20 diclorometano (14 ml) en nitrógeno a 0° con diisopropiletilamina (0,10 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml). La mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h y después se añadió una solución de bicarbonato sódico sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano 25 (30 ml) y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄). El

183
199

disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (240 mg). LCMS RT = 3,22 min, ES +ve 472 (MH)⁺.

v) N-Ciclohexil-3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)-N-({2-(trimetilsilil)etoxi}metil)bencenosulfonamida

Se trató en nitrógeno a 20° una solución de N-ciclohexil-3-(hidroximetil)-N-({2-(trimetilsilil)etoxi}-metil)bencenosulfonamida (508 mg) en DMF (8 ml) con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 58 mg) y la mezcla se agitó 15 min. Se añadió una solución de etanosulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etilo (400 mg) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 72 h. Se añadieron una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 10 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución con EtOAc-PE(1:1) dio el compuesto del título (530 mg). LCMS RT = 4,47 min, ES +ve 793 (MH)⁺.

184
180

vi) N-Ciclohexil-3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]-N-([2(trimetilsilil)etoxi)metil]bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo lxii). LCMS RT = 3,58 min, ES+ve 749 (MH)⁺.

vii) Compuesto N-ciclohexil-3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-

10 fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]bencenosulfonamida con ácido (2E)but-2-enodioico (2:1)

Se calentó a 70° durante 1 h una solución de N-ciclohexil-3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

15 hidroxietil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]-N-([2(trimetilsilil)-etil]oxi)metil]bencenosulfonamida (350 mg) en ácido acético (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se enfrió a 20° y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 10 ml) y el residuo se
20 purificó por TLC preparativa. La dilución con diclorometano-EtOH-amoniaco (25:8:1) dio la base libre (200 mg). Esto se disolvió en EtOH (5 ml) y se trató con una solución de ácido fumárico (20 mg) en EtOH (5 ml). El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del
25 título (216 mg). LCMS RT = 2,70 min, ES +ve 579 (MH)⁺.

181/85

Ejemplo 23

Síntesis de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil}oxi)etoxi]metil]fenil}-3[(fenilsulfonil)amino]benzamida compuesto
5 con ácido (2E)-but-2-enodioico (2:1)

1) N- [3- ({2- ({6- [(5R)-5- (2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil}oxi)etoxi}
10 metil]fenil]-3-nitrobenzamida

Una solución de (5R)-3-{6-[2-{[(3-aminofenil)metil]oxi}-etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (2,20 g) en piridina (20 ml) en nitrógeno se trató con cloruro de 3-nitrobenzoilo (819 mg)
15 y la mezcla se agitó a 20° durante 2,5 h. Se añadió una solución de bicarbonato sódico sat. (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía
20 ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución con EtOAc-PE (2:1) dio el compuesto del título (2,11 g). LCMS RT = 3,71 min, ES +ve 648 (MH)⁺.

ii) 3-Amino-N- [3- ({2- ({6- [(5R)-5- (2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-
25

186
192oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)fenil]benzamida

Se hidrogenó sobre óxido de platino (100 mg) una solución de N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)fenil]

- 5 -3-nitrobenzamida (2,11 g) en EtOAc (30 ml) y EtOH (30 ml). Después de 1,25 h, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,955 g). LCMS RT = 3,49min, ES +ve 618 (MH)⁺.

- 10 iii) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)fenil]-3-[(fenilsulfonil)amino]-benzamida

Se trató 3-amino-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]

- 15 hexil}oxi)etoxi}metil)fenil]benzamida (200 mg) en piridina (5 ml) en nitrógeno con cloruro de bencenosulfonilo (0,045 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 2 h. Se añadió una solución de bicarbonato sódico sat. (30 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos
20 combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La dilución con EtOAc-diclorometano (1:1) dio el compuesto del título (155 mg). LCMS RT = 3,72 min, ES +ve 758 (MH)⁺.

187
183

iv) N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]benzamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo xii). LCMS RT = 2,96 min, ES +ve 732 (MH)⁺.

v) N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]-benzamida compuesto con

ácido (2E)-but-2-enodioico (2:1)

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22vii). LCMS RT = 2,71 min, ES +ve 692 (MH)⁺.

15

Ejemplo 24

Síntesis de acetato de 4-[(1R)-2-[(6-[2-[(3-[(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]bencil]oxi)-etoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol

20 (1:2)

i) (5R)-3-[6-(2-[(3-[(2,3-Dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-

fenil]metil)oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodio

25 xin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

134

Una solución de (5R)-3-{6-[2-[[3-aminofenil]metil]oxi]etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (200 mg) y 2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carboxaldehído (62 mg) (W094/10178) en 5 diclorometano (10 ml) se trató en nitrógeno con triacetoxi borohidruro de sodio (340 mg) y se agitó a 20° durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a 0°, se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se 10 secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó por SPE. La dilución con diclorometano, diclorometano-EtOH-amoniaco (400:8:1) después (225:8:1) dio el compuesto del título (172 mg). LCMS RT = 3,16 min, ES +ve 637 (MH)⁺.

15

ii) (1R)-2-{[6-(2-[[3-[(2,3-Dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]fenil]metoxi]etoxi]hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento 20 similar al descrito en el Ejemplo 21viii). LCMS RT = 2,46 min, ES +ve 611 (MH)⁺.

iii) Acetato de 4-[(1R)-2-({6-[2-({3-[(2,3-Dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]bencil}oxi)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol (1:2)

 25

189
185

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 22vii). LCMS RT = 2,25 min, ES +ve 571 (MH)⁺.

5 Ejemplo 25

Síntesis de acetato de N-ciclopropil-3'-{(2-{[6-{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]oxi} etoxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

- 10 i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-([3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metoxi)etoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3yodofenil)metoxi}etoxi]-

- 15 hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (1,3 g), bis(pinacolato)diboro (0,94 g), acetato de potasio (0,62 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano 1:1, 100 mg) en DMF (25 ml) en nitrógeno se calentó a 90 durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a 20°,
20 se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (200 ml), se secaron (MgsO₄) y se evaporaron a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con éter dietílico-PE (4:1) dio el compuesto del título (920 mg). LCMS RT =
25 3,93min, ES +ve 610 (MH)⁺.

186

ii) (2-bromofenil)sulfonil(ciclopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió ciclopropilamina (1,7 g) a una solución agitada
5 de cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (2,0 g) en THF (25
ml) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0° durante 20 min y
el disolvente después se evaporó a vacío. El residuo
después se trituró con agua fría (20 ml), la mezcla se
filtró y la torta de filtro se secó a vacío. La torta de
10 filtro después se disolvió en diclorometano (30 ml) y se
trató con trietilamina (1,53 ml) y 4-(dimetilamino)piridina
(90 mg) con agitación en nitrógeno. La mezcla se enfrió a
0° y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (2,4 g). La
mezcla después se agitó a 5° durante 1 h y después se lavó
15 con ácido clorhídrico 1 N (40 ml), agua (50 ml) y se secó
(Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se
recristalizó en ciclohexano (30 ml) para dar el compuesto
del título (2,00 g). LCMS RT 3,52 min, ES +ve 393 (MNH₄)⁺,
395 (MNH₄)⁺.

20

iii) Ciclopropil{[3'-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi}metil)-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

25 Se trató en nitrógeno una mezcla agitada de

1024

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-([3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil)-oxi)etoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona (420 mg), (2-bromofenil)-sulfonil(ciclo-propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (341 mg) y carbonato de potasio (520 mg) en dimetoxietano (110 ml) con [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano 1:1, 100 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a 20°, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a vacío, para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con éter dietílico-PE (4:1) dio el compuesto del título (262 mg). LCMS RT 4,15 min, ES -ve 822 (MHCO₂)⁻

iv) N-Ciclopropil-3'-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil]amino}hexil)oxi]etoxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

Una mezcla agitada de ciclopropil{3'-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)etoxi]metil)-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (260 mg) y trimetilsilanolato de potasio (420 mg) en THF (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20°, se vertió en una solución de tampón fosfato (pH 6,5,

1984

50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (50 ml), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con
 5 diclorometano-etanol-amoniaco (100:8:1) dio el compuesto del título (132 mg).

LCMS RT = 3,06 min, ES +ve 653 (MH)⁺.

v) Acetato de N-ciclopropil-3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-
 10 fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo lxiii). LCMS RT = 2,75 min, ES +ve 613 (MH)⁺.

15

Ejemplo 26

Síntesis de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea

20

i) N-{3-[(2-{[6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil]oxi}etoxi)metil]-fenil}-N'-(3-yodofenil)urea

Se añadió isocianato 3-yodofenilo (500 mg) a una solución
 25 de (5R)-3-{6-[2-{[(3-aminofenil)metil]oxi}etoxi]hexil}

193
189

-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-
ona (700 mg) en diclorometano (14 ml) y la mezcla se agitó
a 20° en nitrógeno durante 5 h. Se añadió isopropanol (14
ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se
5 evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó por
Biotage. La dilución con EtOAc-PE (2:1) dio el compuesto
del título (800 mg). LCMS RT 4,02 min, ES +ve 744 (MH)⁺.

ii) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-i
10 l)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi]metil)
fenil]-N'-(3-(feniletinil)fenil)urea

Se trató una solución de N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-
-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}-
oxi)etoxi]metil)fenil]-N'-(3-yodofenil)urea (393 mg) y
15 fenilacetileno (77 mg) en DMF (6 ml) con
diisopropiletilamina (5 ml) y se pasó nitrógeno a través de
la solución durante 5 min. Se añadieron yoduro de cobre (I)
(10 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (47 mg) y
la mezcla se agitó en nitrógeno a 20° durante 21,5 h. El
20 disolvente se evaporó a vacío y se añadió EtOAc (15 ml). La
solución sobrenadante se recogió y el disolvente se evaporó
a vacío para dar un residuo que se purificó por Biotage. La
dilución con diclorometano-etanol-amoniaco (325:8:1) dio el
compuesto del título (328 mg). LCMS RT = 3,93 min, ES +ve
25 718 (MH)⁺.

190

iii) N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
-il)-2-hidroxietil]amino)hexil]oxi]etoxi)
metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25iv). LCMS RT = 3,35 min, ES +ve 692 (MH)⁺.

iv) N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea

Una solución de N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil]amino)hexil]oxi]-etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)-fenil]urea (242 mg)
15 en MeOH (8 ml) se cargó bajo la acción de la gravedad en un cartucho SCX que había sido pre-acondicionado con MeOH. La dilución con MeOH después de amoniaco-MeOH (15:100) dio un residuo que se pasó a través de un cartucho SCX, como se describió anteriormente, dos veces más. El residuo
20 resultante se purificó por Biotage. La dilución con diclorometano-etanol-amoniaco (50:8:1) dio el compuesto del título (145 mg). LCMS RT = 3,34 min, ES +ve 652 (MH)⁺.

Ejemplo 27

25 Síntesis de N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-

191

-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(2-feniletetil)-fenil]urea compuesto con ácido (2E)-but-2-enodioico (3:2)

Una solución de N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletetil)-fenil]urea (70 mg) en EtOH (15 ml) se hidrogenó sobre 10% de paladio en carbón activado (70 mg). Después de 2 h, la mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó parcialmente a vacío. Se añadió ácido fumárico (6,2 mg) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo. El residuo se trató con MeOH (10 ml) caliente y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (48 mg). LCMS RT = 3,25 min, ES +ve 655 (MH)⁺.

15

Ejemplo 28

Síntesis de 3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]carbamato acetato de ciclopentilo

20

i) 3-[(2-{[6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]carbamato de ciclopentilo

Se trató en nitrógeno una solución agitada de (5R)-3-{6-[2-[(3-aminofenil)metil]oxi]etoxi]-hexil}-5-(2,2

25

196
192

-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (201 mg) y
diisopropiletilamina (0,54 ml) en diclorometano (10 ml) con
cloroformiato de ciclopentilo (0,348 ml) y la mezcla se
5 agitó a 20° durante 51 h. Se añadió una solución de
bicarbonato sódico sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con
diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados se
secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para
dar un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con
10 diclorometano-etanol-amoniaco (275:8:1) dio el compuesto
del título (100 mg). LCMS RT = 3,80 min, ES +ve 611 (MH)⁺.

ii) 3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-
-2hidroxietil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenilcarbamato de
15 ciclopentilo

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 25 iv). LCMS RT = 3,05
min, ES +ve 585 (MH)⁺.

20 iii) 3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil
]fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenilcarbamato
acetato de ciclopentilo

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo lxiii). LCMS RT = 2,71
25 min, ES +ve 545 (MH)⁺.

192
193Ejemplo 29

Síntesis de acetato de 5-{3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-
-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}et
5 oxi)metil]-1,1'-bifenil-3-il}pirimidina-2,4(1H,3H) diona

i) (5R)-3-{6-[2-{[(3'-{2,4-bis(1,1-Dimetiletil)oxi}pirimidin
-5-il)-1,1'-bifenil-3-il]metoxi}etoxi]hexil}-5-(2,2-
dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona
10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 25 iii). LCMS RT = 4,43
min, ES +ve 782 (MH)⁺.

ii) (1R)-2-{[6-(2-{[3'-{2,4-bis[(1,1-Dimetiletil)oxi]pirimid
15 in-5-il)-1,1'-bifenil-3-il]metoxi}etoxi)hexil]amino}-1-
(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21viii). LCMS RT = 3,73
min, ES +ve 756 (MH)⁺.

20

iii) Acetato de 5-{3'-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-
2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}eto
xi)metil]-1,1'-bifenil-3-il}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
25 similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii)). LCMS RT = 2,57

148
194

min, ES +ve 604 (MH)⁺.

Ejemplo 30

Síntesis de Acetato de 4-((1R)-1-hidroxi-2-((6-{2-((3-
5 yodobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-etil)-2-
(hidroximetil)fenol

i) 2-((3-yodofenil)metoxi)etanol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
10 similar al descrito en el Ejemplo 21 i). LCMS RT = 2,84min,
ES +ve 296 (MNH₄)⁺.

ii) 1-((2-((6-Bromohexil)oxi]etoxi)metil)-3-yodobenceno

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
15 similar al descrito en el Ejemplo 21 ii). LCMS RT = 4,12
min.

iii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-((6-{2-((3-yodofenil)metoxi]etoxi}hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21 iii). LCMS RT = 3,87
min, ES +ve 610 (MH)⁺.

iv) (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-((6-{2-((
25 3-yodobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]etanol

197
195

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21viii). LCMS RT = 3,07 min, ES +ve 584 (MH)⁺.

5 v) Acetato de 4-((1R)-1-hidroxi-2-((6-(2-((3-yodobencil)-oxi)etoxi)hexil)amino)etil)-2-(hidroximetil)fenol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,73 min, ES -ve 542 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 31

Síntesis de acetato de 3'-[(2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol

15

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-((3'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]oxi)etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla agitada en nitrógeno de

20 (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-[2-((3-yodofenil)metil]oxi)etoxi]hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona (300 mg), ácido 3hidroxifenilborónico (102 mg), fosfato de tripotasio (417 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (100 mg) en dimetoximetano (10 ml) se calentó bajo
25 reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a 20° y se diluyó

208
196

con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de disolvente a vacío dio un residuo que se purificó por Biotage. La dilución con
5 éter dietílico dio el compuesto del título (130 mg). LCMS RT = 3,74 min, ES +ve 593 (MNH₄)⁺.

ii) 3'-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino)hexil]oxi)etoxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21viii). LCMS RT = 2,99 min, ES +ve 550 (MH)⁺.

15 iii) Acetato de 3'-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)etoxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,69
20 min, ES +ve 510 (MH)⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar:

Ejemplo 32

25 Acetato de N-(3-etilfenil)-N'-[3-[(2-

197 201

{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3hidroximetil]-
fenil]etil}amino)hexil] oxi}etoxi)metil]fenil}urea

LCMS RT = 3,00 min, ES +ve 580 (MH)⁺.

5 Ejemplo 33

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
-N'-(3-metilfenil)urea

LCMS RT = 2,73 min, ES +ve 566 (MH)⁺.

10

Ejemplo 34

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
-N'-[3(trifluorometil)fenil]urea

15 LCMS RT = 2,91 min, ES +ve 620 (MH)⁺.

Ejemplo 35

Acetato de N-(3,5-diclorofenil)-N'-{2-[(2-{[6-
({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]-
20 etil}amino)hexil] oxi}etoxi)metil]fenil}urea

LCMS RT = 3,19 min, ES +ve 620, 622, 623 (MH)⁺.

Ejemplo 36

Acetato de N-(3-clorofenil)-N'-{3-[(2-
25 {[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]-

202
198

etil}amino)hexil] oxi}etoxi)metil]fenil}urea

LCMS RT = 3,01 min, ES +ve 586, 588 (MH)⁺.

Ejemplo 37

5 Acetato de N-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-
2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]-
oxi}etoxi)metil]fenil]-N'-(3-yodofenil)urea

LCMS RT = 3,12 min, ES +ve 677 (MH)⁺.

10 Ejemplo 38

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3-aminobencil)-
oxi}etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2(hidroximetil)fenol

LCMS RT = 4,32 min, ES +ve 433

15 Ejemplo 39

Acetato de N-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-
2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}piridin-3-carboxamida

LCMS RT =2,31 min, ES +ve 538 (MH)⁺.

20

Ejemplo 40

Acetato de N-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-
2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}tiofen-2-carboxamida

25 LCMS RT =2,69 min, ES +ve 543 (MH)⁺.

203
199Ejemplo 41

- Acetato de N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-Hidroxi-
2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-
5 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}benzamida
LCMS RT = 2,72 min, ES +ve 537 (MH)⁺.

Ejemplo 42

- Acetato de (benzoilamino)-N-{3-[(2-{[6-
10 ((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-
3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]feni
l}benzamida
LCMS RT = 2,70 min, ES +ve 656 (MH)⁺.

15 Ejemplo 43

- Acetato de N-{3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-
hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-
amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}amino)
carbonil]fenil}tiofen-2-carboxamida
20 LCMS RT =2,74 min, ES +ve 662 (MH)⁺.

Ejemplo 44

- Acetato de N-{3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-
2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-
25 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}amino)

204
203

carbonil}fenil}nicotinamida (1:2)

LCMS RT = 2,51 min, ES +ve 657 (MH)⁺.

Ejemplo 45

- 5 N-(3-{[(3-{[(2-{[6-{[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi
metil)fenil]etil}amino)-hexil}oxi}etoxi)metil]fenil}
amino)carbonil}amino}fenil)bencenosulfonamida

LCMS RT = 2,80 min, ES +ve 707 (MH)⁺.

10 Ejemplo 46

Acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-(1,1'-bifenil-2-ilmetoxi)-
etoxi}hexil}amino)-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol

LCMS RT = 2,77min, ES +ve 494 (MH)⁺.

15 Ejemplo 47

Acetato de 4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(4'-
metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi}etoxi}hexil)amino]etil]-2-(
hidroximetil)fenol

LCMS RT = 2,79 min, ES +ve 524 (MH)⁺.

20

Ejemplo 48

Acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(3-bromobencil)oxi}etoxi)-
hexil)amino]-1-hidroxietil]-2(hidroximetil)fenol

LCMS RT = 2,68 min, ES +ve 498 (MH)⁺.

25

205
201Ejemplo 49

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-[(1R)-1-
-hidroxi-2-[(6-{2-[(3-fenoxobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]et
il]fenol

5 LCMS RT = 2,85 min, ES +ve 510 (MH)⁺.

Ejemplo 50

4-[(1R)-1-Hidroxi-2-[(6-{2-[(4-hidroxibencil)oxi]etoxi}hexi
l)amino]etil]-

10 2-(hidroximetil)fenol

LCMS RT = 2,40 min, ES +ve 434 (MH)⁺.

Ejemplo 51

Acetato de 5-{3-[(2-{[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

15 (hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}
pirimidin-2,4-diol

LCMS RT = 2,19 min, ES +ve 528 (MH)⁺.

Ejemplo 52

20 Acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,5-Diclorobencil)oxi]etoxi}-
hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol

LCMS RT = 2,86 min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺.

Ejemplo 53

25 Acetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-dimetilbencil)oxi]etoxi}-

296
202

hexil) amino} -1-hidroxi etil} -2 (hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,76 min, ES +ve 446 (MH)⁺.

Ejemplo 54

- 5 4- ((1R)-2- { [6- (2- { [2-Fluoro-6- (trifluorometil) bencil] oxi) et
oxi) hexil] amino} - (hidroxi etil) -2- (hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,65 min, ES +ve 504 (MH)⁺.

Ejemplo 55

- 10 Acetato de 2- (hidroximetil) -4- ((1R)-1
-hidroxi-2- { [6- (2- { [3- (trifluorometoxi) bencil] -
oxi) etoxi) hexil] amino} etil) fenol

LCMS RT = 2,89 min, ES +ve 502 (MH)⁺.

- 15 Ejemplo 56

2- (Hidroximetil) -4- { (1R)-1-hidroxi-2- { [6- {2- { (2-metil-1,1'-
bifenil-3-il) metoxi] etoxi} -hexil) amino} etil) fenol

LCMS RT = 2,89 min, ES +ve 508 (MH)⁺.

- 20 Ejemplo 57

Acetato de 3- [(2,3-hidroimidazo-
[2,1-b] [1,3] tiazol-6-il metil) -amino] -N- {3- [(2- { [6- { (2R)-2-
hidroxi-2- [4-hidroxi-3- (hidroximetil) fenil] etil} amino) hexil
] oxi) etoxi) metil] fenil} benzamida (1:3)

- 25 LCMS RT = 2,43 min, ES +ve 690 (MH)⁺.

294
293Ejemplo 58

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

5 metil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}
amino)carbonil]amino}fenil)benzamida

LCMS RT = 2,80 min, ES +ve 671 (MH)⁺.

Ejemplo 59

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

10 metil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}

amino)carbonil]amino}fenil)tiofen-2-carboxamida

LCMS RT = 2,80 min, ES +ve 677 (MH)⁺.

Ejemplo 60

15 N-(1,1'-Bifenil-3-il)-N'-(3-{(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-h

idroxi-3(hidroximetil)fenil]etil)amino)

hexil]oxi}etoxi)metil]fenil)urea

LCMS RT = 3,20 min, ES +ve 628 (MH)⁺.

20 Ejemplo 61

Acetato de N-(3-aminofenil)-N'-(3-{(2-{[6-((2R)-

2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hex

il]oxi}etoxi)metil]fenil)urea

LCMS RT = 2,38 min, ES +ve 567 (MH)⁺.

25

208
204Ejemplo 62

3-[(2-[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]-N-

metilbencenosulfonamida compuesto con ácido (2E)-but-2-

5 enodioico (2:1)

LCMS RT = 2,25 min, ES +ve 511 (MH)⁺.

Ejemplo 63

N-{3-[(2-[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)

10 fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-

[(2E)-but-2-enodioico (2:1)]

LCMS RT = 2,72 min, ES +ve 698 (MH)⁺.

15 Ejemplo 64

Acetato de N-{3-[(2-[5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil]amino)pentil]oxi]etoxi)metil]fenil

}-N'-fenilurea

20 i) 1-[(2-[(5-Bromopentil)oxi]etoxi)metil]-3-nitrobenceno

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 ii). LCMS RT = 3,42 min

25 ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{2-

209
295

[(3-nitrobencil)oxi]etoxi}pentil)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iii). LCMS RT = 3,46 min

5

iii) (5R)-3-(5-{2-[(3-Aminobencil)oxi]etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,13

10 min

iv) N-(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 v). LCMS RT = 3,58 min

20 v) N-{3-({2-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)oxi]etoxi}metil)fenil)-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xii). LCMS RT = 2,79 min

25

210
206

vi) Acetato de N-{3-[(2-{[5-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)pentil]oxi}etoxi)metil]fenil}-NN'-fenilurea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,42 min, ES +ve 538 (MH)⁺.

Ejemplo 65

Acetato de N-{3-[(3-{[5-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)pentil]oxi}propoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea

i) 3-[(3-Nitrobencil)oxi]propan-1-ol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 i). TSP +ve 229 (MH)⁺.

ii) 1-[(3-[(5-Bromopentil)oxi]propoxi)metil]-3-nitrobenceno

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 ii). LCMS RT = 3,80 min

iii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{3-[(3-nitrobencil)oxi]propoxi}pentil)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iii) LCMS RT =

2022

3,57min

iv) (5R)-3-(5-{3-[(3-Aminobencil)oxi]propoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,21 min

v) N-{3-([3-([5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-pentil)oxi]propoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 v). LCMS RT = 3,62min

15

vi) N-{3-([3-([5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)oxi]propoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xii). LCMS RT = 2,94 min

vii) Acetato de N-{3-([3-([5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}pentil)oxi]propoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

25

208

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,50 min, ES +ve 552 (MH)⁺.

5 Ejemplo 66

Acetato de N-{3-[(2-{[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi}etoxi)metil]fenil]-N'-fenilurea

10 i) 1-[(2-{[7-Bromoheptil]oxi}etoxi)metil]-3-nitrobenceno

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 ii). LCMS RT = 3,83 min

15 ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(7-{2-[(3-nitrobencil)oxi]etoxi}heptil)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iii). LCMS RT = 3,67min

20

iii) (5R)-3-(7-{2-[(3-Aminobencil)oxi]etoxi}heptil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,40

25

min

- iv) N-(3-{[2-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-
5 3-il]heptil}oxi)etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 v). LCMS RT = 3,74 min

- v) N-[3-({2-[(7-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
10 1)-2-

hidroxietil]amino}heptil)oxi]etoxi]metil}fenil]-N'-fenilure
a

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1

- 15 LCMS RT = 2,91 min

vi) Acetato de N-(3-{[2-({7-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-
(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil}oxi]etoxi]metil}fenil
}-N'-fenilurea

- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,58 min, ES +ve 566 (MH)⁺.

Ejemplo 67

- 25 Acetato de N-(3-{[(3-[(2-([5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi

-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)pentil]oxi)etoxi)metil]
fenil}amino)carbonil}amino}fenil)nicotinamida

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

il]pentil]oxi)etoxi)metil}fenil)-N'-(3-nitrofenil)urea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21 v) usando isocianato
de 3-nitrofenilo y purificado usando Biotage eluyendo con
10 DCM-MeOH (50:1). LCMS RT = 3,67 min

ii) N-(3-Aminofenil)-N'-(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1
,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]-
oxi)etoxi)metil}fenil)urea

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,22
min

iii) N-[3-({[(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodio
20 xin-6-il)-2-oxo-1,3oxazolidin-3-il]pentil]oxi)etoxi]
metil}fenil)amino]carbonil}amino)fenil]nicotinamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21 vii). LCMS RT = 3,38
min

211

iv) N-{3-[[[3-[[2-[[5-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]amino}carbonil]amino]fenil}nicotinamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 vii). Se purificó usando TLC preparativa (sílice, 1mm de espesor, 20 x 20 cm) eluyendo con DCM:EtOH:amoníaco acuoso S.G. 0,880 (100:8:1) para dar el compuesto del título (83 mg). LCMS RT = 2,73 min

10

v) Acetato de N-(3-{[[[3-[[2-[[5-[[2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]amino}carbonil]amino}-fenil)nicotinamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 viii) LCMS RT = 2,45 min, ES +ve 658 (MH)⁺.

Ejemplo 68

20 Acetato de N-(3-{[[[3-[[3-[[5-[[2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino}carbonil]amino]fenil)nicotinamida

25 i) N-(3-{[3-[[5-[[5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil)-N'-(3-nitrofenil)urea

216
212

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 v). LCMS RT = 3,75 min

5 ii) N-(3-Aminofenil)-N-(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)propoxi]metil}fenil)urea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,31
10 min

iii) N-[3-({[3-({[3-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)propoxi]metil}fenil)amino]carbonil}amino)fenil]-nicotinamida

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21vii). LCMS RT = 3,46 min

iv) N-{3-[({[3-({[3-({5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietyl]amino}pentil}oxi)propoxi]metil}fenil]amino)carbonil)amino]fenil}-nicotinamida
20

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 viii) LCMS RT = 2,80 min

712
213

v) Acetato de N-{[S-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]oxi}propoxi)metil]fenil}amino) carbonil]amino}fenil)nicotinamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii) LCMS RT = 2,51 min, ES +ve 672 (MH)⁺.

Ejemplo 69

Acetato de N-(3-{[({3-[({7-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]oxi}propoxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)nicotinamida
 10 i) N-(3-{[3-({7-({(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]heptil}oxi}propoxi)metil]fenil)-N'-(3-nitrofenil)urea

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 v). LCMS RT = 3,84 min

ii) N-(3-Aminofenil)-N'-(3-{[3-({7-({(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}oxi)propoxi)metil]fenil)urea
 20

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,44 min

25 iii) N-[3-({[3-({3-({7-({(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodio

248
24

xin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}oxi)propoxi}
metil}fenil)amino]carbonil}amino)fenil]-nicotinamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21 vii). LCMS RT = 3,57
5 min

iv)N-{3-[[[3-([3-([7-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodio
xin-6-il)-2-hidroxietil]-amino}heptil)oxi]propoxi]metil)
fenil]amino]carbonil}amino]fenil]nicotinamida

10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 21 viii). LCMS RT = 2,83
min

v)Acetato de N-(3-[[[3-([3-([7-[(2R)-2-hidroxi-2-

15 [4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]oxi]prop
oxi) metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil]nicotinamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,58
min, ES +ve 686 (MH)⁺.

20

Ejemplo 70

Acetato de N-{3-[(2-[[5-[(2R)-2-hidroxi-2-

[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]oxi}etox
i)metil]fenil} metanosulfonamida

25

219
215

i) N-(3-([2-([5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]pentil]oxi)etoxi]metil]fenil]metanosulfonamida

Se trató una solución de (5R)-3-(5-{2-[(3-aminobencil)oxi]-etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (52 mg) en piridina (4 ml) con cloruro de metanosulfonilo (13 mg) a 20°C durante 3 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso sat. (20 ml) y se dividió con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó usando SPE, eluyendo con DCM, después EtOAc-PE (3:1). Las fracciones seleccionadas se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (39 mg).

LCMS RT = 3,29 min

15

ii) N-[3-([2-([5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino]-pentil]oxi)etoxi]metil]fenil]metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1xii). LCMS RT = 2,53 min

iii) Acetato de N-[3-([2-([5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil]fenil]etil]amino)pentil]oxi)etoxi]metil]fenil]metanosulfonamida

25

220
216

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,12 min, ES +ve 497 (MH)⁺.

5 Ejemplo 71

Acetato de N-{3-[(3-{[5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)pentil]oxi}propoxi)metil]fenil} metanosulfonamida

10 i) 1-[(3-[(5-Bromopentil)oxi]propoxi)metil]-3-nitrobenceno

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24 ii). LCMS RT = 3,80 min

15 ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{3-[(3-nitrobencil)oxi]propoxi}-pentil)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iii). LCMS RT = 3,57 min

20

iii) (5R)-3-(5-(2-[(3-Aminobencil)oxi]etoxi)pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 21 iv). LCMS RT = 3,21

25 min

271
219

iv) N-(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-1
1)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)propoxi]
metil}fenil)metanosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70 i), purificado usando Biotage y eluyendo con EtOAc-PE (3:1).

LCMS RT = 3,26 min

- 10 v) N-[3-({3-[(5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-1
1)-2-hidroxietil]amino)-pentil]oxi)propoxi]metil}fenil]
metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xii).

- 15 LCMS RT = 2,57min

vi) Acetato de N-{3-[3-{[5-[(2R)-2-hidroxi-2-
[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)pentil]oxi]prop
oxi]metil}fenil)metanosulfonamida

- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,20min

Ejemplo 72

- 25 Acetato de N-[3-[2-{[7-[(2R)-2-hidroxi-2-

22
218

[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil}oxi}etoxi
i)metil]fenil}metanosulfonamida

5 i) N-(3-{[2-((7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il
)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}oxi)etoxi)metil}fenil)
metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 70 i). LCMS RT = 3,48
min

10

ii) N-[3-((2-((7-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)
-2-hidroxietil]amino)-heptil}oxi)etoxi)metil)
fenil]metanosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 1 xii). LCMS RT = 2,69
min

20 iii) Acetato de N-{3-[(2-((7-[(2R)-2-hidroxi-2-
[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil}oxi}etoxi
i)metil]fenil}metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,28
min, ES +ve 525 (MH)⁺.

Ejemplo 73

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi)etoxi}metil]fenil} bencenosulfonamida

5

i) N-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil}oxi)etoxi]metil}fenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70 i) usando cloruro de bencenosulfonilo y se purificó usando SPE y eluyendo con DCM:MeOH (300:1), después a 100:1, LCMS RT = 3,51 min

ii) Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi)etoxi}metil]fenil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xii). El producto se purificó usando un cartucho SCX-2 y eluyendo con EtOH, después EtOH-amoniaco 2 M en MeOH (9:1). El residuo resultante después de la evaporación de disolvente se purificó adicionalmente usando SPE, eluyendo con DCM, después variando las relaciones de DCM-EtOH-amoniaco acuoso S.G. 0,880, Las fracciones seleccionadas se evaporaron a vacío para dar la base libre. Esto se disolvió en AcOH (4

224
220

ml), después se destiló azeotrópicamente con MeOH (3 x 8 ml) para dar el compuesto del título (214 mg). LCMS RT = 2,50 min, ES +ve 573 (MH)⁺.

5 Ejemplo 74

4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(Dimetilamino)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol

i) (5R)-3-[6-(2-{[3-(Dimetilamino)bencil]oxi}etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató en nitrógeno una solución de alcohol 3-dimetilaminobencilico (641 mg) en DMF (3 ml) con hidruro de sodio (220 mg, 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 15 min. Se añadió una solución de metanosulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etil (2,00 g) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 21 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (15ml, pH 6,5), la mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Las 20 capas orgánicas reunidas se lavaron con aguase, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por Biotage (40 g). La dilución con EtOAc-PE (1:2) dio el compuesto del título (2,125 g). LCMS RT = 3,47 min.

25 ii) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(Dimetilamino)bencil]oxi}etoxi)hexil]a

225
221

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

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xii). LCMS RT = 2,38 min.

5

iii) 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(dimetilamino)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)2-(hidroximetil)fenol

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,17

10 min, ES +ve 461 (MH)⁺.

Ejemplo 75

Acetato de 3-[(2-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]-hexil]oxi}etoxi)metil]-

15 N,N,N-trimetilbencenamino compuesto con ácido acético (1:1)

i) 6-(2-{[3-(Dimetilamino)bencil]oxi}etoxi)hexil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]carbamato de bencilo

20 Se trató en nitrógeno una solución de (1R)-2-{[6-(2-{[3-(dimetilamino)bencil]-oxi}etoxi)hexil]amino} -1-(2,2dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (200 mg) en diclorometano (10 ml) con diisopropiletilamina (0,09 ml), seguido de
25 cloroformiato de bencilo (0,099 ml) y la mezcla se agitó a

-226
222

20° durante 4 h. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por SPE (sílice, 10 g). La dilución con diclorometano - etanol - amoníaco 0,880 (250:8:1) dio el compuesto del título (220 mg). LCMS RT = 3,87 min.

ii) Yoduro de 3-{12-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-13-oxo-15-fenil-2,5,14-trioxa-12-azapentadec-1-il}-N,N,N-trimetilbencenamino

Se trató una solución de 6-(2-{[3-(dimetilamino)-bencil]oxi}etoxi)hexil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]carbamato de bencilo (571 mg) en DMF (9 ml) con yodometano (0,09 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por SPE (sílice, 10 g). La dilución con metanol - 0,880 amoníaco (19:1) dio el compuesto del título (346 mg). LCMS RT = 2,79 min.

iii) Yoduro de 3-{2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]etoxi)-metil}-N,N,N-trimetilbencenamino

Se hidrogenó en paladio sobre carbono al 10% (194 mg)

277
223

durante 5 h una solución de yoduro de 3-{12-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]-13-oxo-15-fenil-2,5,14-trioxa-12-azapentadec-1-il}-N,N,N-trimetilbencenamino (195 mg) en 5 etanol (15 ml). La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida de masas para dar el compuesto del título (7 mg). LCMS RT = 2,13 min.

10 iv) Acetato de 3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil]-N,N,N-trimetilbencenamino compuesto con ácido acético (1:1)
El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 1,87 15 min, ES +ve 475 M⁺.

Ejemplo 76

Acetato de N-{4-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea 20

i) (5R)-3-(6-{2-[(4-Bromobencil)oxi]etoxi)hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-hidroxi-etil)- 25

224

oxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (2,00 g) en DMF (25 ml) en
nitrógeno y se trató con hidruro de sodio (244 mg, 60% en
aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 15 min. Se
añadió bromuro de 4-bromobencilo (1,40 g) y la mezcla se
5 agitó a 20° durante 18 h. Se añadieron una solución de
tampón fosfato (50 ml, pH 6,5) y agua (50 ml), y la mezcla
se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó
(Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar un
residuo. El residuo se purificó por cromatografía
10 ultrarrápida sobre gel de sílice (diámetro de columna 40
mm). La dilución con EtOAc - PE (1:1) dio el compuesto del
título (2,125 g). LCMS RT = 3,77 min.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-({4
15 [(difenilmetilen)amino]-bencil}oxi)etoxi]hexil}-
1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató en nitrógeno una mezcla de acetato de paladio (II)
(40 mg), racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
(166 mg) y carbonato de cesio (811 mg) con tolueno (15 ml)
20 y benzofenona imina (0,36 ml) seguido de una solución de
(5R)-3-(6-{2[(4-bromobencil)oxi]etoxi}hexil)-
5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-
ona (1,00 g) en tolueno (10 ml). La mezcla agitada se
calentó a 100° durante 18 h. La mezcla se enfrió a 20°, se
25 añadió diclorometano (25 ml) y la mezcla se filtró. El

224
225

filtrado se evaporó a vacío y el residuo purificado por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diámetro de columna 30mm). La dilución con EtOAc - PE (3:2) dio el compuesto del título (890 mg). LCMS RT = 4,07 min.

5

iii) (5R)-3-(6-{2-[(4-Aminobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se trató una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-({4[(difenilmetilen)amino]bencil}oxi)-etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (860 mg) en MeOH (13 ml) con acetato de sodio (255 mg) seguido de hidrocloruro de hidroxilamina (162 mg) y la mezcla se agitó a 20° durante 0,5 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (30 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos
10 combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por SPE (sílice, 10 g). La dilución con EtOAc - ciclohexano (1:1) y después (4:1) dio el compuesto del título (321 mg). LCMS RT = 3,18 min.

20 iv) N-(4-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

Se trató en nitrógeno una solución de (5R)-3-(6-{2-[(4-aminobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona
25

230
226

(150 mg) en diclorometano (5 ml) con isocianato de fenilo (0,07 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 5h. Se añadió alcohol isopropílico (5 ml) y la solución se agitó durante 18 h más. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por SPE (sílice, 10 g). La dilución con EtOAc - ciclohexano (3:7) y después EtOAc dio el compuesto del título (159 mg). LCMS RT = 3,68 min.

v) N-[4-((2-((6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-ilo)-2-hidroxietil)amino)-hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xii). LCMS RT = 3,68 min.

15

vi) Acetato de N-[4-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,54 min, ES +ve 552 (MH)⁺.

20

Ejemplo 77

4-((R)-2-(6-[2-(2,6-Diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino)-1-hidroxietil)-2hidroximetil-fenol

25

231
227i) 2-(2,6-Diclorobenciloxi)etanol

Se añadió a porciones metóxido de sodio (104,4 g, 1,93 mol) en etilenglicol (3,74 l) bajo atmósfera de N₂, manteniendo la temperatura inferior a 35°C. Después de 1-2 h, se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (400 g, 1,67 mol) y la mezcla se calentó a 55-60°C durante 1 h. Al enfriar a 20°C se añadió agua (2,14 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2,14 l). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etil (2,14 l, 1,28 l). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2,14 l) después se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite incoloro (371,8 g) - LC RT = 4min. Esto puede someterse a cromatografía sobre sílice (Biotage) eluyendo con acetato de etilo al 10% en petróleo al 60/80 para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,83 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,18 (t, 1 H, J = 6,3 Hz)

ii) 2-[2-(6-Bromo-hexiloxi)-etoximetil]-1,3-dicloro-benceno

Se calentó a 55-60°C durante 8-20 h NaOH acuoso al 50% (1,89 l), 2-(2,6-diclorobenciloxi)etanol (473,2 g), 1,6-dibromohexano (2,44kg, 5equ.) y bromuro de

237
228

tetrabutylamonio (34,1 g, 5 % en mol) en tolueno (1,89 l). Se añadieron en agua fría (558 ml) y tolueno (558 ml). La fase acuosa se separó y se diluyó con agua (1 l), después se extrajo de nuevo con tolueno (1,1 l). Los extractos de
5 tolueno reunidos se lavaron dos veces con agua (2,2 l), después se evaporaron hasta sequedad en un evaporador rotario. Se eliminó el exceso de 1,6-dibromohexano usando un evaporador de película de secado, y el producto bruto resultante se sometió a cromatografía sobre sílice (5 kg Biotage), eluyendo con acetato de 5% etilo en petróleo
10 60/80, para dar el compuesto del título (503,2 g) - LC RT = 7,0 min.

iii) (R)-3-{6-[2-(2,6-Diclorobenciloxi)-etoxi]-hexil}-5-(2,2
15 -dimetil-4H-benzo-[1,3]-dioxin-6-il)-oxazolidin-2-ona

Se añadió terc-butoxido de potasio (4,38 g, 39 mmol) a una solución de (5R)-5-(2,2dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (9,3 g, 39 mmol) en DMF anhidro (100 ml) bajo atmósfera de N₂ y la reacción se agitó
20 durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-[2-(6-bromo-hexiloxi)-etoximetil]-1,3-dicloro-benceno (15 g, 39 mmol) en DMF anhidro (25 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (350 ml) y
25 se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica

233
229

se separó, después se lavó sucesivamente con agua/salmuera saturada (250 ml/25 ml), agua/salmuera (25 ml/10 ml) y finalmente salmuera (150 ml), antes de secado sobre sulfato de sodio. La solución se concentró hasta sequedad bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (21,6 g) - LC RT 6,8 min.

iv) (R)-2-{6-[2-(2,6-Diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-(2,2-dimetil-4H-benzo-[1,3]-dioxin-6-il)-etanol

10 El compuesto del título se preparó por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4 (ii).

(v) 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-Diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2hidroximetil-fenol

15 Se añadió HCl 1 N (295 ml) a una solución de (R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]-dioxin-6-il)-etanol (52 g, 0,099 mol) en etanol (312 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h.

20 Se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturado (500 ml) seguido de diclorometano (500 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (500 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con una mezcla de agua/salmuera (500 ml, 100 ml), después se evaporó. El

25 residuo (50 g) se sometió a cromatografía sobre sílice (800

239
230

g, Biotage) eluyendo con una mezcla de diclorometano/etanol/amoniaco (50/8/1), para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (35,2 g) - LC RT = 4,1 min.

5

^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 6,84 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 4,90 (s, 2H), 4,78 (dd, 1 H, $J = 8,7, 4,5$ Hz), 4,74 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 10 2,87 (dd, 1 H, $J = 12,1, 8,7$ Hz), 2,79 (dd, 1 H, $J = 12,1, 4,5$ Hz), 2,69 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,44 (m, 4H)

Ejemplo 78

Sales de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol

15

i) Sal de acetato de trifenilo

Se añadió ácido trifenilacético (1,81 g, 1 equ.) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (3,28 g) en 20 etanol (20 ml) y la mezcla se calentó a 80°C para obtener una solución. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el producto resultante se filtró, se lavó con un poco de etanol, después se a vacío a 50°C para 25 proporcionar el compuesto del título en forma de sólido

cristalino blanco (4,3 g). punto de fusión (DSC) 131,9-134,2°C. El modelo de XRPD de este producto se muestra en la Figura 1.

5 ii) Sal de α -fenilcinnamato

Se añadió ácido α -fenilcinnámico (0,249 g) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino)-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (0,54 g) en isopropanol (5 ml). La solución se sembró con producto y se
10 dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 h. El producto se filtró, se lavó con un poco de isopropanol, después se secó a vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (0,56 g). punto de fusión. (DSC) 116,1-117,9°C.
15 El modelo XRD de este producto se muestra en la Figura 2.

iii) Sal de 1-naftoato

Se añadió ácido naftoico (0,16 g, 0,97mmol) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6diclorobenciloxi)etoxi]hexil-
20 amino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (0,46 g) en MLBK (5 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80°C. La solución resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 20 h. El producto se filtró, se lavó con MLBK, después se secó a
25 vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título en

756
232

forma de un sólido (0,49 g). punto de fusión. (DSC) 91,4-95,2°C. El modelo XRD de este producto se muestra en la Figura 3.

5 iv) Sal de (R)-mandelato

Se añadió ácido (R)-mandélico (0,15 g) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (0,48 g) en MLBK (5 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80°C. La solución
10 resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 20 h. El producto se filtró, se lavó con MLBK, después se secó a vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,44 g).

15 El modelo XRD de este producto se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 79

Acetato de 4-((1R)-2-[(5-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}pentil)amino]-1-hidroxietil)-2(hidroximetil)fenol

20

1) 2-[(2-[(5-Bromopentil)oxi]etoxi)metil]-1,3-diclorobenceno

Preparado a partir de 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etanol usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 77 ii). LCMS
RT = 3,91 min

25

233

ii) (5R)-3-(5-{2-[(2,6-Diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Preparado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 21

iii) LCMS RT = 3,75 min

5

iii) (1R)-2-[(5-{2-[(2,6-Diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Preparado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1

xii) LCMS RT = 2,71 min

10

iv) Acetato de 4-{(1R)-2-[(5-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol

Preparado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1

xiii) LCMS RT = 2,38 min ES+ve 472, 474 y 476 (MH)⁺.

15

Ejemplo 80

Acetato de 4-{(1R)-2-{[6-{2-{[3-(ciclopentilosulfonil)bencil]oxi]etoxi}hexil]amino}-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol

20

i) Terc-butil{[3-(ciclopentiltio)bencil]oxi}dimetilsilano

Se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno terc-butil[(3-yodobencil)oxi]dimetilsilano (W09513095) (1,44 g) en 1-metil-2-pirrolidona seca (15 ml) y trietilamina (4 ml). Se añadieron 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (110 mg)

25

y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (258 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió mercaptano de ciclopentilo (0,42 g) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se
5 enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Mgs0₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó en 50 g de SPE, eluyendo con un gradiente a pasos de 10 a 100% de diclorometano-
10 ciclohexano para dar el compuesto del título (1,09 g) LCMS RT = 4,67min

ii) [3-(Ciclopentilotio)fenil] metanol

Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutylamonio en
15 THF (1 M, 6 ml) a una solución de terc-butyl{[3-(ciclopentilotio)bencil]oxi}dimetilsilano (1, 09 g) en THF seco (10 ml). La solución se agitó durante 18 h en nitrógeno y el disolvente se evaporó a vacío.

El residuo se dividió entre diclorometano y agua. La fase
20 orgánica se separó y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con un gradiente a pasos de 10% a 100% de diclorometano - ciclohexano para dar el compuesto del título (0,65 g). LCMS
25 RT = 3,3 min

iii) (5R)-3-[6-(2-{[3-(Ciclopentiltio)bencil]oxi}etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Se trató en nitrógeno una solución de [3-(ciclopentiltio)fenil] metanol (270 mg) en DMF seco (10 ml) con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 57 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió después metanosulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil
10 -4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etilo (0,4 g) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y se
15 secaron (MgsO₄), se filtraron, y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con acetato de etilo - ciclohexano de 10% a 20% para dar el compuesto del título (0,23 g). LCMS RT = 4,08 min.

20

iv) (5R)-3-[6-(2-{[3-(Ciclopentilosulfinil)bencil]oxi}etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió peryodato de sodio (333 mg) a una solución de
25 (5R)-3-[6-(2-{[3(ciclopentiltio)bencil]oxi}etoxi)-

240
236

hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (230 mg) en etanol (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 h y el etanol se evaporó a vacío. La fase acuosa se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos de acetato de etilo se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con un gradiente por etapas de acetato de etilo - ciclohexano de 10% a 100%, para dar el compuesto del título (201 mg). LCMS RT = 3,54 min.

v) (5R)-3-[6-(2-{[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil]oxi}etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-

15 1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (60 mg; 57% de pureza) a una solución de (1R)-2-([6-(2-{[3(5R)-3-[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi}etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (106 mg) en DCM seco (5 ml), agitando en nitrógeno a 0°C. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de sulfito de sodio acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con sulfito de sodio acuoso, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo

241
237

se purificó un cartucho de SPE de sílice de 5 g, eluyendo con un gradiente a pasos de acetato de etilo - ciclohexano 20% a 100% para dar el compuesto del título (96 mg). LCMS RT = 3,68 min.

5

vi) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de (5R)-3-[6-(2-{[3(ciclopentilosulfonil)bencil]oxi}

10 etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-

1,3-oxazolidin-2-ona por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4 ii. El residuo se purificó en un cartucho de SPE, eluyendo con metanol - diclorometano - amoniaco (10:90:1), para dar el compuesto del título. LCMS

15 RT = 2,80 min.

vii) Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilo-sulfonil)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol

20 El compuesto del título se preparó a partir de (1R)-2-{[6-(2-{[3(ciclopentilosulfonil)bencil]oxi}

etoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-

6-il)etanol, por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4 iii.

25 LCMS RT = 2,41 min. ES+ve 548 (MH)⁺.

247
238Ejemplo 81

Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilo-
sulfinil)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1

5 -hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol

i) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(Ciclopentilosulfinil)bencil]oxi}etoxi)
hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de

10 (5R)-3-[6-(2-{[3-

(ciclopentilosulfinil)bencil]oxi}etoxi)hexil]-5-(2,2-dimeti
l-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (ejemplo 80

iv) por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo

4 ii) LCMS RT = 2,69 min.

15

ii) Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilo-
sulfinil)bencil]oxi}etoxi)hexil]-amino}-1-

hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol

El compuesto del título se preparó a partir de

20 (1R)-2-{[6-(2-{[3(ciclopentilosulfinil)bencil]oxi}etoxi)-

hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)etanol

por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4

iii).

LCMS RT = 2,43 min ES+ve 534 (MH)⁺.

25

243
239Ejemplo 82

Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)-
bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-hidroxietyl)-2-
(hidroximetil)fenol

5

i) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(Ciclopentiltio)bencil]oxi}etoxi)hexil]
amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

El compuesto del título se preparó a partir de
(5R)-3-[6-(2-{[3(ciclopentiltio)bencil]oxi}etoxi)-

10 hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-
oxazolidin-2-ona por un procedimiento similar al descrito
en el Ejemplo 4 ii). LCMS RT = 3,18 min

ii) Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)-
15 bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-hidroxietyl)-
2-(hidroximetil)fenol

El compuesto del título se preparó a partir de
(1R)-2-{[6-(2-{[3-

(ciclopentiltio)bencil]oxi}etoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil
20 1-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol por un procedimiento
similar al descrito en el Ejemplo 4 iii). LCMS RT = 2,82
min ES+ve 518 (MH)⁺

240

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las potencias de los compuestos anteriormente mencionados se determinaron usando melanóforos de rana transfectados con el adrenoreceptor 2 beta humano. Las células se incubaron con melatonina para inducir la agregación de pigmento. Se indujo la dispersión de pigmento mediante compuestos que actúan en el adrenoreceptor 2 beta humano. La actividad de agonista 2 beta de los compuestos de ensayo se aseguró por su capacidad para inducir un cambio en la transmitancia de la luz a través de una monocapa de melanóforo monocapa (una consecuencia de la dispersión de pigmento). En el adrenoreceptor 2 beta humano, los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 82 tuvieron valores de IC_{50} inferiores a $1 \mu M$.

La potencia en los adrenoreceptores beta1 y beta3 humanos se determinó por estudios funcionales usando células ováricas de hamster chino transfectadas con ya sea el adrenoreceptor beta1 humano o el adrenoreceptor beta3 humano. La actividad agonista se evaluó mediante la medición de los cambios en el AMP cíclico intracelular. Para los compuestos particularmente preferidos, la selectividad para los adrenoreceptores beta2 por sobre los adrenoreceptores beta1 fue típicamente de 10 veces o más.

248
241

La selectividad para los adrenoreceptores beta2 por sobre los adrenoreceptores beta3 fue típicamente de 5 veces o más.

- 5 El inicio de la acción y duración de la acción *in vitro* fue evaluada sobre preparaciones en vía aérea superfusiónadas aisladas (humanos o chanchitos de la india). Los tejidos se contrajeron ya sea eléctrica o espasmogénicamente. El agonista se perfusionó sobre el tejido hasta que se alcanzó
- 10 la relajación máxima, y se determinó el inicio de la acción. La perfusión del agonista se interrumpió luego y la duración se determinó por el tiempo que le tomó a la respuesta contractil reestablecerse. Para los compuestos particularmente preferidos el inicio fue típicamente
- 15 inferior a los 30 minutos. La duración fue típicamente > 3 horas.

- Los compuestos particularmente preferidos son inhibidores de broncoespasmos inducidos por histaminas potentes y de
- 20 acción prolongada en los chanchitos de la India conscientes. También demostraron un índice terapéutico mejorado en chanchitos de la India conscientes (efectos broncoprotectores vs efectos de disminución de la presión sanguínea) relativos a establecer los broncodilatadores
- 25 agonistas beta2 de acción prolongada.

246
242

Los compuestos particularmente preferidos muestran una biodisponibilidad oral baja en ratas y perros. En los cultivos de hepatocitos de seres humanos se metabolizan en
5 productos que son significativamente menos potentes en el adrenoreceptor beta2 que en el compuesto original.

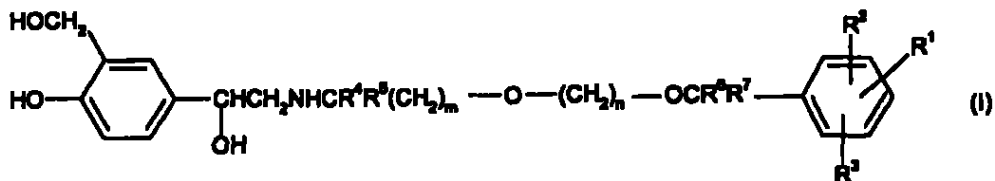
La solicitud de la cual esta descripción y reivindicaciones forma parte puede usarse como base para la prioridad con
10 respecto de cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en este documento. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición,
15 procedimiento, o uso y puede incluirse, por medio de ejemplos y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

243

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

m es un número entero de 2 a 8;

n es un número entero de 2 a 5;

10 con la condición de que m + n es de 4 a 10;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₆, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², XNR⁸SO₂R⁹R¹⁰, -XNR⁹R¹⁰, XN⁺R⁸R⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, -XCO₂R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XSR⁹, XSOR⁹, y -XSO₂R⁹;

o R¹ se selecciona de -X-arilo, -X-hetarilo, y -X-(ariloxi), cada uno opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -SO₂NH₂, -

244

SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquilo C₃₋₇), -CO₂H, -
CO₂(alquilo C₁₋₆), SO₂NH(cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆), -NH₂, -
NH(alquilo C₁₋₆), o hetarilo opcionalmente sustituido por 1
ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxí,
5 alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

X es -(CH₂)_p- o alquenileno C₂₋₆;

p es un número entero de 0 a 6,

10

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo,
hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)- y R⁸ y R⁹ se
sustituyen cada uno opcionalmente por 1 ó 2 grupos
15 seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -
SO₂(arilo), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆),
aril(alquilo C₁₋₆)-, aril(alquenilo C₂₋₆)-,
aril(alquinilo C₂₋₆)-, hetaril(alquilo C₁₋₆)-, -NHSO₂arilo, -
20 NH(hetaril-alquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆),
-NHC(O)arilo, o -NHC(O)hetarilo,

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo
C₃₋₇;

25

249
245

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, hetarilo, hetaril(alquilo C_{1-7})- y aril(alquilo C_{1-6})-, o R^{11} y R^{12} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
5 anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros; y R^{11} y R^{12} están cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

10 donde R^1 es $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^8 y R^9 pueden, junto con la porción $-NC(O)N-$ del grupo R^1 al que están unidos, formar un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros ;

donde R^1 es $-XNR^8C(O)OR^9$, R^8 y R^9 pueden, junto con la porción
15 $-NC(O)O-$ del grupo R^1 al que están unidos, formar un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

donde R^1 es $-XC(O)NR^9R^{10}$ o $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un
20 anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros;

R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

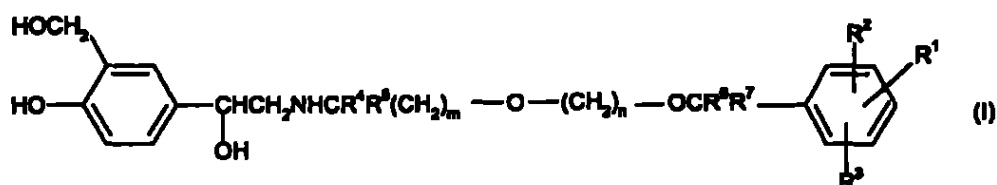
246

R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

5 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 sea mayor que 4; y,

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^6 y R^7 no sea mayor que 4.

2. Un compuesto de fórmula (I):



15

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que:

m es un número entero de 2 a 8;

20 n es un número entero de 2 a 5;

con la condición de que $m + n$ es de 4 a 10;

281
247

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, haloalquilo C₁₋₆, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹²;

- 5 -XNR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, o R¹ se selecciona de -X-arilo, -X-hetarilo, o -X-(ariloxi), cada uno opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, NHC(O)(alquilo C₁₋₆), SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -SO₂NH₂,
10 SO₂NH(alquilo C₁₋₆), SO₂NH(cicloalquilo C₃₋₇), -CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), SO₂NH(cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), o hetarilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

15

X es -(CH₂)_p- o alquenileno C₂₋₆;

p es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4;

- 20 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo, hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)- y R⁸ y R⁹ se sustituyen cada uno independientemente y opcionalmente por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halo,
25 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -

252
248

SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -CO₂H, y -CO₂(alquilo C₁₋₆), -
NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), aril(alquilo C₁₋₆)-, aril(alquenilo
C₂₋₆)-, aril(alquinilo C₂₋₆)-, hetaril(alquilo C₁₋₆)-, -
NHSO₂arilo, -NH(hetarilalquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -
5 NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)arilo, o -NHC(O)hetarilo;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo
C₃₋₇;

10 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo,
hetaril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)-, o R¹¹ y R¹²,
junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un
anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros; y
15 R¹¹ y R¹² se sustituyen cada uno opcionalmente por uno o dos
grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo
C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

donde R¹ es -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ y R⁹ pueden, junto con la
20 porción -NC(O)N- del grupo R¹ al que están unidos, formar
un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

donde R¹ es -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ y R⁹ pueden, junto con la
porción -NC(O)O- del grupo R¹ al que están unidos, formar
25 un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

238
249

donde R^1 es $-XC(O)NR^9R^{10}$ o $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros;

5

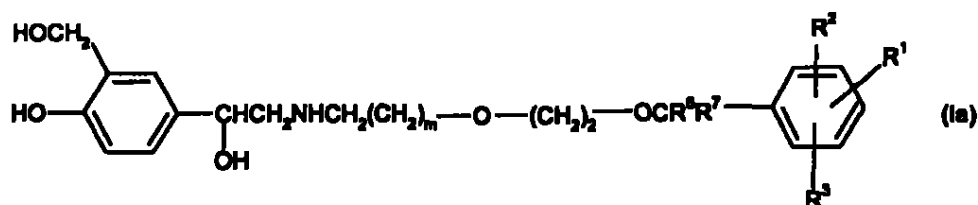
R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril(alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

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

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y
alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de
20 átomos de carbono en R^4 y R^5 no es mayor de 4,

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la
25 reivindicación 2 de fórmula (Ia):

254
250

o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 se definen como para la reivindicación 1 y m es 4 ó 5,

5

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que se selecciona de:

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

10 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

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

15 amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino}fenil)piridin-3-carboxamida;

4-{(1R)-1-Hidroxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibencil)oxi]etoxi}hexil)amino]etil}-2-

20 (hidroximetil)fenol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-

355
251

Dimetilbencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

N-{3-[(2-{[5-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}

5 amino)pentil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;

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

10 5. Un compuesto de fórmula (I) que es:

4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol;

15 o una sal o solvato del mismo.

6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal, solvato o derivado
20 fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

25 7. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula

252

(I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el otro ingrediente terapéutico es un inhibidor de PDE4, un corticosteroide o un agente anti-colinérgico.

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el ingrediente terapéutico adicional es S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico.

10. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, útil en la obtención de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica para el que se indica un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo.

11. Un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de

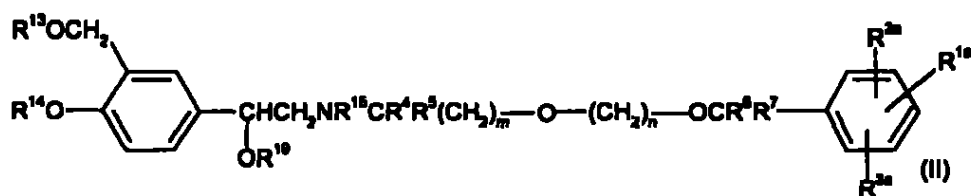
37
253

una afección clínica en un mamífero, para el que se indica un agonista de β_2 -adrenoreceptor selectivo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional de los mismos farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional de los mismos farmacéuticamente aceptable para el uso en terapia médica.

13. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que comprende:

desprotección de un intermedio protegido de fórmula (II):

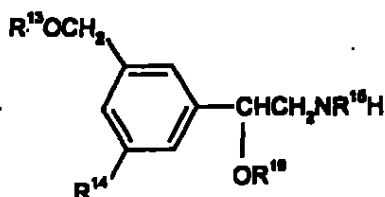


o una sal o solvato del mismo, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{1a} , R^{2a} , y R^{3a} son cada uno independientemente lo

258
254

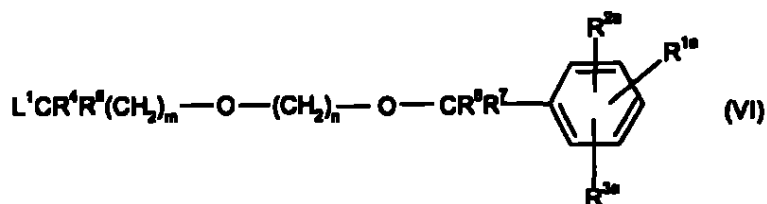
mismo que R^1 , R^2 , y R^3 respectivamente como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 , o R^3 , y R^{13} , R^{14} , y R^{15} son cada uno independientemente tanto hidrógeno o un grupo protector con la condición de que al menos uno de R^{13} , R^{14} , y R^{15} es un grupo protector, y R^{19} es hidrógeno o un grupo protector.

(B) alquilación de una amina de fórmula (XIX):



(XIX)

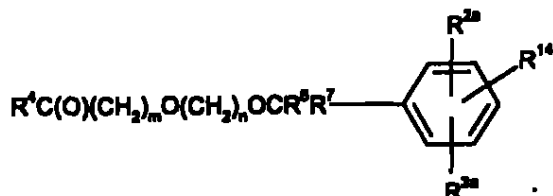
10 en el que R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son como se define con anterioridad en este documento, con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

15 en el que L^1 representa grupo saliente tal como halo, seguido de eliminación de cualesquiera grupos protectores presentes por procedimientos convencionales.

(C) por reacción de una amina de fórmula (XIX) como se define con anterioridad en este documento, con un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

5

en el que R^4 , R^5 , R^7 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , m y n son como se define con anterioridad; bajo condiciones apropiadas para provocar aminación reductora,

seguido de, cuando sea necesario o deseado, una o más de las siguientes etapas en cualquier orden:

(i) eliminación opcional de cualesquiera grupos protectores;

(ii) separación opcional de un enantiómero o diastereoisómero de una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros;

(iii) conversión opcional del producto a una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo correspondiente.

(iv) conversión opcional de un grupo R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} a un grupo R^1 , R^2 y/o R^3 respectivamente.

20

p: GLAXO GROUP LIMITED

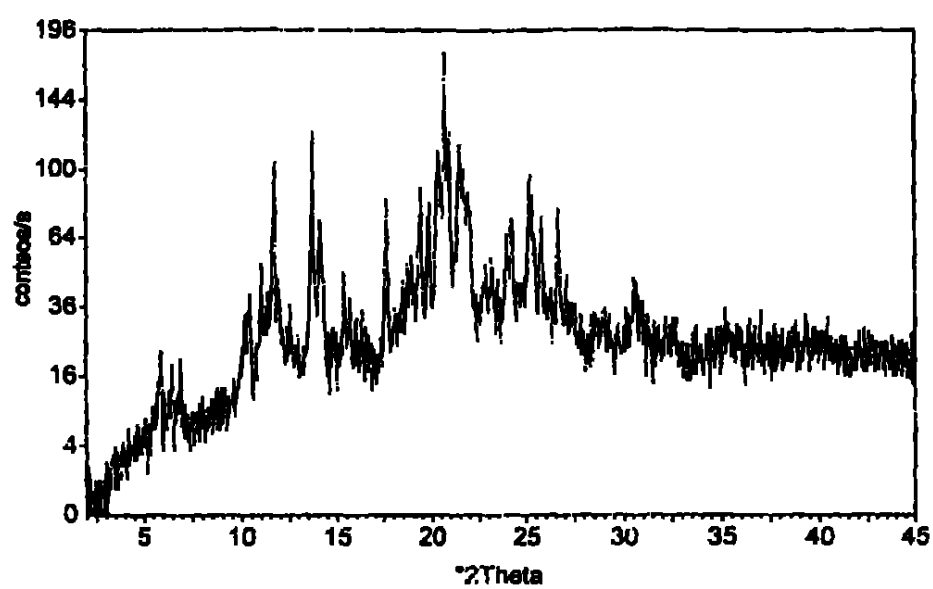


FIG. 1

26
257

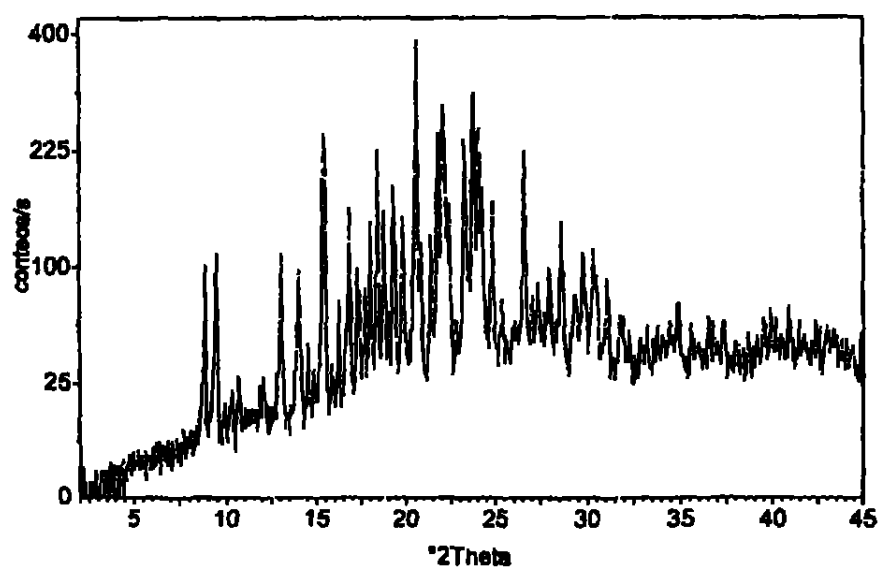


FIG. 2

282
258

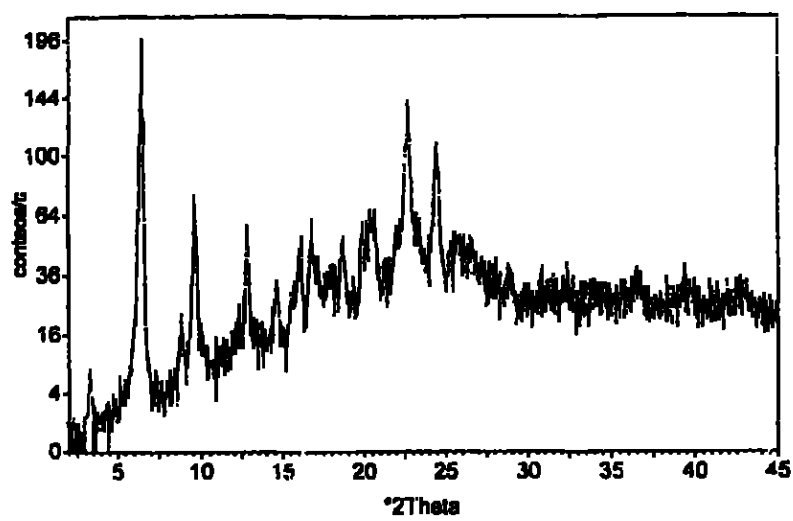


FIG. 3

268
259

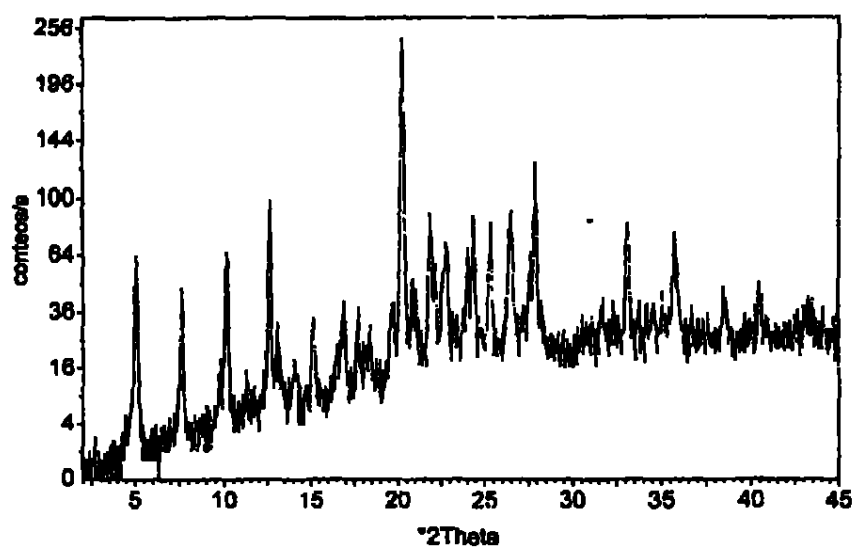


FIG. 4

264
260

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04821965 00000000 Folios: 263
Fecha (AMD): 2004-03-10 16:27:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 66
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 260
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

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 ☐

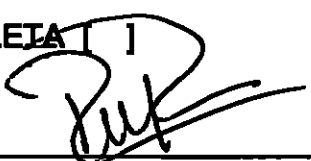
INCOMPLETA ☐

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 ☐


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

Copy for the Elected Office (EO/EP)
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2002/004140

30

268
261

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FLORENCE, Julia, Anne
GlaxoSmithKline
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2004 (09.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference JAF/PG4550	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2002/004140	International filing date (day/month/year) 11 September 2002 (11.09.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address EPO - DG 1 03. 03. 2004 (36)	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address MANN, Inderjit, Singh GlaxoSmithKline Old Powder Mills Nr Leigh Tonbridge TN11 9AN United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The applicant appearing in Box 2 should be added to the records as applicant/inventor for the US only.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Authorized officer S. Buttay Telephone No. (41-22) 338 8863
--	---



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 03744

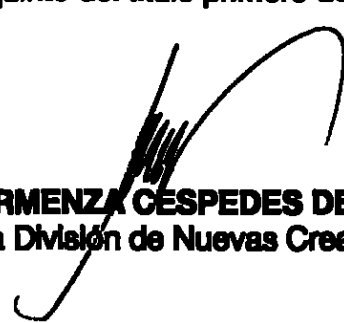
ASUNTO:	Radicación N°	04 - 21965
	Solicitud Internacional	PCT/GB02/4140
	Fecha inicio fase nacional	14/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 Única 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. 26-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 Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 de ABR 2004

202059