



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. **05-32119**

1. TITULO DEZELADOS DE FODOL ÚTILES PARA EL TRATAMEN-
TO DE ENFERMEDADES.

1. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/40, A61P11/08.

1. SOLICITANTE PFEER SNC.

DOMICILIO _____

1. APODERADO CARLOS F. OLARTE

2. BOGOTA, D.C., 8 Abril de 2008.

202099

SS

OK

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05032119 00000000

Folios: 206

Fecha (AMB): 2005-04-06 17:46:03

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-05-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2003/004441

Fecha Octubre 6, 2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/032921

Fecha Abril 22, 2004

6

Título (54) DERIVADOS DE INDOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/40,

A61P11/08

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

GB

(32) Fecha

Octubre 11, 2002

Octubre 8, 2002

(31) Número de Solicitud

02292513.5

03290069.8

9

Comprobante de pago No. 24,267

Fecha

Abril 8, 2005

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

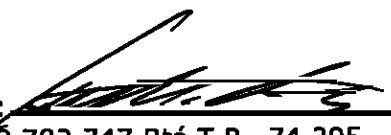
1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB2003/004441**ALAN DANIEL BROWN**

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

JUSTIN STEPHEN BRYANS

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

MARK EDWARD BUNNAGE

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

PAUL ALAN GLOSSOP

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

CHARLOTTE ALICE LOUISE LANE

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

RUSSELL ANDREW LEWTHWAITE

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

SIMON JOHN MANTELL

Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

A

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 05032115 00000000
 Fecha (AHD): 2005-04-08 17:46:03
 Trámite : 011 P.T-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 206

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 24,267
 FECHA : ABRIL 8 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27054700	07/04/2005	886,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público

lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

res 6. El 17 de julio de 2003

Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
res y de la mancomunidad

0434

del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
res y de la mancomunidad

10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them full power to substitute these presents and make such substitutions.

BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA
MONICA BELMA RAGUSTA NAVARRO
NOTARÍA ONCE (11) E.
4 JUL 2005
FOTOCOPIA CONGEBE
ORIGINAL DEL HE ENDO LA VISTA

Signature/Firma:

Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA

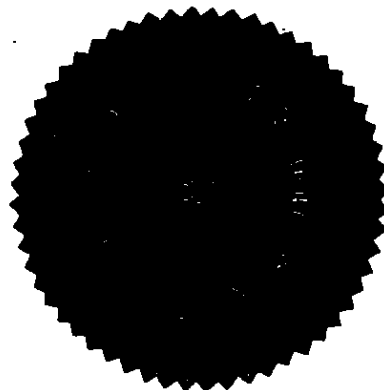
Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

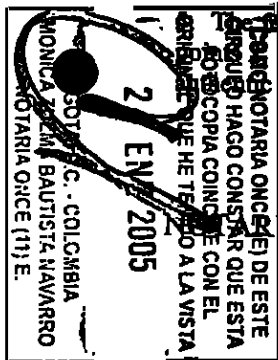
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

The foundation for my certifications contained in
3 and 4 was the exhibition of the following
document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):



CERTIFICATION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

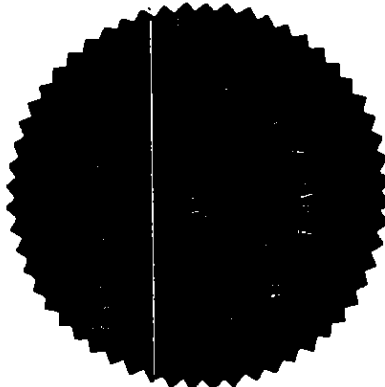
This 14th

Day Of

July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENOALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/A Londres

Certified/Attesté

6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G210434

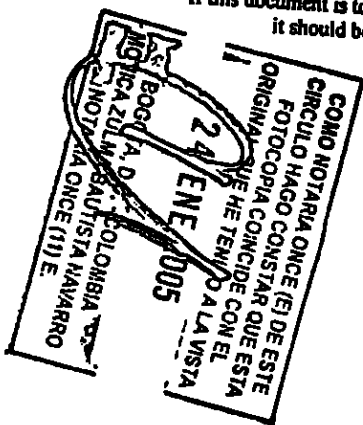
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



8

PC25248A

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Inglaterra** cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE INDOL UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Alan Daniel BROWN.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Alan Daniel BROWN

(Fdo) Justin Stephen BRYANS.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Justin Stephen BRYANS

(Fdo) Mark Edward BUNNAGE.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Mark Edward BUNNAGE

(Fdo) Paul Alan GLOSSOP.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Paul Alan GLOSSOP

(Fdo) Charlotte Alice Louise LANE.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Charlotte Alice Louise LANE.

(Fdo) Russell Andrew LEWTHWAITE.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Russell Andrew LEWTHWAITE.

(Fdo) Simon John MANTELL.

Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 Simon John MANTELL

9

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 11 de Marzo de 2005.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público con cargo vitalicio.

(Sello Oficial)

10

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

5. En Londres
6. Certificado
El 14 de marzo de 2005

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **G646293**

9. Sello/Estampilla
10. Firma

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad)

(Fdo) **A. Walakira**
Por el secretario de Estado.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Delaware, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE INDOL UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) David J. WOOD.
Sandwich Kent, England 08-marzo-2005 David J. WOOD,
Director Ejecutivo del Departamento de Patentes de UK.

El suscrito **KENNETH GREENWOOD**, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.
EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 11 de Marzo de 2005.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público con cargo vitalicio.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

2. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

5. En Londres Certificado
6. El 14 de marzo de 2005

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad
para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **G646294**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad)

(Fdo) **A. Walakira**
Por el secretario de Estado.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **INDOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Alan Daniel Brown
Sandwich, Kent, England. 04 March 2005 - Alan Daniel BROWN

Justin Stephen Bryans
Sandwich, Kent, England. 09 March 2005 - Justin Stephen BRYANS

Mark Edward Bunnage
Sandwich, Kent, England. 08 March 2005 - Mark Edward BUNNAGE

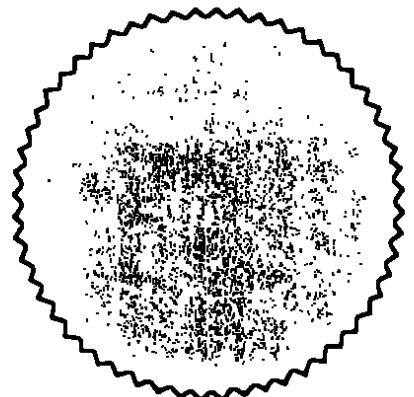
Paul Alan Glossop
Sandwich, Kent, England. 07 March 2005 - Paul Alan GLOSSOP

Charlotte Alice Louise Lane
Sandwich, Kent, England. 07 March 2005 - Charlotte Alice Louise LANE

Russell Andrew Lewthwaite
Sandwich, Kent, England. 07 March 2005 - Russell Andrew LEWTHWAITE

Simon John Mantell
Sandwich, Kent, England. 01 March 2005 - Simon John MANTELL

EXECUTION
Certified True and Correctly
In the Town of *Weymouth* Surrey
This *11th* Day of *March* 2005
KENNETT GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



4222

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **14 March 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'État Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G646293**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **A. Walakira**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'État

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

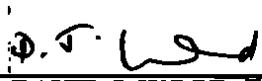
For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

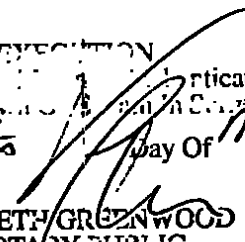
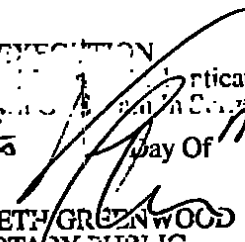
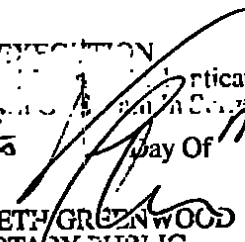
INDOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES

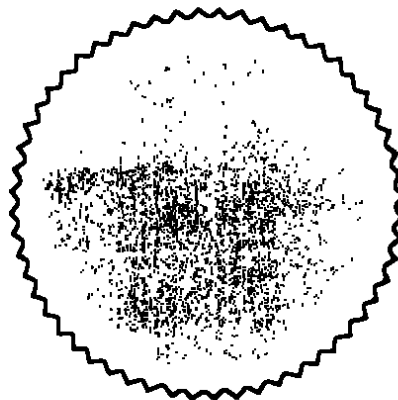
so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED


Sandwich, Kent, England. **11** March 2005 - **DAVID J. WOOD, EXECUTIVE DIRECTOR, UK PATENT DEPARTMENT**

EXECUTION
Certified  erticated
in the presence of  in the County of 
This **11th** day Of **March** **2005**
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **14 March 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G646294**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **A. Walakira**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/032921 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/40,
C07D 209/42

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/004441

(22) International Filing Date: 6 October 2003 (06.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02292513.5 11 October 2002 (11.10.2002) EP
03290069.8 10 January 2003 (10.01.2003) EP

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Alan,
Daniel [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). BRYANS, Justin, Stephen [GB/GB]; Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ (GB). BUNNAGE, Mark, Edward
[GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).
GLOSSOP, Paul, Alan [GB/GB]; Pfizer Global Research
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13

9NJ (GB). LANE, Charlotte, Alice, Louise [GB/GB];
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). LEWTHWAITE,
Russell, Andrew [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ
(GB). MANTELL, Simon, John [GB/GB]; Pfizer Global
Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Rams-
gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (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, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

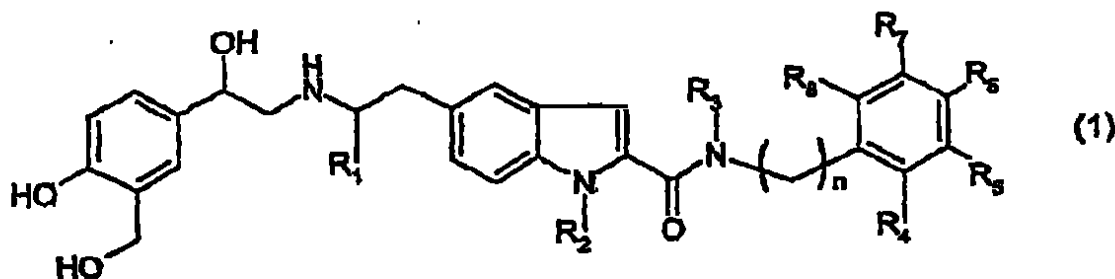
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AS BETA-2 AGONISTS

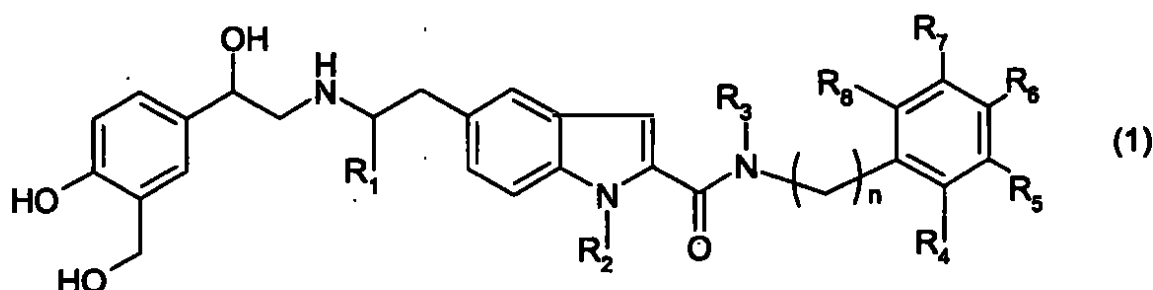


(1)

(57) Abstract: The invention relates to indole derivatives of formula (1), wherein R₁ to R₈ and n have the meanings given in claim 1 to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The indole derivatives according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases, disorders and conditions.

INDOLE DERIVATIVES AS BETA-2 AGONISTS

This invention relates to $\beta 2$ agonists of the indole derivatives family of general formula :



5 in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 and n have the meanings indicated below,

and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives.

Adrenoceptors are members of the large G-protein coupled receptor super-family. The adrenoceptor subfamily is itself divided into the α and β subfamilies with the β sub-family being composed of at least 3 receptor subtypes: $\beta 1$, $\beta 2$ and $\beta 3$. These receptors exhibit differential expression patterns in tissues of various systems and organs of mammals. $\beta 2$ adrenergic ($\beta 2$) receptors are mainly expressed in smooth muscle cells (e.g. vascular, bronchial, uterine or intestinal smooth muscles), whereas $\beta 3$ adrenergic receptors are mainly expressed in fat tissues (therefore $\beta 3$ agonists could potentially be useful in the treatment of obesity and diabetes) and $\beta 1$ adrenergic receptors are mainly expressed in cardiac tissues (therefore $\beta 1$ agonists are mainly used as cardiac stimulants).

The pathophysiology and treatments of airway diseases have been extensively reviewed in the literature (for reference see Barnes, P.J. Chest, 1997, 111:2, pp 17S-26S and Bryan, S.A. et al, Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp25-42) and therefore only a brief summary will be included here to provide some background information.

Glucocorticosteroids, anti-leukotrienes, theophylline, cromones, anti-cholinergics and $\beta 2$ agonists constitute drug classes that are currently used to treat allergic and non-allergic airways diseases such as asthma and chronic obstructive airways disease (COPD). Treatment guidelines for these diseases
5 include both short and long acting inhaled $\beta 2$ agonists. Short acting, rapid onset $\beta 2$ agonists are used for "rescue" bronchodilation, whereas, long-acting forms provide sustained relief and are used as maintenance therapy.

Bronchodilation is mediated via agonism of the $\beta 2$ adrenoceptor expressed on airway smooth muscle cells, which results in relaxation and
10 hence bronchodilation. Thus, as functional antagonists, $\beta 2$ agonists can prevent and reverse the effects of all bronchoconstrictor substances, including leukotriene D4 (LTD4), acetylcholine, bradykinin, prostaglandins, histamine and endothelins. Because $\beta 2$ receptors are so widely distributed in the airway, $\beta 2$ agonists may also affect other types of cells that play a role in asthma. For
15 example, it has been reported that $\beta 2$ agonists may stabilize mast cells. The inhibition of the release of bronchoconstrictor substances may be how $\beta 2$ agonists block the bronchoconstriction induced by allergens, exercise and cold air. Furthermore, $\beta 2$ agonists inhibit cholinergic neurotransmission in the human airway, which can result in reduced cholinergic-reflex bronchoconstriction.

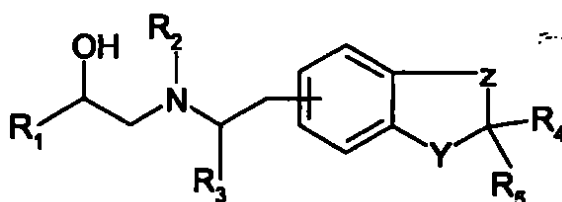
20 In addition to the airways, it has also been established that $\beta 2$ adrenoceptors are also expressed in other organs and tissues and thus $\beta 2$ agonists may have application in the treatment of other diseases such as, but not limited to those of the nervous system, premature labor, congestive heart failure, depression, inflammatory and allergic skin diseases, psoriasis,
25 proliferative skin diseases, glaucoma and in conditions where there is an advantage in lowering gastric acidity, particularly in gastric and peptic ulceration.

However, numerous $\beta 2$ agonists are limited in their use due to their low selectivity or adverse side-effects driven by high systemic exposure and mainly
30 mediated through action at $\beta 2$ adrenoreceptors expressed outside the airways

(muscle tremor, tachycardia, palpitations, restlessness). Therefore there is a need for improved agents in this class.

Accordingly, there is still a need for novel $\beta 2$ agonists that would have an appropriate pharmacological profile, for example in terms of potency. In this context, the present invention relates to novel $\beta 2$ agonists of the indole derivatives family.

Various indole derivatives have already been synthesised. For example, the patent application EP 801 060 discloses dihydroindole derivatives having a selective $\beta 3$ agonist activity, of formula :

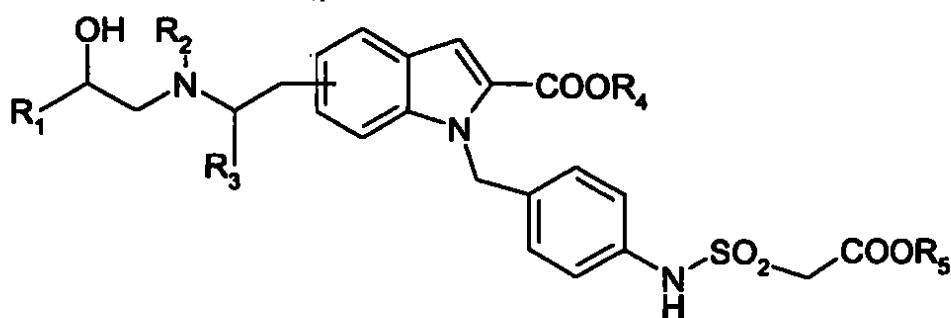


10

wherein R_1 may be an optionally substituted phenyl (1 to 3 substituents which may be selected from hydroxyl and hydroxyalkyl), R_2 may be hydrogen, R_3 is hydrogen or alkyl, Z is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, Y may be $-\text{NR}_7-$ (R_7 may be hydrogen and alkyl) and R_4 and R_5 are independently hydrogen, COOR_6 , COONR_6R_6 , CHO , COR_6 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_6$ and $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$ (R_6 is hydrogen or alkyl).

15

Another example concerns the patent application EP 822 185 that also discloses selective $\beta 3$ agonists of formula :

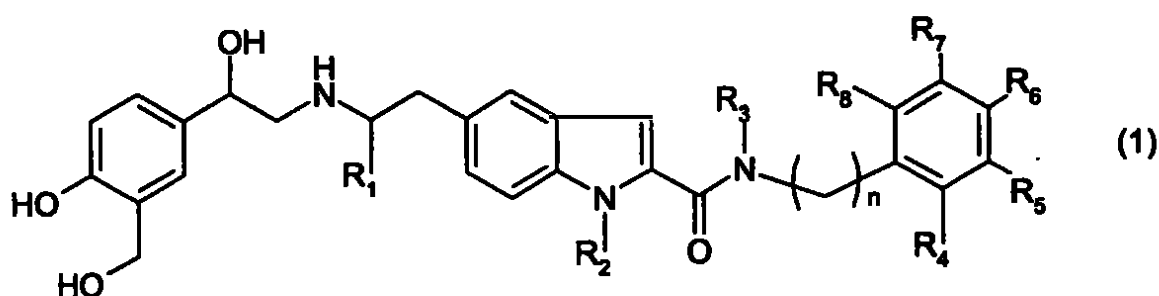


wherein R_1 may be an optionally substituted phenyl with 1 to 3 substituents selected from hydroxy and hydroxyalkyl, R_2 may be hydrogen, and R_3 may be hydrogen or alkyl optionally independently substituted with one or more halo atoms.

- 5 However, none of the indole derivatives synthesised so far have shown β_2 agonist activity with high potency (they are all selective β_3 agonists) allowing them to be used as efficient drugs in the treatment of the β_2 -mediated diseases and/or conditions, in particular allergic and non-allergic airways diseases.

It has now been found that the new indole derivatives of general formula

10 (1):



wherein

- n is an integer equal to 0, 1, 2, 3 or 4;
- R_1 and R_2 are each independently selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl;
- R_3 is selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by a hydroxy; and
- R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof,

- are agonists of the β_2 receptors, that are particularly useful for the treatment of β_2 -mediated diseases and/or conditions, by showing good potency, in particular when administered via the inhalation route.

78

In the present invention, the term "potent" means that the compounds of formula (1) show an agonist potency for the $\beta 2$ receptor, which is less than 10 nM as measured by the cell-based assay described herein.

In the here above general formula (1), (C₁-C₄) radicals denote a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3 or 4 carbon atoms and (C₁-C₆)alkyl radicals denote a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms respectively. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in (C₁-C₆)alkoxy radicals, hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals, thio(C₁-C₆)alkyl radicals etc... . Examples of suitable (C₁-C₆)alkyl radicals are methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *tert*-pentyl, *n*-hexyl, *iso*-hexyl, 3-methylpentyl etc.... Examples of suitable (C₁-C₆)alkoxy radicals are methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, *iso*-propyloxy, *n*-butyloxy, *iso*-butyloxy, *sec*-butyloxy and *tert*-butyloxy, *n*-pentyloxy, *iso*-pentyloxy, *tert*-pentyloxy, *n*-hexyloxy, *iso*-hexyloxy, 3-methylpentyloxy etc.... Hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals are alkyl radicals substituted by a hydroxy group (-OH). According to a preferred embodiment of said invention, such radicals contain one hydroxy substituent. Examples of suitable hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals are hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl or 2-hydroxyethyl. Thio(C₁-C₆)alkyl radicals are alkyl radicals attached to through a -S- atom, i.e. thio(C₁-C₆)alkyl means -S-alkyl. Examples of suitable thio(C₁-C₆)alkyl radicals are thiomethyl, thioethyl, thiopropyl etc...

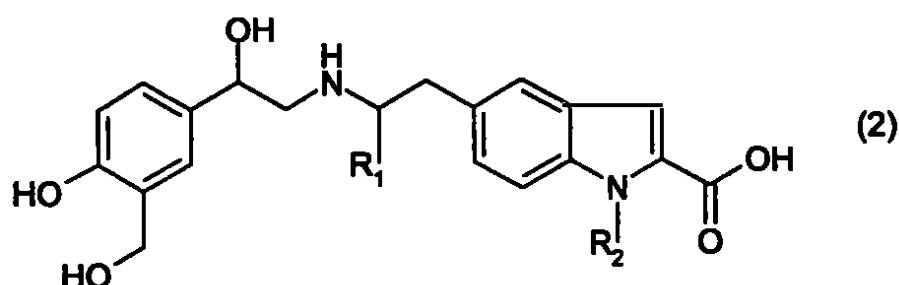
In the general formula (1) according to the present invention, when a radical is mono- or poly-substituted, said substituent(s) can be located at any desired position(s). Also, when a radical is polysubstituted, said substituents can be identical or different.

Finally, halo denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo in particular fluoro or chloro.

The indole derivatives of the formula (1) can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which

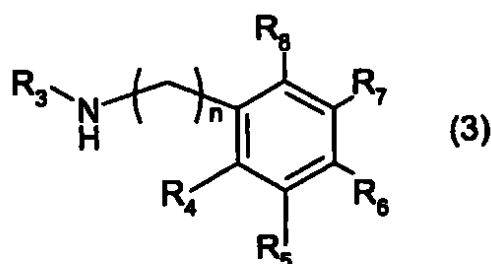
R_1 to R_8 and n are as previously defined for the indole derivatives of the formula (1) unless otherwise stated.

The indole derivatives of the formula (1) may be prepared by coupling an acid of formula (2) :



5

with an amine of formula (3) :



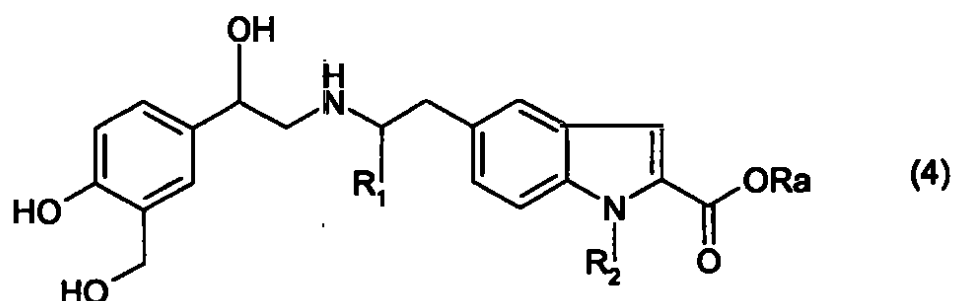
wherein n and R_1 to R_8 are as previously defined. The coupling is generally carried out in an excess of said amine as an acid receptor, with a conventional coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or N,N' -dicyclohexylcarbodiimide), optionally in the presence of a catalyst (e.g. 1-hydroxybenzotriazole hydrate or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole), and optionally in the presence of a tertiary amine base (e.g. N -methylmorpholine, triethylamine or diisopropylethylamine). The reaction may be undertaken in a suitable solvent such as pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dichloromethane or ethyl acetate, and at temperature comprised between 10°C and 40°C (room temperature). It may also be necessary to further manipulate a structure of compound of formula (1) to yield another desired compound of formula (1). For example, to yield a hydroxy substituent from a benzyloxy substituent, a hydrogenation reaction can be performed typically at 15-60 psi in a solvent such as methanol or ethanol at ambient or up to 50°C .

15

20

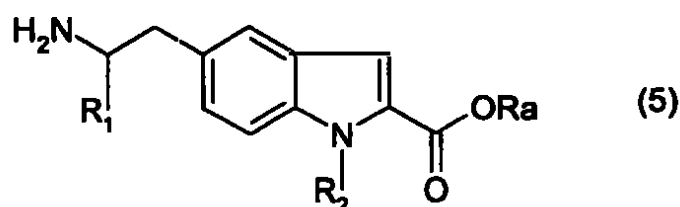
Said amine (3) is either commercially available or may be prepared by conventional methods well known to the one skilled in the art (e.g. reduction, oxidation, alkylation, protection, deprotection etc...) from commercially available material.

The acid of formula (2) may be prepared from the corresponding ester of formula (4):



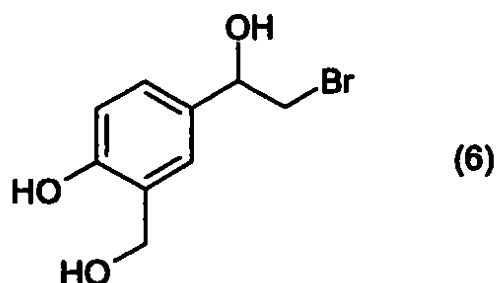
wherein Ra is a suitable acid protecting group, preferably a (C₁-C₄)alkyl group, which includes, but is not limited to, methyl and ethyl, according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an acid from an ester, without modifying the rest of the molecule. For example, the ester may be hydrolysed by treatment with aqueous acid or base (e.g. hydrogen chloride, potassium hydroxide, sodium hydroxide or lithium hydroxide), optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. water, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran/water), at a temperature comprised between 20°C and 100°C, for a period of 1 to 40 hours.

The ester of formula (4) may be prepared by reaction of an amine of formula (5):



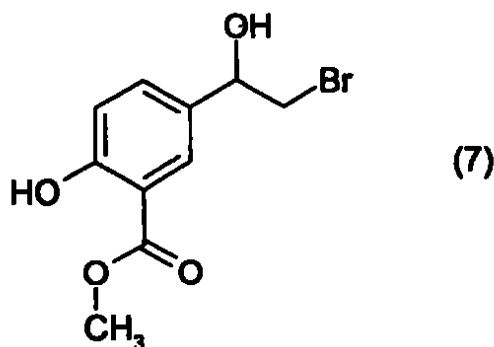
wherein Ra is as previously defined,

with a bromide of formula (6) :



In a typical procedure, the amine of formula (5) or a salt thereof is reacted with a bromide of formula (6) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulfoxide, toluene, N,N-dimethylformamide, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate), optionally in the presence of a catalyst such as NaI at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours.

10 The bromide of formula (6) may be prepared from the ester of formula (7) :



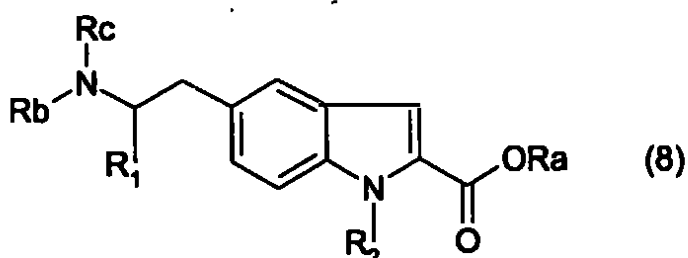
according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an alcohol from an ester, without modifying the rest of the molecule.

15 In a typical procedure, the ester of formula (7) is reduced with borane methylsulfide complex in tetrahydrofuran at a reflux for a period of 2 hours or with a BH₃/tetrahydrofuran complex in tetrahydrofuran at a temperature comprised between 40 to 60°C for a period of 5 to 7 hours.

20

The alcohol of formula (7) may be prepared as either the (R) or (S) enantiomer according to methods well described in the literature (Tetrahedron Letters 1994, 35(50), 9375).

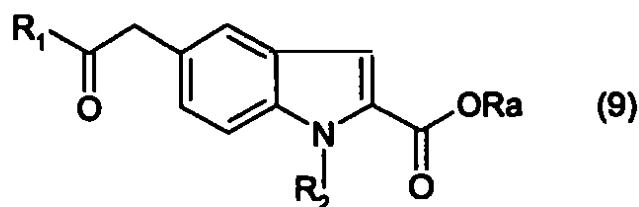
The amine of formula (5) may be prepared as either the (R) or (S) enantiomer from the corresponding protected indole of formula (8) :



wherein Ra is as previously defined and Rb and Rc represent any suitable substituents so that HNRbRc is a chiral amine (for example, Rb may be hydrogen and Rc may be a α -methylbenzyl group), provided that the bonds between N and Rb and N and Rc can be easily cleaved to give the free amine of formula (5) or a salt thereof, using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups, such as that found in the text book (see for example T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981).

15 In a typical procedure, the amine of formula (8) is reacted with a catalyst such as Pd(OH)₂/C in a solvent such as methanol at a temperature comprised between 60 and 100°C, preferably 80°C for a period of 20 to 40 min, preferably 30 min.

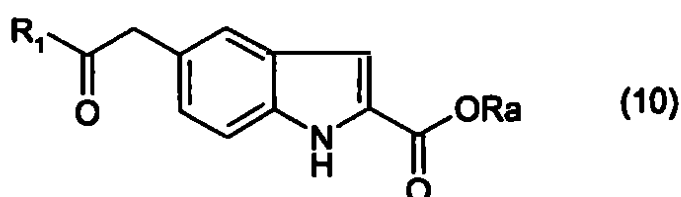
20 The amine of formula (8) as a single diastereomer may be prepared by reaction of an amine of formula HNRbRc with a ketone of formula (9) :



wherein R_1 , R_2 , R_a , R_b and R_c are as previously defined.

In a typical procedure, the reaction of the ketone of formula (9) with the amine of formula HNR_bR_c leads to a chiral intermediate which is in turn reduced by a suitable reducing agent (e.g. sodium cyanoborohydride of formula $NaCNBH_3$ or sodium triacetoxyborohydride of formula $Na(OAc)_3BH$) optionally in the presence of a drying agent (e.g. molecular sieves, magnesium sulfate) and optionally in the presence of an acid catalyst (e.g. acetic acid) to give the amine of formula (8). The reaction is generally done in a solvent such as tetrahydrofuran, toluene or dichloromethane at a temperature comprised between $20^\circ C$ and $80^\circ C$ for 3 to 72 hours. The product is then converted to the hydrochloride salt and selectively crystallised from a suitable solvent or mixture of solvents (e.g. isopropanol, ethanol, methanol, diisopropyl ether or diisopropyl ether/methanol) to give the chiral product of formula (8) or its enantiomer if the opposite enantiomer of the amine HNR_bR_c is used.

The ketone of formula (9) may be prepared by alkylation of a compound of formula (10):



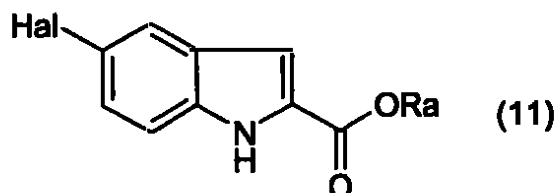
wherein R_1 and R_a are as previously defined.

In a typical procedure, the compound of formula (10) may be alkylated with a suitable alkylating agent (e.g. R_2Br or R_2I) in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydride). The reaction is generally done in a solvent such as

tetrahydrofuran or dimethylformamide, at a temperature comprised between 10°C and 80°C for 1 to 16 hours.

It will be appreciated by the person skilled in the art that the introduction of NHRbRc may occur prior to the introduction of R₂.

- 5 The ketone of formula (10) may be prepared by palladium mediated coupling of an aryl halide of formula (11) :

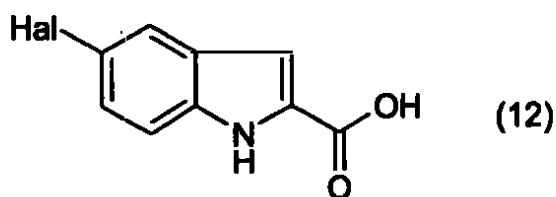


wherein Ra is as previously defined and Hal represents an halogen atom, which includes, but is not limited to bromo and iodo,

- 10 with an enolate or enolate equivalent.

In a typical procedure, the aryl halide of formula (11) is reacted with a tin enolate generated in-situ by treatment of isoprenyl acetate with tri-n-butyltin methoxide of formula Bu₃SnOMe in the presence of a suitable palladium catalyst (palladium acetate/ tri-ortho-tolylphosphine of formula Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃) in a non-polar solvent (e.g. toluene, benzene, hexane). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 80°C and 110°C for 6 to 16 hours.

The aryl halide of formula (11) may be obtained by esterification of the corresponding acid of formula (12) :



20

wherein Hal is as previously defined,

according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an ester from an acid, without modifying the rest of the molecule.

In a typical procedure, the acid of formula (12) is reacted with an alcoholic solvent of formula $RaOH$, wherein Ra is as previously defined, in the presence of an acid such as hydrogen chloride at a temperature between 10°C and 40°C (room temperature) for 8 to 16 hours.

In another typical procedure, the acid of formula (12) is reacted with an alcoholic solvent of formula $RaOH$, wherein Ra is as previously defined, in the presence of an acyl halide such as acetyl chloride at a temperature between 5°C to 80°C for a period of 4 to 10 hours.

The acid of formula (12) is a commercial product.

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the examples and preparations hereto.

For some of the steps of the here above described process of preparation of the indole derivatives of formula (1), it can be necessary to protect the potential reactive functions that are not wished to react, and to cleave said protecting groups in consequence. In such a case, any compatible protecting radical can be used. In particular methods of protection and deprotection such as those described by T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) or by P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), can be used.

For example, when R^2 is hydrogen, the compound of formula (11) may be reacted with a protecting group such as di-tert-butylidicarbonate, in the presence of a base such as N,N-dimethylaminopyridin and of , in a solvent such as toluene. This protecting group may then be removed at the stage of

22

compound of formula (9) by reacting compound of formula (8) with an acylchloride such as acetyl chloride in the presence of a solvent or a mixture of solvents such as methanol and toluene.

Also, the indole derivatives of formula (1) as well as intermediate for the
5 preparation thereof can be purified according to various well-known methods, such as for example crystallization or chromatography.

Preferred compounds of formula (1) are those wherein

- n is 1 or 2;
- 10 • R₁ is a (C₁-C₄)alkyl;
- R₂ is selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl;
- R₃ is selected from hydrogen and (C₁-C₆)alkyl; and,
- R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy,
15 hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

20 More preferred compounds of formula (1) are those wherein

- n is an integer equal to 1 or 2;
- R₁ is selected from methyl and ethyl
- R₂ is selected from hydrogen, methyl and ethyl;
- R₃ is selected from hydrogen and methyl; and
- 25 • R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof,

Still more preferred compounds are those wherein

- n is an integer equal to 1 or 2;
- R₁ is selected from methyl and ethyl;
- R₂ is selected from hydrogen, methyl and ethyl;
- 5 ◦ R₃ is selected from hydrogen or methyl; and
- R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, benzyloxy, thiomethyl, halo and trifluoromethyl,

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers,
10 tautomers, solvates or isotopic variations thereof,

Preferably, at least 2 of R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen.

Particularly preferred are the indole derivatives of the formula (1) in which n is equal to 1 or 2, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen,
15 hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

More particularly preferred are the indole derivatives of the formula (1) in
20 which n is equal to 1, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, thio(C₁-C₆)alkyl and trifluoromethyl

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers,
25 tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

Still more particularly preferred are the indole derivatives of the formula (1) in which n is equal to 1, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of

hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and trifluoromethyl, provided that at least 2 of R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen,

or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

5 Still more particularly preferred are the indole derivatives of the formula (1) in which n is equal to 1, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, methoxy and trifluoromethyl provided that at least 2 of R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen,

10 or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

Particularly preferred are the indole derivatives of the formula (1) as described in the Examples section hereafter, i.e. :

15 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)amino) propyl]-N-(2-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,

5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl) amino) propyl]-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-indole-2-carboxamide,

N-(2,6-dimethoxybenzyl)-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-1H-indole-2-carboxamide,

20 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino) propyl]-N-(3-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,

5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino) propyl]-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1H-indole-2-carboxamide,

25 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl]ethyl)amino)propyl]-N-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,

5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl]ethyl)amino) propyl]-N-(3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,

- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-hydroxy methyl phenyl)ethyl) amino)propyl]-*N*-(2-benzyloxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(4-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(2-benzyloxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(2-hydroxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) 10 propyl]-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(2-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 15 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(4-hydroxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(3-hydroxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) 20 propyl]-*N*-(2-methylsulfanylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(4-methylsulfanylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl) amino) propyl]-*N*-(2,3-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

24

- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-ethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-benzyl-*N*-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide,
- [(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-benzyl-1*H*-indole-2-carboxamide,
- [(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 10 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-methoxy-3-methylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-methoxy-2-methylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 15 1-Ethyl-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 1-Ethyl-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-ethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 1-Ethyl-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(4-chlorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 20 1-Methyl-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 1-Methyl-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

1-Methyl-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(4-chlorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

5 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-*N*-(2-ethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide, and,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-*N*-benzyl-1*H*-indole-2-carboxamide.

More preferred compounds according to the invention are:

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

N-(2,6-dimethoxybenzyl)-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-indole-2-carboxamide, and,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.

The indole derivatives of formula (1) may also be optionally transformed into pharmaceutically acceptable salts. In particular, these pharmaceutically

28

acceptable salts of the indole derivatives of the formula (1) include the acid addition and the base salts (including disalts) thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, hydrogen phosphate, hydrogen sulfate, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, palmoate, phosphate, saccharate, stearate, succinate sulphate, D- and L-tartrate, 1-hydroxy-2-naphthoate and tosylate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Compounds which contain both acidic groups and basic groups can also be present in the form of internal salts or betaines, which are also included by the present invention. For a review on suitable salts, see Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

Salts can generally be obtained from the indole derivatives of the formula (1) according to customary procedures known to the person skilled in the art, for example by combining with an organic or inorganic acid or base in a suitable solvent or dispersant, or alternatively from other salts by anion exchange or cation exchange. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

Also within the scope of the invention are clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in non-stoichiometric amounts. For a review of such
5 complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

Also within the scope of the invention are so-called "prodrugs" of the compounds of formula (1). Thus certain derivatives of compounds of formula (1) which have little or no pharmacological activity themselves can, when metabolised upon administration into or onto the body, give rise to compounds
10 of formula (1) having the desired activity. Such derivatives are referred to as "prodrugs".

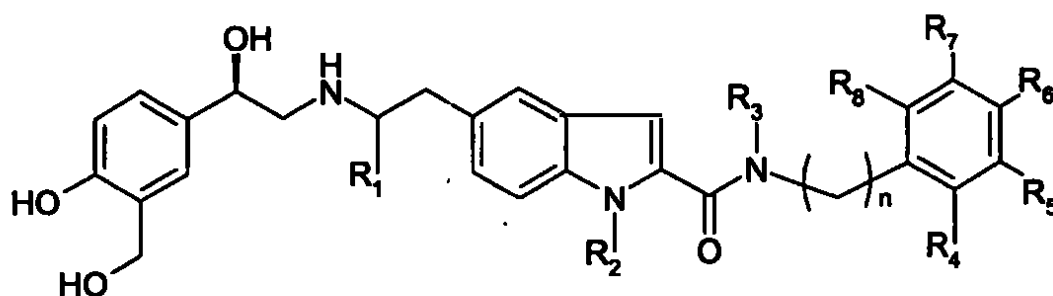
Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (1)
15 with certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties" as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Finally, certain compounds of formula (1) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (1).

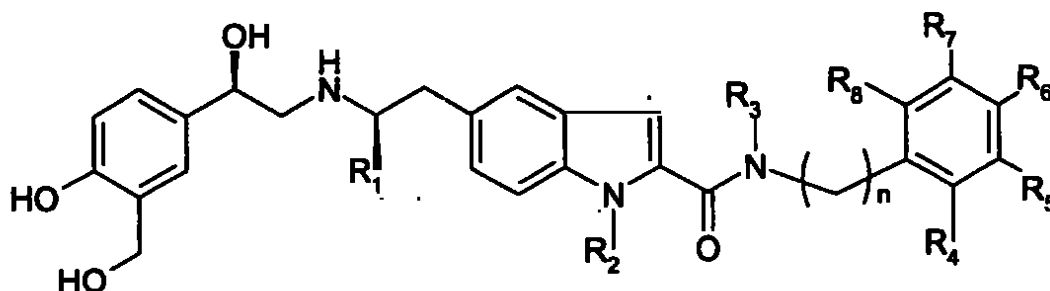
20 The indole derivatives of the formula (1) can also be present in stereoisomeric forms. If the indole derivatives of the formula (1) contain one or more centres of asymmetry, these can independently of one another have the (S) configuration or the (R) configuration. The invention includes all possible stereoisomers of the indole derivatives of the formula (1), for example
25 enantiomers and diastereomers, and mixtures of two or more stereoisomeric forms, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios. The invention thus relates to enantiomers in enantiomerically pure form, both as levorotatory and dextrorotatory antipodes, in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. The invention likewise
30 relates to diastereomers in diastereomerically pure form and in the form of

mixtures in all ratios. In the presence of cis/trans isomerism, the invention relates to both the cis form and the trans form and mixtures of these forms in all ratios. Individual stereoisomers can be prepared, if desired, by use of stereochemically homogeneous starting substances in the synthesis, by stereoselective synthesis or by separation of a mixture according to customary methods, for example by chromatography, crystallization or by chromatography on chiral phases. If appropriate, derivatization can be carried out before separation of stereoisomers. A stereoisomer mixture can be separated at the stage of the indole derivatives of the formula (1) or at the stage of a starting substance or of an intermediate in the course of the synthesis.

According to one aspect of the present invention, the following R-stereoisomer wherein R_1 to R_8 and n are as defined above, is generally preferred,



15 When R_1 is (C_1-C_4) alkyl, the following (R,R)-stereoisomer wherein R_1 to R_8 and n are as defined above, is generally preferred,



The compounds of the formula (1) according to the invention can moreover contain mobile hydrogen atoms, i.e. be present in various tautomeric

forms. The present invention also relates to all tautomers of the compounds of the formula (1).

The present invention furthermore includes other types of derivatives of indole derivatives of the formula (1), for example, solvates such as hydrates
5 and polymorphs, i.e. the various different crystalline structures of the indole derivatives according to the present invention.

The present invention also includes all suitable isotopic variations of the indole derivatives of the formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. An isotopic variation of the indole derivatives of the formula (1) or a
10 pharmaceutically acceptable salt thereof is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the indole derivatives of the formula (1) and pharmaceutically acceptable salts thereof include isotopes of hydrogen,
15 carbon, nitrogen, oxygen, sulphur, fluorine and chlorine such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F and ^{36}Cl , respectively. Certain isotopic variations of the indole derivatives of the formula (1) and pharmaceutically acceptable salts thereof, for example, those in which a radioactive isotope such as ^3H or ^{14}C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies.
20 Tritiated, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some
25 circumstances. Isotopic variations of the indole derivatives of the formula (1) and pharmaceutically acceptable salts thereof of this invention can generally be prepared by conventional procedures such as by the illustrative methods or by the preparations described in the Examples and Preparations sections hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

29

According to a further aspect, the present invention concerns mixtures of indole derivatives of the formula (1), as well as mixtures with or of their pharmaceutically acceptable salts, solvates, isomeric forms and/or isotope forms.

5 According to the present invention, all the here above mentioned forms of the indole derivatives of formula (1) except the pharmaceutically acceptable salts (i.e. said solvates, isomeric forms, tautomers, clathrate and isotope forms), are defined as "derived forms" of the indole derivatives of formula (1) in what follows (including the claims).

10 The indole derivatives of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, are valuable pharmaceutically active compounds, which are suitable for the therapy and prophylaxis of numerous disorders in which the β_2 receptor is involved or in which agonism of this receptor may induce benefit, in particular the allergic and non-allergic airways diseases.

15 The indole derivatives of formula (1) and their pharmaceutically acceptable salts and derived forms as mentioned above can be administered according to the invention to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals for therapy and/or prophylaxis. They can be administered per se, in mixtures with one another or in the form of
20 pharmaceutical preparations which as active constituent contain an efficacious dose of at least one indole derivative of the formula (1), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, in addition to customary pharmaceutically innocuous excipients and/or additives.

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts
25 and/or derived forms may be freeze-dried, spray-dried, or evaporatively dried to provide a solid plug, powder, or film of crystalline or amorphous material. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts
30 and/or derived forms may be administered alone or in combination with other

drugs and will generally be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on the particular mode of administration.

In the present case, the inhalation route is preferred.

ORAL ADMINISTRATION

10

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

28

The composition of a typical tablet in accordance with the invention may comprise:

Ingredient	% w/w
Compound of formula (1)	10.00*
Microcrystalline cellulose	64.12
Lactose	21.38
Croscarmellose sodium	3.00
Magnesium stearate	1.50

* Quantity adjusted in accordance with drug activity.

A typical tablet may be prepared using standard processes known to a formulation chemist, for example, by direct compression, granulation (dry, wet, or melt), melt congealing, or extrusion. The tablet formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated.

Examples of excipients suitable for oral administration include carriers, for example, cellulose, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, mannitol and sodium citrate, granulation binders, for example, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and gelatin, disintegrants, for example, sodium starch glycolate and silicates, lubricating agents, for example, magnesium stearate and stearic acid, wetting agents, for example, sodium lauryl sulphate, preservatives, anti-oxidants, flavours and colourants.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Details of suitable modified release technologies such as high energy dispersions, osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical

Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Other modified release formulations are described in US Patent No. 6,106,864.

PARENTERAL ADMINISTRATION

5

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, 10 intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain 15 excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

20 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by 'lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable 25 salts and/or derived forms used in the preparation of parenteral solutions may be increased by suitable processing, for example, the use of high energy spray-dried dispersions (see WO 01/47495) and/or by the use of appropriate formulation techniques, such as the use of solubility-enhancing agents.

30 Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

29.

TOPICAL ADMINISTRATION

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may also be administered topically to the skin or mucosa, either dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by iontophoresis, electroporation, phonophoresis, sonophoresis and needle-free or microneedle injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated in a more solid form for administration as an implanted depot providing long-term release of the active compound.

25 INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose in anhydrous or monohydrate form, preferably monohydrate, mannitol, dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose or trehalose, or as a mixed component particle, for example, mixed with

phospholipids) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as dichlorofluoromethane.

5

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the active compound comprising, for example, ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, the propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate or an oligolactic acid.

10

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

15

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 μ g to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 μ l to 100 μ l. A typical formulation may comprise a compound of formula (1), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

20

25

Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose, or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate.

30

30

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.001mg to 10mg of the compound of formula (1). The overall daily dose will typically be in the range 0.001mg to 40mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled, dual-, targeted and programmed release.

Flavouring agent such as menthol or levomenthol and/or sweeteners such as saccharin or saccharin sodium can be added to the formulation

RECTAL/INTRA VAGINAL ADMINISTRATION

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

OCULAR/ANDIAL ADMINISTRATION

30

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may also be administered directly to the eye or ear, typically in

the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and andial administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and
5 particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative,
10 such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/andial administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include
15 delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted, or programmed release.

ENABLING TECHNOLOGIES

- 20 The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may be combined with soluble macromolecular entities such as cyclodextrin or polyethylene glycol-containing polymers to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability.
- 25 Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and
30 gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

DOSAGE

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.001mg to 5000mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 1mg to 5000mg, while an inhaled dose may only require from 0.001mg to 40mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

10 These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65 to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

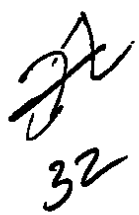
According to another embodiment of the present invention, the indole derivatives of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, can also be used as a combination with one or more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result such as the treatment of pathophysiologically-relevant disease processes including, but not limited to (i) bronchoconstriction, (ii) inflammation, (iii) allergy, (iv) tissue destruction, (v) signs and symptoms such as breathlessness, cough. The second and more additional therapeutic agents may also be an indole derivative of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, or one or more $\beta 2$ agonists known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

As used herein, the terms "co-administration", "co-administered" and "in combination with", referring to the indole derivatives of formula (1) and one or more other therapeutic agents, is intended to mean, and does refer to and include the following :

- simultaneous administration of such combination of indole derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
- 5 ◦ substantially simultaneous administration of such combination of indole derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially
10 the same time to said patient,
- sequential administration of such combination of indole derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a
15 significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and
- sequential administration of such combination of indole derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such
20 components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient,

where each part may be administered by either the same or different route.

- 25 Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the indole derivatives of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, include, but are by no means limited to :



- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- 5 (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
- (e) muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,
- (f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
- 10 (g) Theophylline,
- (h) Sodium cromoglycate,
- (i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),
- (j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,
- 15 (k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
- (l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (n) Kinin-B₁ - and B₂-receptor antagonists,
- (o) Immunosuppressive agents,
- 20 (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (q) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (r) Elastase inhibitors,
- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
- (t) Inhibitors of urokinase,
- 25 (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
- (v) Modulators of the NF κ B pathway, e.g. IKK inhibitors,
- (w) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive, and
- (x) Antibiotics.

According to the present invention, combination of the indole derivatives

30 of formula (1) with :

- 5 - glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, fluticasone propionate, and mometasone furoate, or
- muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents including in particular ipratropium salts, namely bromide, tiotropium salts, namely bromide, oxitropium salts, namely bromide, perenzepine, and telenzepine,
- 10 are preferred.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment. The description, which follows, concerns the therapeutic applications to which the indole derivatives of formula (1) may be put.

- 15 The indole derivatives of formula (1) have the ability to interact with the β_2 receptor and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which the β_2 receptor plays in the physiology of all mammals.

 Therefore, a further aspect of the present invention relates to the indole
20 derivatives of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the β_2 receptor is involved. More specifically, the present invention also concerns the indole derivatives of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for
25 use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated

33

5 asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,

10 • chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,

15 • obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,

20 • bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,

25 • bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform

bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis,

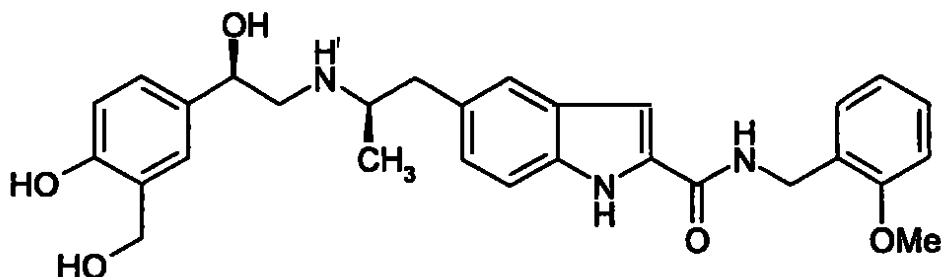
- premature labor, and other type of diseases and conditions such as inflammatory and allergic skin diseases, psoriasis and proliferative skin diseases.

5 A still further aspect of the present invention also relates to the use of the indole derivatives of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the manufacture of a drug having a β 2 agonist activity. In particular, the present inventions concerns the use of the
 10 indole derivatives of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of β 2-mediated diseases and/or conditions, in particular the diseases and/or conditions listed above.

As a consequence, the present invention provides a particularly
 15 interesting method of treatment of a mammal, including a human being, including treating said mammal with an effective amount of an indole derivative of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method of treatment of a mammal, including a human
 20 being, to treat a β 2-mediated diseases and/or conditions, in particular the diseases and/or conditions listed above, including treating said mammal with an effective amount of an indole derivative of formula (1), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms.

The following examples illustrate the preparation of the indole derivatives
 25 of the formula (1) :

EXAMPLE 1 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



A solution of 5-[(2R)-2-({(2R)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Preparation 1, 67 mg, 0.11 mmol) in a mixture of methanol (4.0 ml) and water (2.4 ml) was treated with ammonium fluoride (40 mg, 1.08 mmol) and the resulting suspension heated at 40°C for a period of 16 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (95:5:0.5 changing to 85:15:1.5, by volume) to give the title compound as a colourless solid (38 mg).

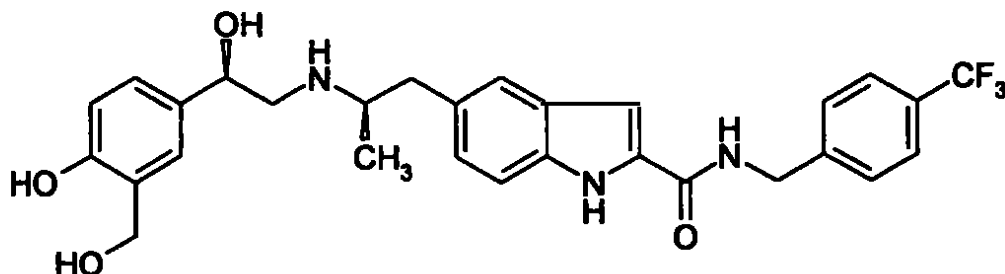
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.35-7.19 (5H, m), 7.03-6.96 (4H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 6.63-6.61 (1H, d), 4.65-4.62 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.09-3.04 (1H, m), 2.98-2.93 (1H, m), 2.85-2.69 (3H, m); 1.14-1.12 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 504.

Analysis : Found C 65.86; H 6.57; N 7.71; C₂₉H₃₃N₃O₅ · 1.4H₂O requires C 65.87; H 6.82; N 7.95.

Optical Rotation [α]₂₅^D = -351.07° 0.4mg/ml MeOH, 365nm

EXAMPLE 2 : 5-[(2R)-2-({(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

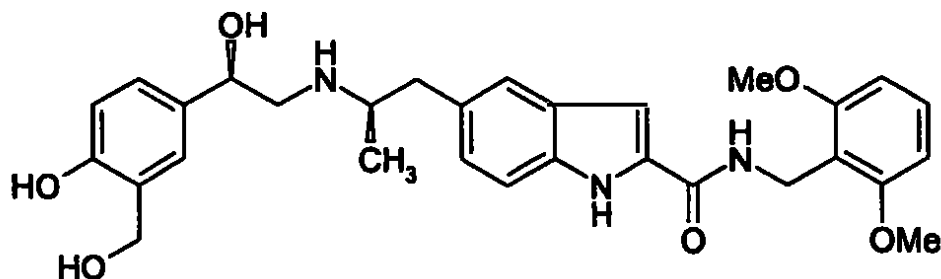


- Prepared from 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Preparation 2) according to the method described above to give the title compound as a pale yellow foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.65-7.63 (2H, m), 7.57-7.55 (2H, m), 7.34-7.32 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.03-6.94 (3H, m), 6.60-6.58 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.61-4.58 (1H, m), 4.55 (2H, s), 3.00-2.89 (2H, m), 2.78-2.67 (3H, m), 1.12-1.10 (3H, d) ppm.

- 10 LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 542.

EXAMPLE 3 : *N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxamide



- 15 Prepared from 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Preparation 3) according to the method described above to give the title compound as a colourless solid.

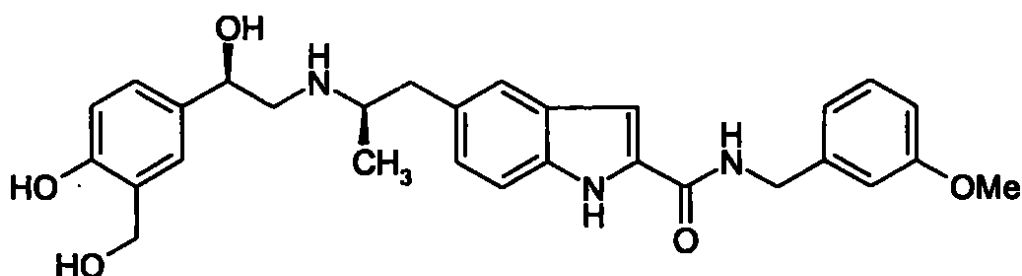
35

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.29-7.24 (3H, m), 7.16 (1H, bs), 6.97-6.92 (3H, m), 6.66 (2H, d), 6.58 (1H, d), 4.66 (2H, s), 4.59-4.55 (1H, m), 4.54 (2H, s), 3.66 (6H, s), 2.94-2.86 (2H, m), 2.70-2.64 (3H, m), 1.08 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 556.

- 5 Analysis : Found C 66.42; H 6.69; N 7.88; $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.52\text{H}_2\text{O}$ requires C 66.36; H 6.69; N 7.74.

EXAMPLE 4 : 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-N-(3-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

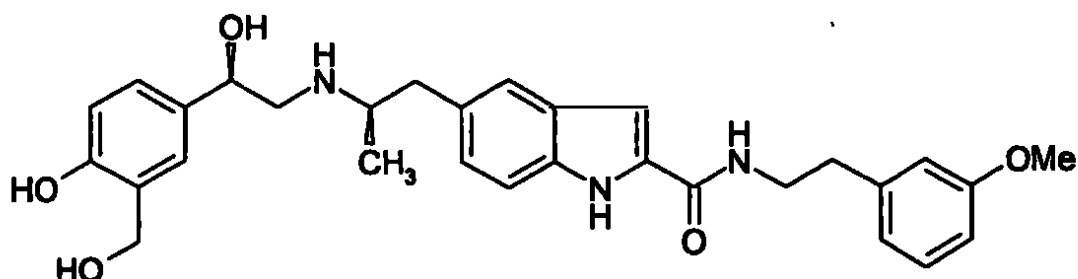


- 10 Prepared from 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-N-(3-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide (Preparation 4) according to the method described above to give the title compound as a colourless foam.

- 15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.34-4.31 (2H, d), 7.26-7.21 (1H, t), 7.18-7.17 (1H, m), 7.05-6.94 (5H, m), 6.82-6.80 (1H, m), 6.61-6.59 (1H, d), 4.62-4.56 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.02-2.89 (2H, m), 2.76-2.69 (3H, m), 1.12-1.10 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.

- EXAMPLE 5 : 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1H-indole-2-carboxamide**
- 20 carboxamide

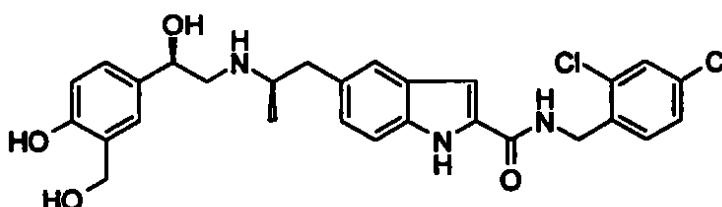


Prepared from 5-[(2R)-2-((2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1H-indole-2-carboxamide (Preparation 5) according to the method described above
5 to give the title compound as a colourless foam.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.33-7.31 (2H, d), 7.21-7.17 (2H, m), 7.01-6.93 (3H, m), 6.85-6.84 (2H, m), 6.77-6.74 (1H, m), 6.61-6.59 (1H, d), 4.63-4.60 (1H, m), 4.56 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.62-3.58 (2H, t), 3.03-2.98 (1H, m), 2.94-2.88 (3H, m), 2.81-2.67 (3H, m), 1.12-1.10 (3H, d) ppm.

10 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 518.

Example 6 : 5-[(2R)-2-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide



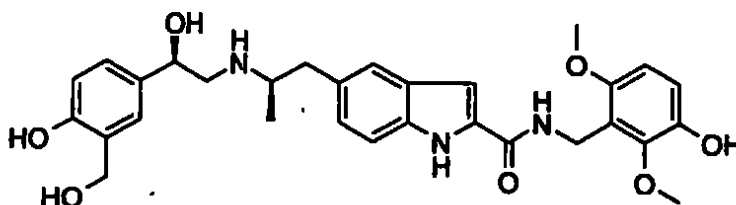
15

Prepared using the amide from Preparation 6 and the method described for Example 1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.48-7.47 (1H, d), 7.44-7.42 (1H, d), 7.34-7.30 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.03-6.95 (2H, m), 6.61-6.59 (1H, d),
20 4.65 (2H, s), 4.63-4.59 (1H, m), 4.55 (2H, s), 3.03-2.98 (1H, m), 2.96-2.91 (1H, m), 2.80-2.68 (3H, m), 1.13-1.11 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [MH]⁺ 542.

Example 7 : 5-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

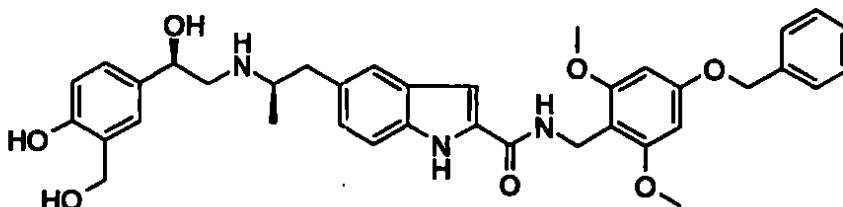


5 Prepared using the amide from Preparation 8 and the method described for Example 1.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ = 7.30 (2H, m), 7.17 (1H, bd), 6.96 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.65 (3H, s), 4.60 (1H, m), 4.55 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.72 (3H, m), 1.10 (3H, d) ppm.

10 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 572.

Example 8 : 5-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-benzoyloxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2-benzoyloxy-6-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide



15

Prepared using the amide from Preparation 9 and the method described for Example 1.

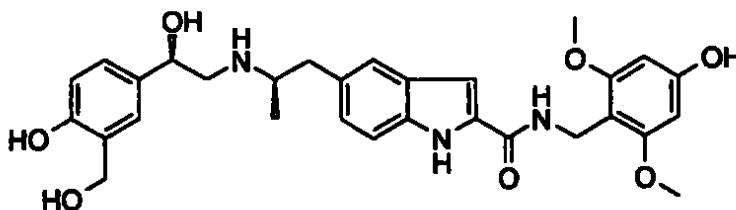
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ = 7.45 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.30 (3H, m), 7.16 (1H, d), 6.95 (3H, m), 6.58 (1H, d), 6.32 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.58 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.82 (6H, s), 2.90 (2H, m), 2.68 (3H, m), 1.08 (3H, d) ppm.

20

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 640, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 662.

Example 9 : 5-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(4-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

25

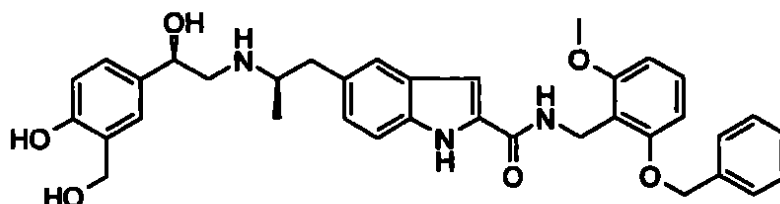


Example 8 (137 mg, 182 μ mol) was hydrogenated at 50 psi at 30 °C for 6 h in ethanol (20 ml) in the presence of 10 % palladium-on-carbon catalyst (20 mg). The mixture was filtered through a filter-aid and the solvent removed. The crude material was purified by chromatography (0-7 % MeOH in CH₂Cl₂ and 1 % NH₃) to yield a clear glass (73 mg).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ = 7.37 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.24 (1H, bd), 7.03 (2H, bd), 6.96 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.13 (2H, s), 4.71 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.80 (6H, s), 3.22 (1H, m), 2.96 (3H, m), 2.75 (1H, m), 1.16 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 550, [M+Na]⁺ 572.

Example 10 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-N-(2-benzoyloxy-6-methoxybenzyl)-1H-indol-2-carboxamide



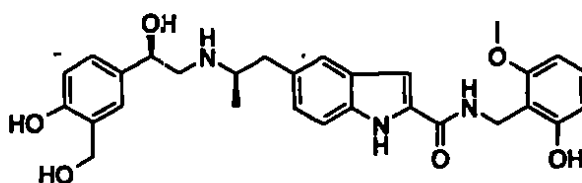
Prepared using the amide from Preparation 10 and the method described for Example 1.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ = 7.74 (1H, bd), 7.36 (6H, m), 7.15 (1H, bd), 6.96 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.16 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.59 (1H, m), 4.54 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.87 (3H, s), 2.893 (2H, m), 2.70 (3H, m), 1.09 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 610, [M+Na]⁺ 632.

Example 11 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-N-(2-hydroxy-6-methoxybenzyl)-1H-indole-2-

37

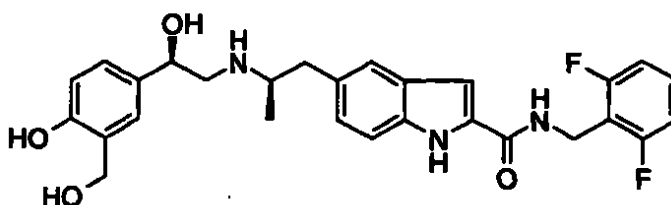
carboxamide

Prepared using the ether from Example 10 and the method described for Example 9.

- 5 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 11.45 (1H, s), 9.99 (1H, bs), 9.14 (1H, bs), 8.62 (1H, bs), 7.31 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.08 (1H, t), 6.96 (2H, dt), 6.65 (1H, d), 6.36 (2H, t), 4.94 (2H, m), 4.42 (5H, m), 3.77(3H, s), 2.82-2.73 (2H, m), 2.60 (1H, d), 2.43 (1H, m), 0.89 (3H, d) ppm.
LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 542.

10

Example 12 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-N-(2,6-difluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

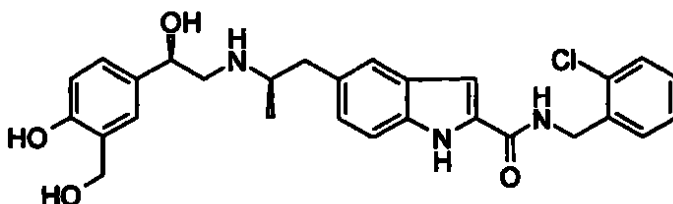


- 15 The acid from Preparation 11 (145 mg, 292 μmol) in DMF (1 ml) was treated with 2,6-difluorobenzylamine (43 mg, 301 μmol), pyridine (26 mg, 325 μmol), HOBt (43 mg, 320 μmol) in DMF (1ml) and WSCDI (62 mg, 322 μmol) in DMF (1 ml) and the mixture shaken overnight. The solvent was removed *in vacuo* and replaced with DCM (2ml) and water (0.5 ml). The organic phase was
20 separated using a PTFE frit cartridge and the solvent removed *in vacuo*. Ammonium fluoride (108 mg, 292 μmol) in MeOH (1.9 ml) and water (1.1 ml) was added to the crude material and the mixture shaken at 40 °C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the crude material taken up in DMSO (1 ml) and filtered before being purified by reverse phase HPLC.
- 25 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.49 (1H, s), 7.44-7.42 (1H, d), 7.39-7.32 (2H, m), 7.15-7.11 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.02-6.94 (2H, m), 6.78-6.76 (1H, d), 4.87

(1H, partially obscured by solvent), 4.68 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.61-3.54 (1H, m), 3.26-3.12 (3H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 1.26-1.25 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ found 510.2178; requires 510.2199.

5 Example 13 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



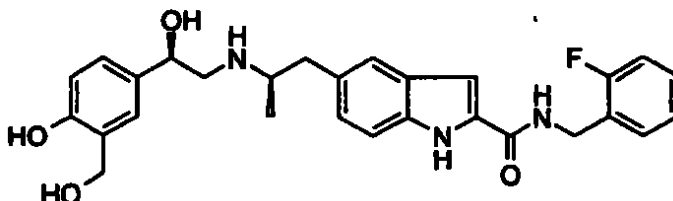
Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

10 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.52 (1H, s), 7.46-7.40 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.29-7.26 (2H, m), 7.15-7.13 (3H, m), 6.78-6.76 (1H, d), 4.89 (1H, partially obscured by solvent), 4.69 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.63-3.55 (1H, m), 3.28-3.113 (3H, m), 2.89-2.83 (1H, m), 1.28-1.26 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ found 508.1979; requires 508.1998.

15

Example 14 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

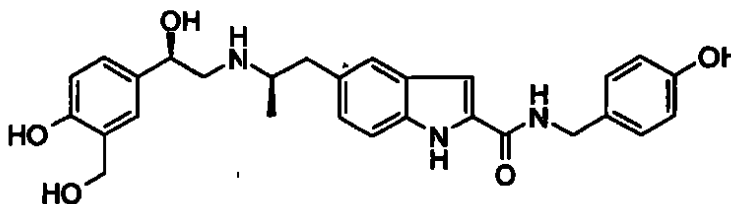
20

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.51 (1H, s), 7.45-7.40 (2H, m), 7.37-7.26 (2H, m), 7.16-7.07 (5H, m), 6.78-6.76 (1H, d), 4.88 (1H, partially obscured by solvent), 4.66-4.64 (4H, m), 3.63-3.54 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.27-1.26 (3H, d) ppm.

25 HRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ found 492.2274; requires 492.2293.

38

Example 15 : 5-[(2R)-2-({(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl}amino)propyl]-N-(4-hydroxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide



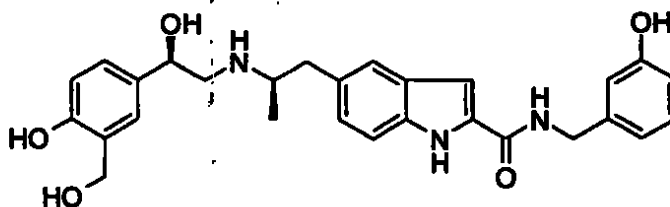
Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for

5 Example 12.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.50 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.19 (2H, d), 7.15-7.11 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.78-6.73 (3H, m), 4.88 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.61-3.53 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.27-1.26 (3H, d) ppm.

10 HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 490.2321; requires 490.2337.

Example 16 : 5-[(2R)-2-({(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl}amino)propyl]-N-(3-hydroxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

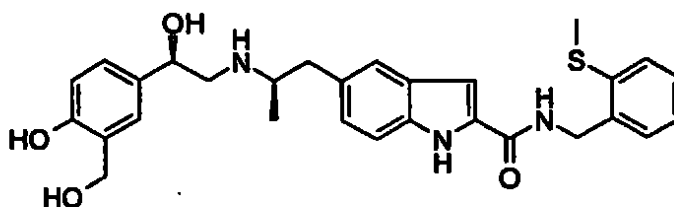


15 Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.51 (1H, s), 7.46-7.43 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.16-7.03 (4H, m), 6.83-6.76 (3H, m), 6.68-6.66 (1H, d), 4.90 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.63-3.54 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.27-1.26 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 490.2319; requires 490.2337.

Example 17 : 5-[(2R)-2-({(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl}amino)propyl]-N-(2-methylsulfanylbenzyl)-1H-indole-2-
25 carboxamide

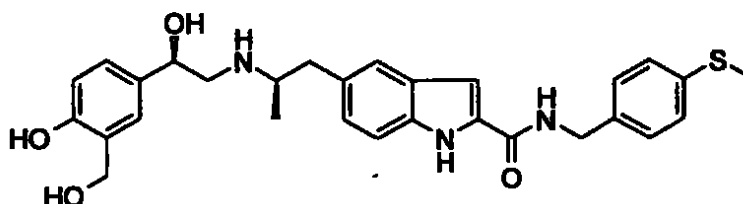


Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12, using 2 equivalents of pyridine.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ =7.52 (1H, s), 7.45-7.43 (1H, d), 7.35-7.26 (4H, m), 7.17-7.11 (4H, m), 6.77 (1H, d), 4.88 (1H, partially obscured by solvent), 4.66-4.65 (4H, m), 3.63-3.55 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.83 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.27 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ found 520.2246; requires 520.2265.

10 **Example 18 : 5-[(2R)-2-({(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl}amino)propyl]-N-(4-methylsulfanylbenzyl)-1H-indole-2-carboxamide**



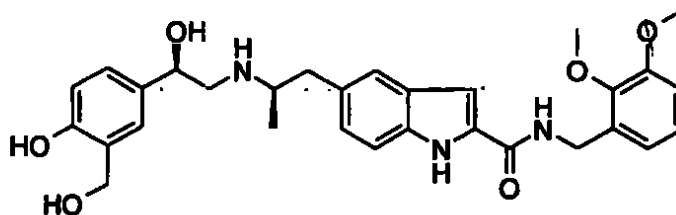
Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ =7.51 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.34-7.29 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.77 (1H, d) 4.88 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.61-3.56 (1H, m), 3.27-3.12 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.27-1.26 (3H, d) ppm.

20 HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ found 520.2245; requires 520.2265.

Example 19 : 5-[(2R)-2-({(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl}amino)propyl]-N-(2,3-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

39



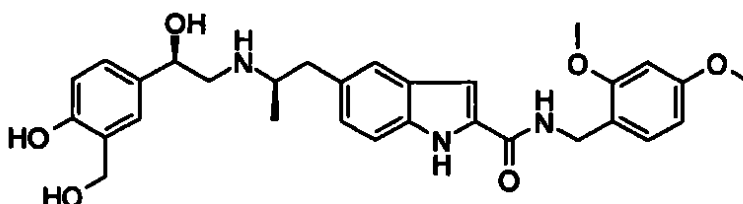
Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.51 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.15-7.12 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.05-6.99 (1H, m), 6.96-6.92 (2H, m), 6.77 (1H, d), 4.88 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.62 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.61-3.55 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.27-1.26 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ found 534.2579; requires 534.2599.

10

Example 20 : 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide



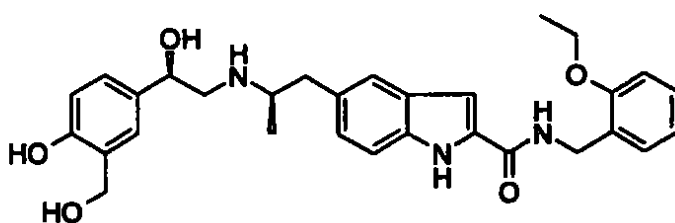
15 Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.50 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.15-7.09 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.77 (1H, d), 6.55 (1H, s), 6.51-6.44 (1H, m), 4.89 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.62-3.56 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.27-1.26 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ found 534.2577; requires 534.2599.

Example 21 : 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2-ethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

25



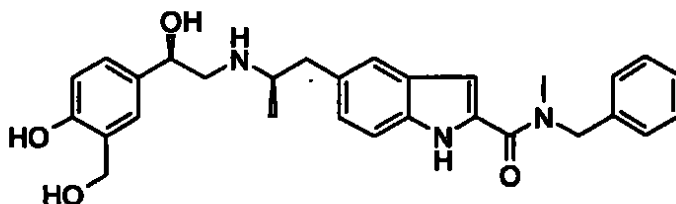
Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.51 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.28-7.20 (2H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.96-6.94 (1H, d), 6.91-6.87 (1H, t), 6.78 (1H, s), 4.89 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.10 (2H, q), 3.62-3.56 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.44-1.40 (3H, t), 1.28-1.26 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ found 518.2631; requires 518.2650.

10

Example 22 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-N-benzyl-N-methyl-1H-indole-2-carboxamide



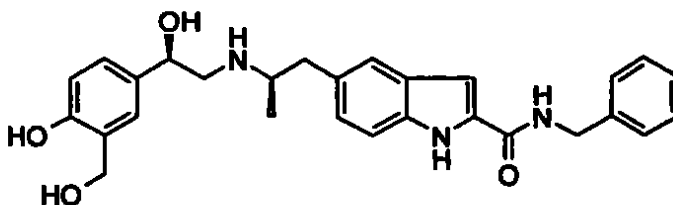
Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

15

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.54-7.27 (9H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 6.77 (1H, d), 5.08-4.92 (1H, m), 4.90 (2H, partially obscured by solvent), 4.64 (2H, s), 3.61-3.53 (1H, m), 3.28-3.05 (6H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 1.26-1.25 (3H, d) ppm.
LRMS (APCI) : m/z [M+H]⁺ 488, [M-H]⁻ 486.

20

Example 23 : [(2R)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-N-benzyl-1H-indole-2-carboxamide



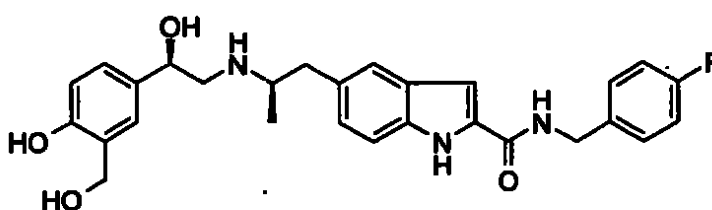
10

Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.51 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.38-7.30 (5H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 7.15-7.12 (2H, m), 7.08 (1H, s), 6.78-6.76 (1H, d), 4.88 (1H, partially obscured by solvent), 4.65 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.61-6.56 (1H, m), 3.27-3.13 (3H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 1.27 (3H, s) ppm.

HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 474.2370; requires 474.2388.

10 **Example 24 : [(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide**

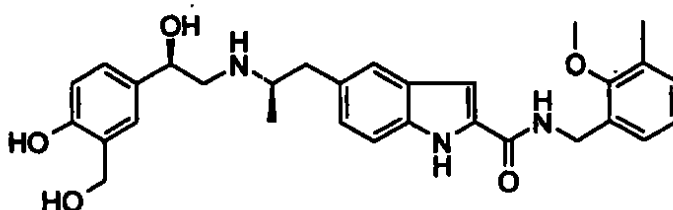


Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Example 12.

15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.88 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.33-7.57 (7H, m), 7.13 (2H, m), 7.05 (2H, t), 6.77 (1H, d), 4.85 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.54-3.62 (1H, m), 3.13-3.27 (3H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 1.27 (3H, d) ppm.

HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 492.2275; requires 492.2300.

20 **Example 25 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-methoxy-3-methyl-benzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide**

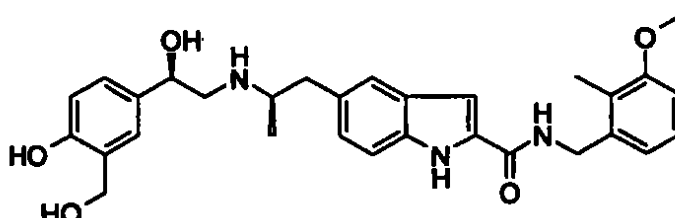


Prepared using the acid from Preparation 46 and the method described for Example 12.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.44 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.27(1H, s), 7.17 (1H, d), 7.12-7.05 (4H, m), 6.99 (1H, t), 6.70 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.61(3H, s), 3.80 (3H, s), 3.12-2.95(4H, m), 2.79 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.19 (3H, d) ppm.
HRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ found 518.2650, $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5$ requires 518.2646

5

Example 26 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(3-methoxy-2-methylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

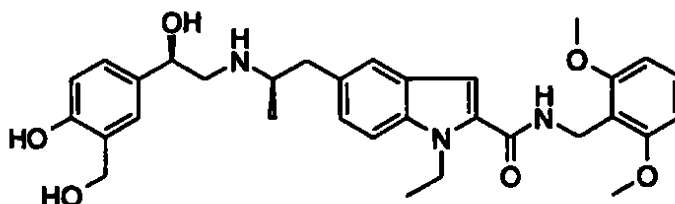


- 10 Prepared using the acid from Preparation 45 and the method described for Example 12.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.56 (2H, d), 7.15 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.01-6.95 (4H, m), 6.83 (1H, d), 6.60 (1H, d) 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.01-2.95(2H, m), 2.80-2.62 (3H, m), 2.25 (3H, s), 1.13 (3H, d) ppm.

- 15 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.63

Example 27 : 1-Ethyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



20

- Prepared using the acid from Preparation 31 and the method described for Example 12.

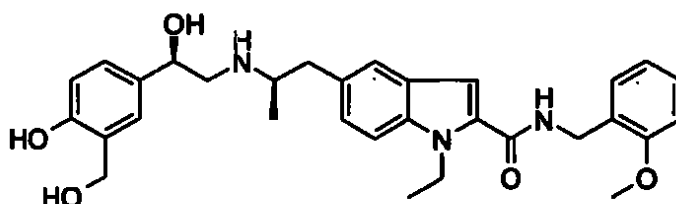
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.31-7.24 (3H, m), 7.16 (1H, bs), 7.02-6.96 (2H, m), 6.75-6.58 (4H, m), 4.64-4.50 (7H, m), 3.86 (6H, s), 2.99-2.91 (2H, m),

- 25 2.74-2.67 (3H, m), 1.33 (3H, t), 1.11 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 562, $[M+Na]^+$ 584.

Example 28 : 1-Ethyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-ethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-

5 carboxamide

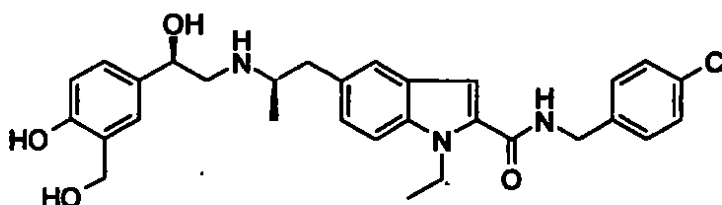


Prepared using the amide from Preparation 31 and the method described for Example 12.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.32-7.23 (4H, m), 7.16 (1H, bs), 7.03-6.89 (5H, m), 6.60 (1H, d), 4.61-4.50 (7H, m), 3.87 (3H, s), 2.96-2.89 (2H, m), 2.73-2.65 (3H, m), 1.32 (3H, t), 1.10 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 532, $[M+Na]^+$ 554.

Example 29 : 1-Ethyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(4-chlorobenzyl)-1*H*-indole-2-
15 carboxamide

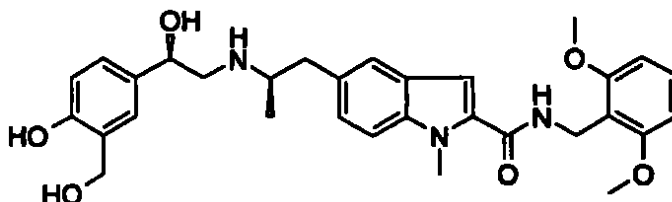


Prepared using the amide from Preparation 31 and the method described for Example 12.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.37-7.30 (6H, m), 7.16 (1H, bs), 7.04-7.01 (1H, m), 6.97-6.95 (2H, m), 6.60 (1H, d), 4.60-4.49 (7H, m), 2.96-2.88 (2H, m), 2.72-2.64 (3H, m), 1.32 (3H, t), 1.10 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 536, $[M+Na]^+$ 558.

Example 30 : 1-Methyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-Indole-2-carboxamide

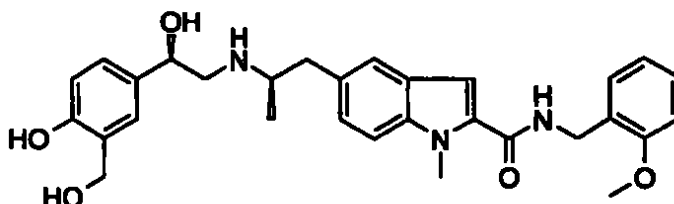


5 Prepared using the amide from Preparation 26 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.28-7.24 (3H, m), 7.13 (1H, bs), 7.00 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.77 (1H, s), 6.65 (2H, d), 6.53 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.59-4.56 (1H, m), 4.49 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.87 (6H, s), 2.98-2.92 (2H, m), 2.72-2.63 (3H, m), 1.11 (3H, m) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 548, [M+Na]⁺ 570.

Example 31 : 1-Methyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-Indole-2-carboxamide

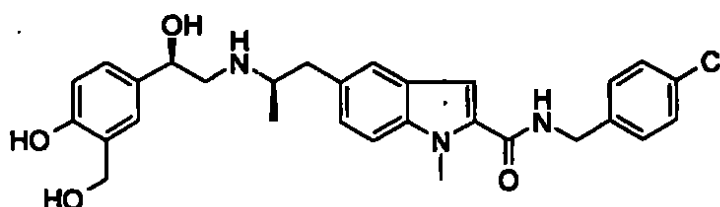


Prepared using the amide from Preparation 26 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.32-7.24 (4H, m), 7.12 (1H, bs), 7.02-6.89 (5H, m), 6.53 (1H, d), 4.58-4.53 (3H, m), 4.49 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.95-2.88 (2H, m), 2.75-2.59 (3H, m), 1.12-1.10 (3H, m) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 518, [M+Na]⁺ 540.

Example 32 : 1-Methyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl]amin)propyl]-*N*-(4-chlorobenzyl)-1*H*-Indole-2-carboxamide

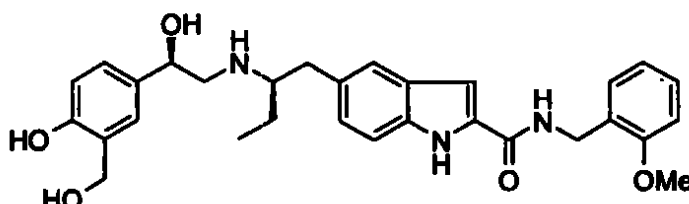


Prepared using the amide from Preparation 26 and the method described for Example 12.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.39-7.27 (6H, m), 7.11 (1H, bs), 7.02 (1H, d), 6.95 (1H, s), 6.91 (1H, d), 6.54 (1H, d), 4.57-4.54 (3H, m), 4.49 (2H, s), 3.99 (3H, s), 2.95-2.89 (2H, m), 2.77-2.60 (3H, m), 1.11 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 522, [M+Na]⁺ 544

Example 33 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)butyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

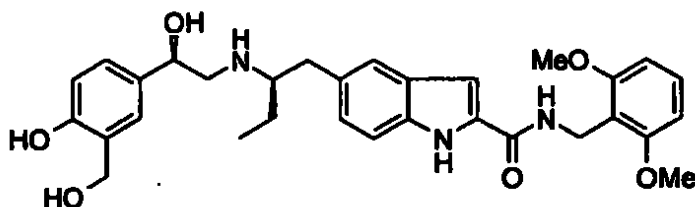


A solution of Preparation 40 (158 mg, 220 μ mol) in ethanol (10 ml) was treated with ammonium formate (70 mg, 1.1 mmol) and palladium hydroxide on carbon (10 mg) and heated to reflux for 2 h. Ammonium fluoride (40 mg, 1.1 mmol) in water (1 ml) was then added and the resulting mixture stirred at 40 °C for 24 h. The solvents were then removed and the crude material taken up in ethyl acetate, washed with water (containing 1 % 0.88 ammonia) and dried (Na₂SO₄). The product was purified by chromatography (2-5 % MeOH in CH₂Cl₂ and 0.3 % NH₃) to yield a colourless solid (66 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.38-7.15 (5H, m), 7.04-6.88 (5H, m), 6.60-6.54 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.58-4.52 (3H, m), 3.86 (3H, s), 2.89-2.59 (5H, m), 1.61-1.39 (2H, m), 0.98-0.94 (3H, t) ppm.

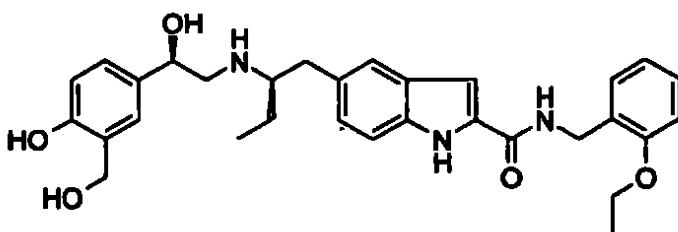
LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 518, [M+Na]⁺ 540.

Example 34 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)butyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



- 5 Prepared using the ether from Preparation 41 and the method described for Example 33.
- ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.38-7.12 (4H, m), 6.98-6.90 (3H, m), 6.68-6.65 (2H, d), 6.58-6.56 (1H, d), 4.66 (2H, s), 4.58-4.53 (3H, m), 3.86 (6H, s), 2.88-2.59 (5H, m), 1.60-1.38 (2H, m), 0.98-0.93 (3H, t) ppm.
- 10 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 570.

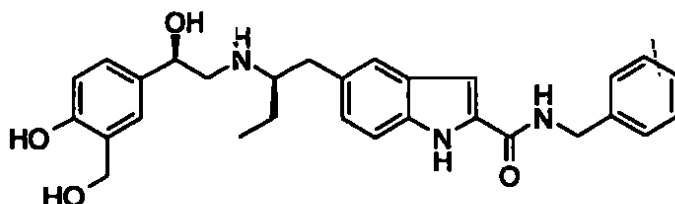
Example 35 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)butyl]-*N*-(2-ethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



- 15 Prepared using the ether from Preparation 42 and the method described for Example 33.
- ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.35-7.16 (5H, m), 7.04-6.88 (5H, m), 6.58-6.56 (1H, d), 4.61 (2H, s), 4.58-4.52 (3H, m), 4.15-4.06 (2H, q), 2.90-2.59 (5H, m), 1.62-1.40 (5H, m), 0.98-0.93 (3H, t) ppm.
- 20 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 554.

Example 36 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethyl]amino)butyl]-*N*-benzyl-1*H*-indole-2-carboxamide

213



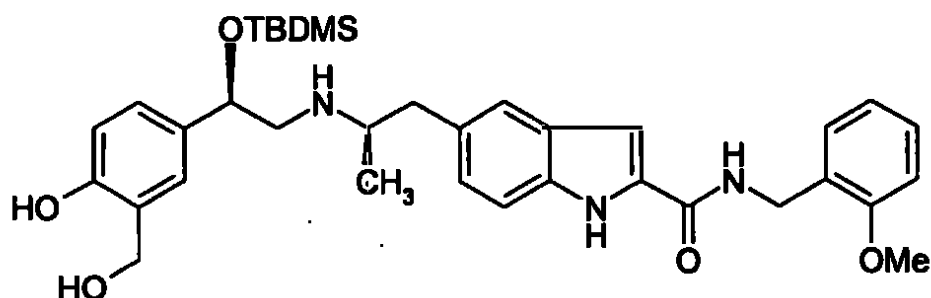
Prepared using the ether from Preparation 39 and the method described for Example 33.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.41-6.92 (11H, m), 6.58-6.56 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.57-4.51 (3H, m), 2.88-2.58 (5H, m), 1.62-1.38 (2H, m), 0.98-0.92 (3H, t) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 510.

The following Preparations describe the preparation of certain intermediates used in the preceding Examples.

PREPARATION 1 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-N-(2-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide



A solution of 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-1H-indole-2-carboxylic acid (Preparation 11, 0.25 g, 0.50 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (106 mg, 0.55 mmol), hydroxybenzotriazole (75 mg, 0.55 mmol) in N, N-dimethylformamide (5 ml) was treated with triethylamine (0.15 ml, 0.55 mmol) and 2-methoxybenzylamine (0.07 ml, 0.55 mmol) and the resulting suspension left to stir at room temperature under

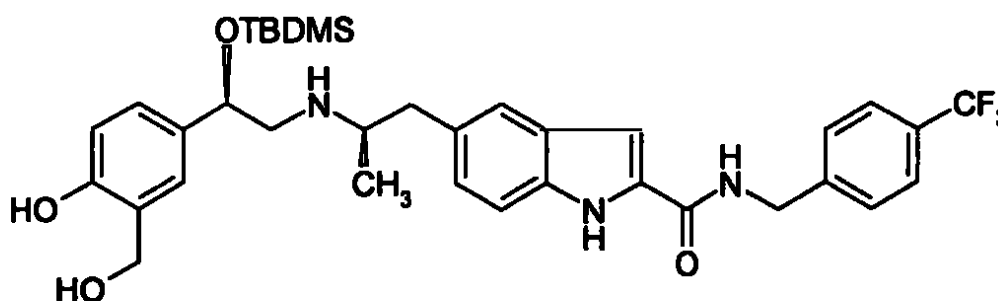
a nitrogen atmosphere for 18 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between dichloromethane (50 ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate (20 ml). The organic phase was separated, dried (sodium sulphate) and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by flash
 5 column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol (95:5 changing to 90:10, by volume) to give the title compound as a colourless foam (76 mg).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.35-7.23 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.01-6.89 (4H, m), 6.62-6.59 (1H, d), 4.70-4.67 (1H, t), 4.60-4.57 (4H, m), 3.89
 10 (3H, s), 3.01-2.96 (1H, m), 2.93-2.88 (1H, m), 2.75-2.61 (3H, m), 1.11-1.10 (3H, d), 0.73 (9H, s), -0.08 (3H, s), -0.25 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 618.

Analysis : Found C 66.98; H 7.67; N 6.70; $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ requires C 67.06; H 7.72; N 6.70.

15 **Preparation 2 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-indole-2-carboxamide**

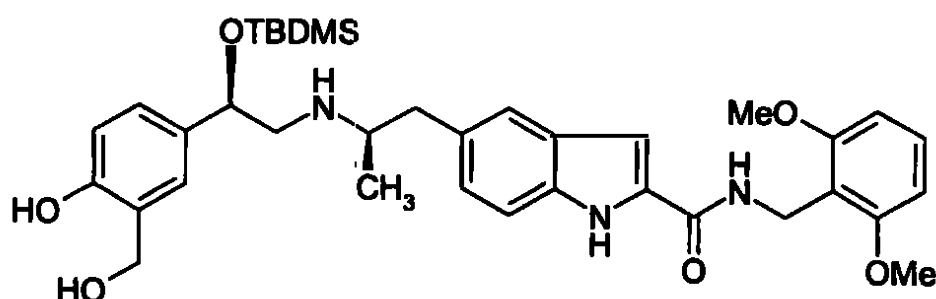


Prepared analogously to 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-N-(2-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide using 4-trifluoromethylbenzylamine to give the title
 20 compound as a pale brown foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.65-7.63 (2H, m), 7.57-7.55 (2H, m), 7.40-7.38 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.08-7.04 (2H, m), 6.99-6.97 (1H, d), 6.67-6.65 (1H, d), 4.80-4.77 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.64-4.57 (2H, m), 3.08-3.02 (2H, m), 2.86-2.78 (3H, m), 1.18-1.17 (3H, d), 0.74 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.23 (3H, s) ppm.

5 LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 656.

Preparation 3 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

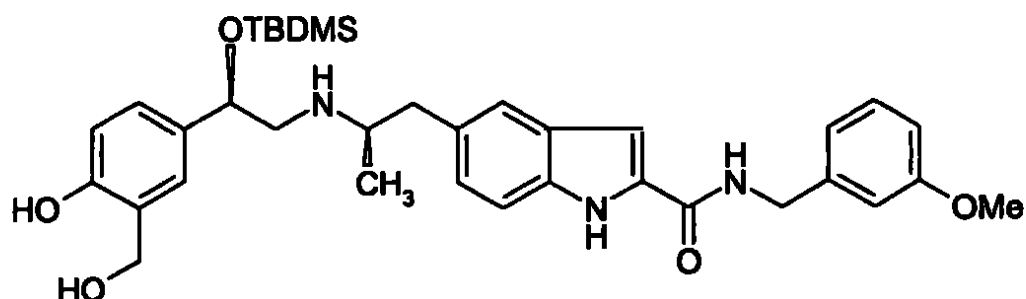


10 Prepared analogously to 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide using 2,6-dimethoxybenzylamine to give the title compound as a pale yellow foam.

15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.35-7.28 (3H, m), 7.18 (1H, bs), 7.02-6.95 (3H, m), 6.71 (2H, d), 6.63 (1H, d), 4.70-4.68 (3H, m), 4.62-4.56 (2H, m), 3.90 (6H, s), 3.00-2.89 (2H, m), 2.72-2.62 (3H, m), 1.11 (3H, d), 0.76 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.22 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 648, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 670.

20 **Preparation 4** : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-*N*-(3-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



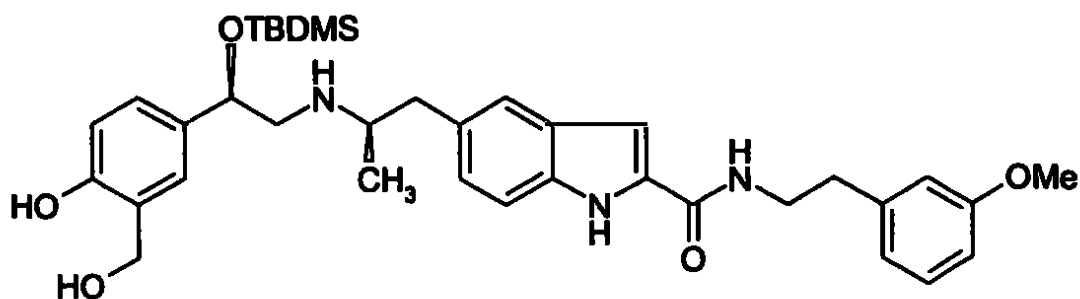
Prepared analogously to 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide using 3-methoxybenzylamine to give the title compound
5 as a pale brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.36-7.34 (2H, m), 7.25-7.21 (1H, t), 7.17 (1H, s), 7.05-7.00 (2H, m), 6.95-6.94 (3H, m), 6.82-6.80 (1H, m), 6.62-6.60 (1H, d), 4.71-4.68 (1H, m), 4.62-4.54 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.02-2.90 (2H, m), 2.73-2.64 (3H, m), 1.12-1.10 (3H, d), 0.71 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.26 (3H, s) ppm.

10 LRMS (electrospray) : *m/z* [M+H]⁺ 618.

Analysis : Found C 66.45; H 7.57; N 6.63; C₃₅H₄₇N₃O₅Si. 0.85H₂O requires C 66.39; H 7.75; N 6.64.

Preparation 5 : 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-*N*-(2-(3-methoxyphenyl)ethyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
15



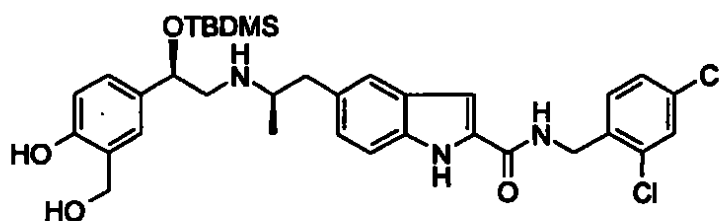
Prepared analogously to 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl}amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-

indole-2-carboxamide using 3-methoxyphenethylamine to give the title compound as a pale brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.35-7.33 (2H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 6.95-6.93 (2H, m), 6.84-6.83 (2H, m), 6.77-6.74 (1H, m), 6.63-6.61 (1H, d), 4.73-4.71 (1H, m), 4.62-4.55 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.62-3.59 (2H, t), 3.09-3.04 (1H, m), 2.98-2.85 (4H, m), 2.76-2.68 (2H, m), 1.13-1.12 (3H, d), 0.72 (9H, s), -0.08 (3H, s), -0.25 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 632.

10 **Preparation 6 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-N-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide**

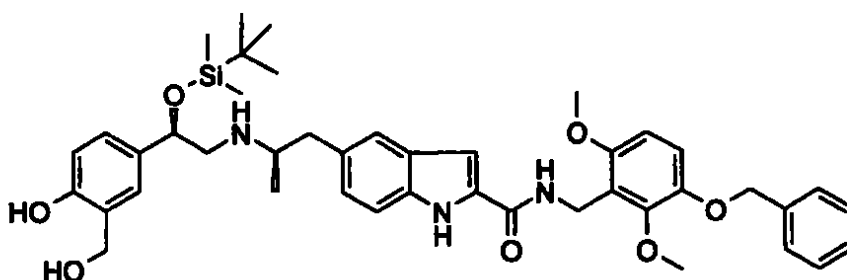


Prepared using the acid from Preparation 11 and the method described for Preparation 1.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.47 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.33-7.29 (3H, m), 7.15 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.00 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.67 (13H, m), 4.60-4.53 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.73 (2H, m), 2.63 (1H, m), 1.10 (3H, d), 0.72 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.26 (3H, s)

20 LRMS (APCI) : m/z [M]⁺ 656.

Preparation 7 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-N-(3-benzoyloxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

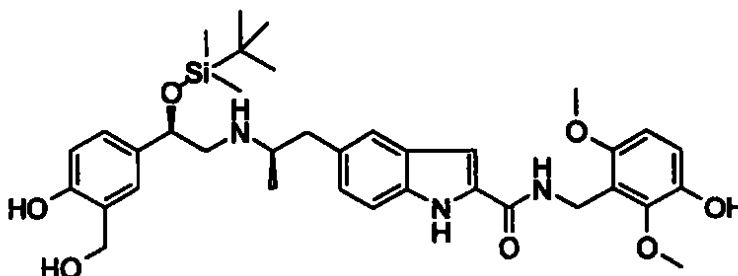


Prepared using the acid from Preparation 11, the amine from Preparation 59 and the method described for Preparation 1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = -0.21 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.10 (3H, bs), 2.55-2.95 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.60 (3H, s), 4.78 (2H, d), 5.10 (2H, s), 6.50-6.70 (3H, m), 6.78-6.98 (5H, m), 7.27-7.43 (6H, m), 9.15 (1H, s).

LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$, 754, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 776.

10 **Preparation 8 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl]amino)propyl]-N-(3-hydroxy-2,6-dimethoxy benzyl)-1H-indole-2-carboxamide**



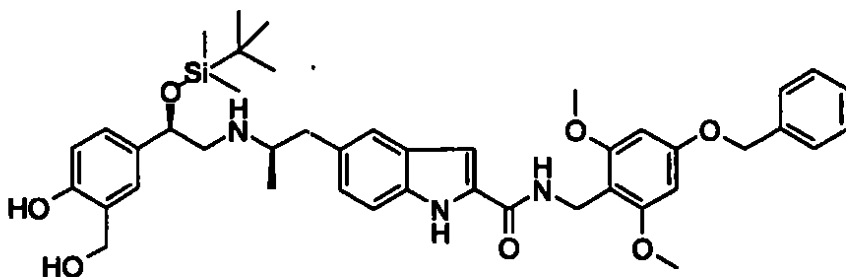
Preparation 7 (137 mg, 182 μmol) was hydrogenated with palladium on carbon (10%, 20 mg) at 50 psi for 12 h at 30 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was filtered through a filter-aid and the solvent removed. The crude material was then purified by chromatography (0-7 % MeOH in CH_2Cl_2 and 1 % ammonia) to yield a clear glass (73 mg).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = -0.27 (3H, s), -0.10 (3H, s), 0.72 (9H, s), 1.09 (3H, m), 2.69 (3H, m), 3.13 (2H, m), 3.34 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.56 (1H, d), 4.65 (2H, bs), 4.92 (3H, m), 6.59 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.97 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.30 (2H, m) ppm.

286

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$, 664, $[M+Na]^+$, 696.

Preparation 9 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)propyl]-*N*-(4-benzoyloxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

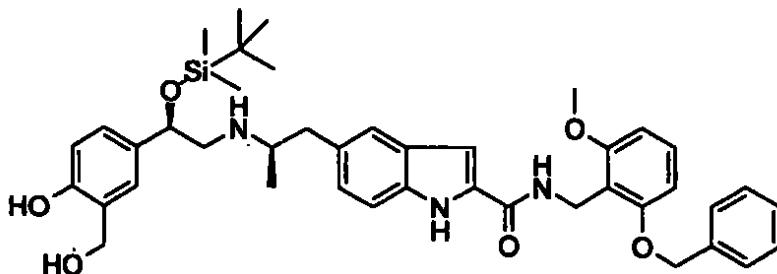


Prepared using the acid from Preparation 11, the amine from Preparation 49 and the method described for Preparation 1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = -0.24 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.75 (9H, s), 10.6 (3H, d), 2.53 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.83 (6H, s), 4.60 (3H, bs), 4.69 (2H, d), 5.06 (2H, s), 6.23 (2H, s), 6.60 (3H, m), 6.76 (1H, s), 6.93 (2H, t), 7.26 (1H, m), 7.33-7.45 (6H, m), 9.38 (1H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$, 754, $[M+Na]^+$, 776.

Preparation 10 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)propyl]-*N*-(2-benzoyloxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



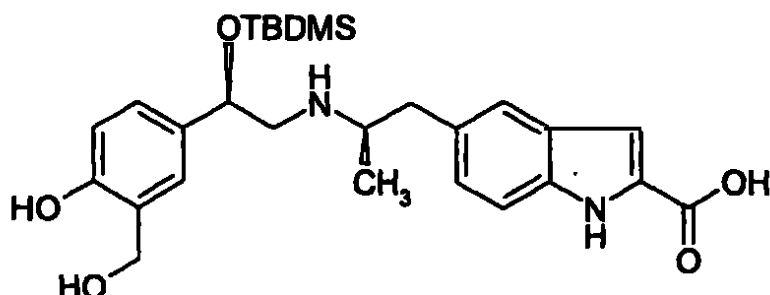
Prepared using the acid from Preparation 11, the amine from Preparation 52 and the method described for Preparation 1.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = -0.23 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.76 (9H, s), 1.07 (3H, d), 2.54 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.60 (1H, s), 4.84 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.43 (1H, s), 6.60 (1H, t), 6.67 (1H, d), 6.76 (1H, d),

6.82 (1H, t), 6.94 (2H, d), 7.23 (2H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.48 (2H, m), 9.26 (1H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$, 724, $[M+Na]^+$, 746.

Preparation 11 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid



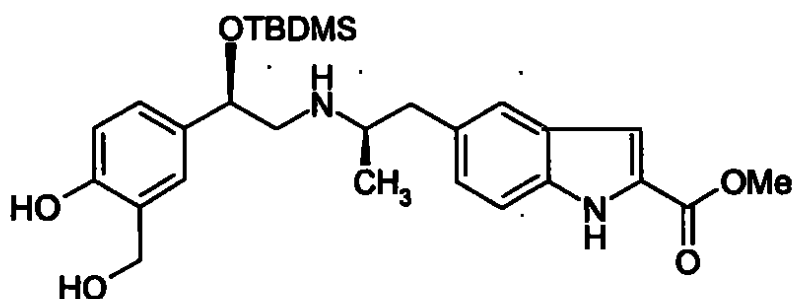
A solution of methyl 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxylate (Preparation 12, 0.30 g, 0.59 mmol) in 1,4-dioxane (10 ml) was treated with a solution of sodium hydroxide (59 mg, 1.46 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture left to stir at room temperature for 30 minutes. After this time the reaction mixture was heated to 90°C for 30 minutes and then cooled to room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue re-dissolved in water (20 ml) and pH adjusted to 7 by addition of 2N Hydrochloric acid. The solid that formed was filtered off, solubilised in a mixture of dichloromethane and methanol (20 ml 90:10 by volume), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed in vacuo to give the title compound as a pale orange foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.47-7.42 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.11-7.03 (3H, m), 6.76-6.74 (1H, d), 4.99-4.97 (1H, m), 4.67-4.58 (2H, m); 3.60-3.55 (1H, m), 3.28-3.26 (1H, m), 3.16-3.12 (1H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.94-2.88 (1H, m), 1.28-1.26 (3H, d), 0.74 (9H, s), -0.03 (3H, s), -0.22 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$, 499.

CPA

Preparation 12: Methyl 5-((2R)-2-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl)-1H-indole-2-carboxylate



5

A suspension of methyl 5-((2R)-2-(((2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)amino)propyl)-1H-indole-2-carboxylate (Preparation 13, 0.38 g, 0.63 mmol) and 10% palladium on carbon (78 mg) in ethanol (20 ml) was stirred under an atmosphere of hydrogen (60psi) at room temperature for 16 hours. The catalyst was filtered off through arbocel and the solvent removed in vacuo to give the title compound as a pale pink foam (316 mg), which was used without further purification.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.36-7.32 (2H, m), 7.15 (1H, bs), 7.09 (1H, bs), 7.05-7.04 (1H, m), 6.95-6.93 (1H, m), 6.62 (1H, d), 4.69-4.66 (1H, m), 4.57 (2H, s), 3.92 (3H, s), 2.98-2.85 (2H, m), 2.70 (2H, d), 2.63-2.59 (1H, m), 1.08 (3H, d), 0.71 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.26 (3H, s) ppm.

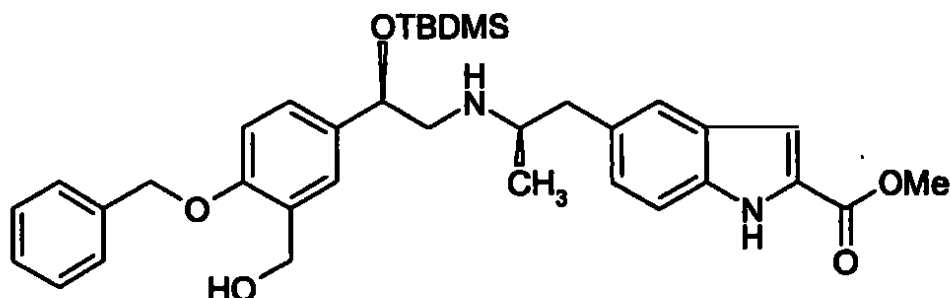
15

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 513, [M+Na]⁺ 535.

Analysis : Found C 64.89; H 7.93; N 5.08; C₂₈H₄₀N₂O₅Si. 0.25H₂O requires C 65.02; H 7.89; N 5.42

20 Optical Rotation [α]₂₅^D = -84.02° 0.4mg/ml MeOH 635nm

Preparation 13 : Methyl 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino]propyl]-1*H*-indole-2-carboxylate



- 5 A solution of methyl 5-[(2*R*)-2-aminopropyl]-1*H*-indole-2-carboxylate (Preparation 14, 5.00 g, 21.5 mmol) and [2-(benzyloxy)-5-[(1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanol (Preparation 20, 4.86 g, 10.8 mmol) in dichloromethane (50 ml) was heated to 90°C allowing the dichloromethane to evaporate gradually. The resulting melt was left at 90°C for
- 10 16h under nitrogen. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the resulting solid triturated with dichloromethane. The solid was filtered off and the solvent removed in vacuo to give a pale orange oil. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1 by volume) to give the title
- 15 compound as a pale yellow oil (3.90 g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.44-7.27 (8H, m), 7.08-7.04 (2H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.67 (1H, d), 4.98 (2H, s), 4.72-4.67 (1H, m), 4.60 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.99-2.89 (2H, m), 2.77-2.72 (1H, m), 2.65-2.59 (2H, m), 1.11 (3H, d), 0.74 (9H, s), -0.07 (3H, s), -0.24 (3H, s) ppm.

- 20 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺603, [M+Na]⁺ 625.

Analysis : Found C 69.26; H 7.72; N 4.61; C₃₅H₄₆N₂O₅Si. 0.2H₂O requires C 69.32; H 7.71; N 4.62

Alternative process:

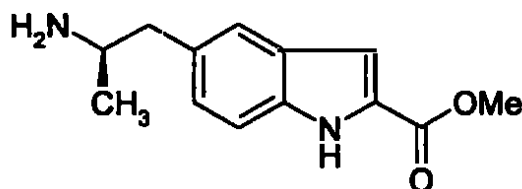
228

In a 4 l reactor, 200 g of Methyl 5-[(2*R*)-2-aminopropyl]-1*H*-indole-2-carboxylate hydrochlorid were dissolved in 830 ml of dimethylformamide, and 411 g of potassium carbonate and 123.3 g of KI were then added. 334.1 g of [2-(benzyloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy)ethyl) phenyl] methanol, dissolved in 500 ml of MTBE, were added to this mixture. The resulting suspension was stirred vigorously at an internal temperature of about 80°C - 82°C for about 26 hours. During stirring, about 80 ml of MTBE were distilled off. After cooling to room temperature, the suspension was filtered off with suction, and the residue on the frit was washed twice with in each case 100 ml of DMF. The combined organic filtrates were, with vigorous stirring, introduced into a mixture of 1.2 kg of ice, 3.8 l of deionized water and 1.6 l of toluene. After about 15 minutes of stirring, the mixture was allowed to stand for about 15 min for phase separation. The slightly turbid organic phase was separated off and the likewise turbid aqueous phase was reextracted with 1 l of toluene.

The combined toluene phases are then washed with 1.6 l of water, twice with in each case 370 ml of 0.1 N hydrochloric acid and with 500 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic phase was filtered and dried over 170 g of Na₂SO₄. The dried toluene solution was concentrated under reduced pressure to a volume of about 700 ml. Under reduced pressure the mixture was then co-distilled 4 times with in each case 250 ml of methanol, where initially about 500 ml and then about 300 ml and twice in each case about 250 ml of solvent were distilled off. The red oily residue that remains could, after being dissolved in MeOH (4 l), be used directly for the hydrogenation in the next step.

25

Preparation 14 : Methyl 5-[(2*R*)-2-aminopropyl]-1*H*-indole-2-carboxylate



A solution of methyl 5-((2*R*)-2-(((1*R*)-1-phenylethyl)amino)propyl)-1*H*-indole-2-carboxylate (Preparation 15, 9.34 g, 25.0 mmol) in ethanol (125 ml) was treated with ammonium formate (7.90 g, 125 mmol) and palladium hydroxide on carbon (2.81 g, 20% b/w palladium). The resulting suspension was purged with nitrogen and then heated to reflux for an hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through arbocel to remove catalyst residues. The filtrate was reduced in vacuo and the residue was partitioned between 0.88 ammonia (100 ml) and dichloromethane (100 ml). The organic phase was separated and the aqueous extracted with more dichloromethane (100 ml). The combined organic extracts were dried (sodium sulphate) and the solvent removed in vacuo to give the title compound as a colourless oil (6.25 g, trace solvent remaining by ¹H NMR).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.44 (1H, bs), 7.36 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.11 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.17-3.07 (1H, m), 2.77-2.61 (2H, m), 1.10 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 233, [M+Na]⁺ 255.

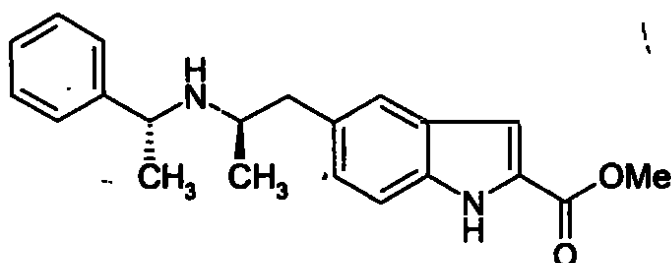
Optical Rotation [α]₂₅^D = -22.58° 6.76mg/ml MeOH 589nm

Alternative process: Methyl 5-[(2*R*)-2-aminopropyl]-1*H*-indole-2-carboxylate hydrochlorid

203 g of Methyl 5-((2*R*)-2-(((1*R*)-1-phenylethyl)amino)propyl)-1*H*-indole-2-carboxylate hydrochloride were hydrogenated over Pd(OH)₂/C at about 80°C and 5 bar for a period of 30 min. After cooling to room temperature, the catalyst was filtered off, and the clear filtrate was concentrated under reduced pressure at about 50°C to dryness.

Preparation 15 : Methyl 5-((2*R*)-2-(((1*R*)-1-phenylethyl)amino)propyl)-1*H*-indole-2-carboxylate

H9



5 A solution of 1-*tert*-butyl 2-methyl 5-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino)propyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate (Preparation 16, 20.48 g, 46.9 mmol) was treated with 4M hydrogen chloride in methanol and the resulting solution left to stir at room temperature for 16 hours and then heated at 50°C for a further 2 hours. The solvent was removed in vacuo to give a solid which was crystallised from a mixture of methanol (125 ml) and diisopropylether (50 ml) to give the title compound as a colourless crystalline solid (9.34 g, d.e.>98% as determined by ¹H NMR).

10 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.53-7.49 (5H, m), 7.40-7.38 (2H, m), 7.10, 1H, bs), 6.97 (1H, bd), 4.61 (1H, q), 3.91 (3H, s), 3.42-3.37 (1H, m), 3.26-3.19 (1H, m), 2.72-2.66 (1H, m), 1.69 (3H, d), 1.19 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 337.

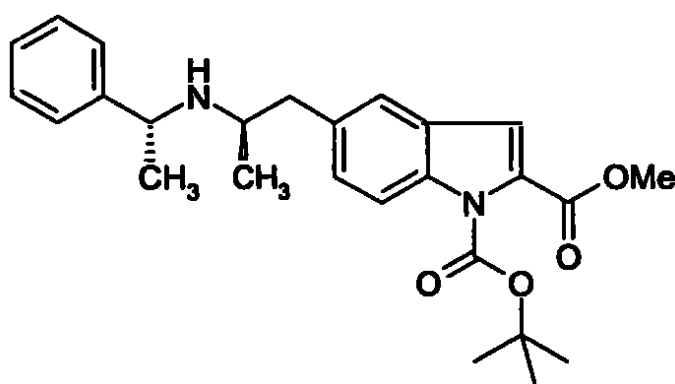
15 Alternative process: Methyl 5-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino)propyl)-1*H*-indole-2-carboxylate hydrochloride
7.79 l of toluene and 1.416 l of methanol were initially charged in a 20 l reactor. The mixture was cooled to about -6°C. Over a period of 70 min, 2242 ml of acetyl chloride were added dropwise such that the temperature in the reactor increases from -6°C to 2°C. The reaction mixture was stirred for about 20 min, and a solution of 779 g of 1-*tert*-butyl 2-methyl 5-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino)propyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate in 1046 ml of toluene was then added dropwise over a period of about 55 min such that the temperature in the reactor remains between 4°C - 10°C.

25 About 10 min after the end of the addition, the product begins to crystallize out. Over a period of about 1.5 hours, the temperature in the reaction mixture was

allowed to increase to 16°C - 17°C. At this temperature, the reaction mixture was stirred under a gentle stream of N₂ for 20 hours (overnight). The reaction mixture was cooled to about 0°C, stirred at this temperature for 1 hour and then filtered off with suction. The filter cake was washed 3 times with in each case
5 520 ml of cold (5°C) toluene.

The filter cake was dried in a fresh air drying cabinet at 50°C until the weight remains constant (clear crystals).

Preparation 16 : 1-tert-butyl 2-methyl 5-((2R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino)propyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate



10

A solution of 1-tert-butyl 2-methyl 5-(2-oxopropyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate (18.0 g, 54.32 mmol), (R)- α -methyl benzylamine (Preparation 17, 6.4 ml, 49.65 mmol), sodium triacetoxyborohydride (15.80 g, 74.55 mmol) and acetic acid (3.0 ml, 52.38 mmol) in dichloromethane (500 ml) was stirred at room
15 temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous sodium bicarbonate (200 ml) and allowed to stir until effervescence ceased. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with further dichloromethane (100 ml). The combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and the solvent removed in vacuo.
20 The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (99:1:0.1 changing to 98:2:0.2, by volume) to give a 4:1 mixture of diastereomers (R,R major) as a pale yellow oil (20.48 g).

SD

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.97-7.92 (1H, m), 7.41-7.02 (8H, m), 4.04-3.99 (1H, m), 3.96-3.94 (3H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 2.80-2.70 (1H, m), 2.53-2.48 (1H, m), 1.66 (9H, s), 1.39-1.31 (3H, 2d), 1.10-0.95 (3H, 2d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 437.

5 Alternative process:

In a 20 l reactor, , 1259.6 g of 1-*tert*-butyl 2-methyl 5-(2-oxopropyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate were dissolved in 7.28 l of toluene, and 408.98 g of R-(+)- α -methylbenzylamine were then added dropwise (about 3 min) at room temperature.

- 10 A solution of 226.33 g of glacial acetic acid in 220 ml of toluene was added dropwise over a period of about 30 min (exothermic) such that the temperature in the reactor does not exceed 20°C. Over a period of about 15 min, 1079.5 g of sodium triacetoxyborohydride were added a little at a time to the suspension such that the temperature in the reactor does not exceed 20°C. The reaction
- 15 mixture was stirred at room temperature for about 6 hours.

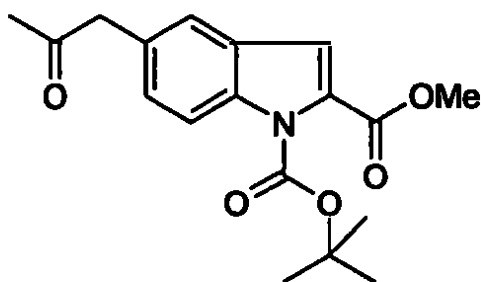
Initially, about 6.33 l of a 5% strength NaHCO₃ solution were added to the reaction mixture such that the temperature remains below 20°C (pH = 5). After about 30 minutes of stirring, the aqueous phase was separated. The organic phase was once more stirred with 6.33 l of a 5% strength NaHCO₃ solution for

20 about 30 min (pH = 8) and the aqueous phase was separated.

The combined aqueous phases were reextracted with 4 l of toluene. The combined organic phases were washed with 1.74 l of water. The toluene phase was filtered, and the solvent and the water contained therein were distilled off from the clear solution under reduced pressure.

- 25 What remains was a dark oil which was used for the next step without further purification.

Preparation 17 : 1-*tert*-butyl 2-methyl 5-(2-oxopropyl)-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate

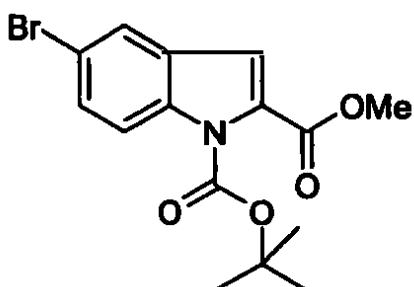


A solution of 1-*tert*-butyl 2-methyl 5-bromo-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate (Preparation 18, 12.5 g, max 32.04 mmol), tributyltin methoxide (11.0 ml, 38.2 mmol), isoprenylacetate (5.3 ml, 48.1 mmol), palladium acetate (0.36 g, 5 mol%), tri-*o*-tolylphosphine (0.97 g, 10 mol%) in toluene (40 ml) was degassed and then heated at 100°C for 8 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 ml), 4M potassium fluoride (aqueous, 100 ml) and left to stir at room temperature overnight. The resulting mixture was filtered through arboceel washing the precipitate thoroughly with ethyl acetate (100 ml) and the organic phase of the filtrate separated, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate (95:5 changing to 90:10, by volume) to give the title compound (8.2 g) as a yellow oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.05 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.78 (2H, s), 2.16 (3H, s), 1.61 (9H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M-H]⁻ 330, [M+Na]⁺ 354.

Preparation 18 : 1-*tert*-butyl 2-methyl 5-bromo-1*H*-indole-1, 2-dicarboxylate



51

A solution of methyl 5-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate (Preparation 19, 8.14 g, 32.04 mmol) in tetrahydrofuran (300 ml) was added to sodium hydride (1.35 g of a 40% dispersion in mineral oil, 33.7 mmol) at 0°C under nitrogen. The resulting mixture was left to stir until effervescence ceased (50 minutes). A
5 solution of di-*tert*-butyldicarbonate in further tetrahydrofuran (30 ml) was added to the reaction and the resulting mixture stirred vigorously, warming gradually to room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between ethyl acetate (200 ml) and water (200 ml). The organic phase was separated and the aqueous extracted with more ethyl
10 acetate (2-fold 200 ml). The combined organics were dried (magnesium sulphate) and the solvent removed in vacuo to give the title compound as a pale yellow oil (12.5 g – trace solvent remaining).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.00 (1H, s), 3.92 (3H, s), 1.61 (9H, s) ppm.

15 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 352 / 354, [M+Na]⁺ 376 / 378.

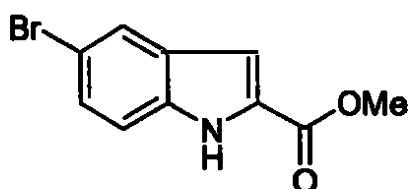
Alternative process:

5953 l of toluene, 926.26 g of Methyl 5-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate and 35.80 g of DMAP were initially charged in a 20 l reactor. At about 20°C, a solution comprising 856.63 g of Boc₂O and 1209 l of toluene was added
20 dropwise to the suspension over a period of about 1 hour. The reaction mixture was stirred at about 20°C for about 2 hours.

The reaction mixture was stirred once with 2.787 l of a 1M citric acid solution, once with 2.787 l of a semi-concentrated NaHCO₃ solution and finally once with 2.787 l of a semi-concentrated NaCl solution.

25 The toluene phase was separated and dried over 232 g of sodium sulphate. The mixture was filtered and the solvent was distilled off from the clear solution under reduced pressure at 40°C.

Preparation 19 : Methyl 5-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate



A solution of 5-Bromo-1*H*-indole-2-carboxylic acid (commercial, 10.0 g, 41.6 mmol) in methanol (200 ml) was cooled to 0°C and saturated with HCl(g). The resulting solution was allowed to warm gradually to room temperature
5 overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue treated with 0.88 ammonia (500 ml). The resulting solution was extracted with dichloromethane (3-fold 150 ml) and the combined organics dried (magnesium sulphate) and the solvent removed in vacuo to give the required product as a colourless oil (8.35 g).

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.96 (1H, bs), 7.83 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.14 (1H, s), 3.95 (3H, s) ppm.

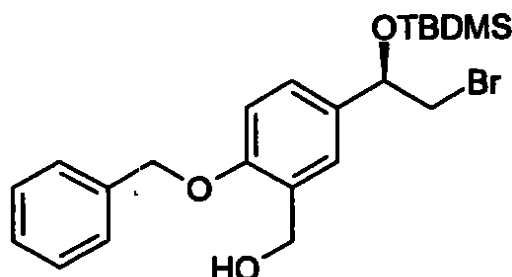
LRMS (electrospray) : m/z [M-H]⁻ 252 / 254.

Alternative process:

At room temperature and under a stream of N₂, 9.12 l of methanol and 910 g of
15 5-bromoindole-2-carboxylic acid were initially charged in a 20 l reactor. The suspension was cooled to about 0°C. With vigorous stirring, 881 ml of acetyl chloride were added dropwise with cooling over a period of about 55 min such that the temperature in the reactor does not exceed 5°C. The suspension was then heated to 60°C and the reaction mixture was stirred at 60°C for about
20 6 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature (overnight). At 480 mbar - 500 mbar, 4.76 l of methanol were then distilled off. The thick slurry that remains was still readily stirrable. The suspension was cooled to about 0°C and stirred at this temperature for about 1 hour. The precipitate was filtered off with suction and the filter cake was washed 3 times
25 with in each case 400 ml of methanol. The product, thoroughly washed, was dried in a fresh air drying cabinet at 50°C until the weight remains constant.

52

Preparation 20 : [2-(benzyloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl) phenyl]methanol



- 5 Borane methylsulfide complex (42.4 ml of ~10M solution, 424 mmol) was added drop wise to a solution of methyl 2-(benzyloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy) ethyl)benzoate (Preparation 21, 91.0 g) in tetrahydrofuran (1600 ml). The resulting mixture was then heated to reflux for 2 hours and then cooled to 0°C before quenching with methanol (270 ml). The
- 10 mixture was left to stir at room temperature for 16 hours and then the solvent removed in vacuo. The residue was partitioned between dichloromethane (500 ml) and water (500 ml). The aqueous phase was separated and extracted with more dichloromethane (500 ml) and the combined organic extracts washed with saturated aqueous sodium chloride (500 ml), dried (magnesium sulphate)
- 15 and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with cyclohexane:ethyl acetate (100:0 changing to 80:20, by volume) to give the title compound (68.7 g) as a colourless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.36 (5H, m), 7.29-7.25 (3H, m), 6.94 (1H, d), 5.12 (2H, s), 4.84-4.81 (1H, m), 4.74 (2H, s), 3.48-3.40 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.11 (3H, s), -0.07 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 473 / 475.

Alternative process: At room temperature and under a stream of N₂, 1381 g of

25 methyl 2-(benzyloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy)

ethyl)benzoate were dissolved in 6.4 l of THF in a reactor. The reaction solution was heated to about 45°C. Over a period of 2 hours, 6.4 l of the 1M BH₃/THF complex in THF were added dropwise at a steady rate such that the temperature in the reactor remains between 47°C - 50°C.

- 5 The reaction mixture was stirred at 50°C for about 6 hours.

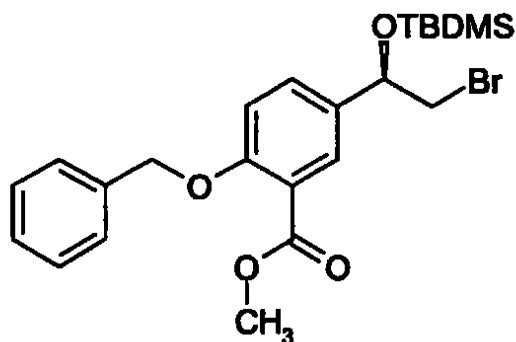
The reaction solution was then cooled to about 10°C. To decompose excess BH₃ or BH complexes, 1280 ml of an MeOH/THF mixture (1:1) were slowly added over a period of about 2 hours such that the temperature in the reactor does not exceed 10°C.

- 10 The reaction solution is concentrated under reduced pressure at 40°C. To remove residual amounts of solvents, the mixture was concentrated further at 40 mbar and 40°C. The oily residue was dissolved in 8 l of MTBE and washed 3 times with in each case 3.2 l of water.

Since the organic phase is slightly turbid, it was dried over 400 g of Na₂SO₄.

- 15 The mixture was filtered, and the solvent was distilled off from the clear solution under reduced pressure. What remains was a honey-coloured syrup.

Preparation 21 : Methyl 2-(benzyloxy)-5-((1R)-2-bromo-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy) ethyl)benzoate



- 20 At room temperature and under a stream of N₂, 2.334 l of DMF and 933.67 g of methyl 5-acetylsalicylate were initially charged in a 20 l reactor. 695.2 g of potassium carbonate were then added. At about 23°C, 860.4 g (600 ml) of benzyl bromide were added dropwise with stirring over a period of about 12 min. The reaction mixture was then heated at about 45°C for about 45 min.
- 25 The reaction mixture was stirred at 45°C for about 5 hours. The reaction mixture was cooled to about 15°C, and a total of 8.72 l of demineralized water

53

were added with stirring at this temperature over a period of about 33 min. The suspension was stirred at room temperature for about another 2.5 hours. The precipitate was filtered off with suction and the filter cake was washed twice with in each case 1.86 l of water. The filter cake was then washed with a total of
5 2.8 l of the water/2-propanol mixture (1:1). The filter cake was dried in a fresh air drying cabinet at 50°C until the weight remains constant.

At room temperature and under a stream of N₂, 1.18 l of methanol and 5.01 l of abs. THF were initially charged in a 20 l reactor. 1226.89 g of 5-Acetyl-
10 2-benzyloxy-benzoic acid methyl ester are introduced into this mixture. 2184.85 g of tetra-n-butylammonium tribromide were dissolved in 3.79 l of abs. THF. With vigorous stirring, this solution was added dropwise over a period of about 3.5 hours. After addition of about 4.5 l of the bromide solution, a product begins to precipitate. After the addition, 11.8 l of water were added dropwise over a
15 period of about 1 hour with vigorous stirring such that the temperature in the reactor remains between 15°C - 20°C. The precipitated product was filtered off with suction and washed 3 times with in each case 1.77 l of water. Then, the filter cake was sucked thoroughly dry and washed twice with in each case 1.77 l of tert-butyl methyl ether. The filter cake was dried in a fresh air drying cabinet
20 at 50°C until the weight remains constant.

Under reduced pressure, the solvent was distilled off at about 40°C. The oily residue was dissolved in 2 l of ethyl acetate and then stirred with 1 l of water and 500 ml of 2N hydrochloric acid. After phase separation, the organic phase was washed twice with in each case 500 ml of water, once with 500 ml of
25 a 5% strength NaHCO₃ solution and finally with 500 ml of a 5% strength sodium chloride solution. After drying over 100 g of Na₂SO₄, the organic phase was filtered, and the solvent was distilled off completely under reduced pressure at about 40°C. The oily residue was taken up in 1167 ml of 2-propanol. To remove remaining ethyl acetate, about 600 ml of 2-propanol were distilled off under
30 reduced pressure at about 40°C. With stirring, the distillate was replaced by about 600 ml of fresh 2-propanol. The mixture was allowed to cool to room temperature (about 20°C) and stirred at this temperature for several hours. The

precipitated product was filtered off with suction and washed 7 times thoroughly with in each case 50 ml of ice-cold 2-propanol. The filter cake was dried in a fresh air drying cabinet at about 50°C until the weight remains constant.

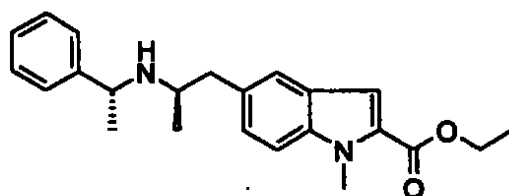
5 A solution of methyl 2-(benzyloxy)-5-[(1*R*)-2-bromo-1-hydroxyethyl]benzoate (71.05 g, 195 mmol), imidazole (18.52 g, 272 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (32.23 g, 214 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.44 g, 3.6 mmol) in DMF (270 ml) was left to stir at room temperature under a nitrogen atmosphere for a period of 24 hours. The
10 solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between ethyl acetate (500 ml) and water (500 ml). The organic phase was separated and washed with 2N hydrochloric acid (2-fold 500 ml), saturated aqueous sodium bicarbonate (2-fold 500 ml) saturated sodium chloride (500 ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed in vacuo to give the title
15 compound as a colourless oil (91.0 g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (1H, bs), 7.51-7.30 (6H, m), 7.01 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.85-4.82 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.48-3.39 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.11 (3H, s), -0.08 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 501 / 503.

20

Preparation 22 : Ethyl 1-methyl-5-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]aminopropyl)-1*H*-indole-2-carboxylate



Prepared using the procedure of Preparation 15.

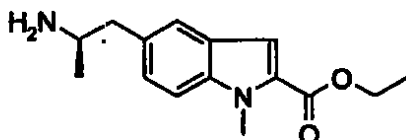
25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.56-7.48 (5H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.04 (1H, d), 4.62 (1H, q), 4.35 (2H, q), 4.03 (3H, s), 3.45-3.40 (1H, m),

gil

3.28-3.21 (1H, m), 2.74-2.69 (1H, m), 1.70 (3H, d), 1.39 (3H, t), 1.19 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 635, [M+Na]⁺ 387.

5 **Preparation 23 : Ethyl 1-methyl-5-[(2R)-2-aminopropyl]-1H-indole-2-carboxylate**

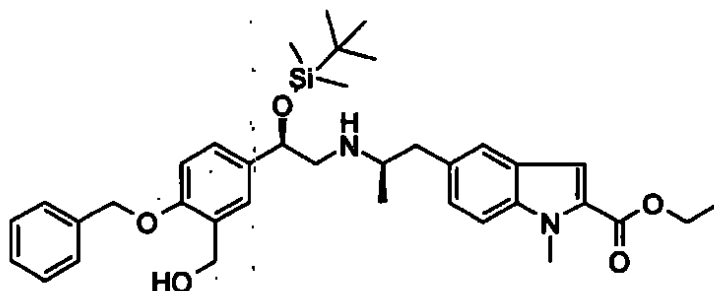


Prepared using the amine from Preparation 22 and the method described for Preparation 14.

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.46-7.40 (2H, m), 7.22-7.19 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.04 (3H, s), 3.18-3.10 (1H, m), 2.77-2.65 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.10 (3H, d) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 261, [M+Na]⁺ 283.

15 **Preparation 24 : Ethyl 1-methyl-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]aminopropyl]-1H-indole-2-carboxylate**

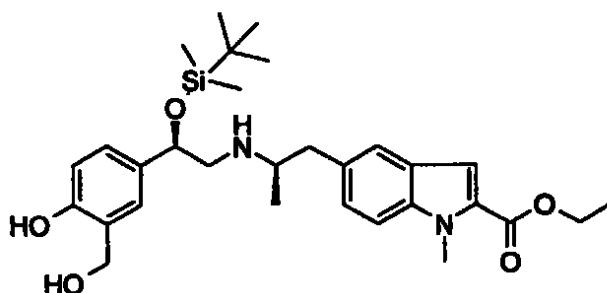


Prepared using the amine from Preparation 23, and the bromide from preparation 21 and the method described for Preparation 14.

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.43-7.26 (8H, m), 7.18 (1H, bs), 7.10 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.99 (2H, s), 4.71-4.68 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.29 (2H, q), 4.01 (3H, s), 2.98-2.90 (2H, m), 2.78-2.73 (1H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 1.36 (3H, t), 1.11 (3H, d), 0.73 (9H, s), -0.07 (3H, s), -0.24 (3H, s) ppm.

25 LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 631, [M+Na]⁺ 653.

Preparation 25 : Ethyl 1-methyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxylate



5

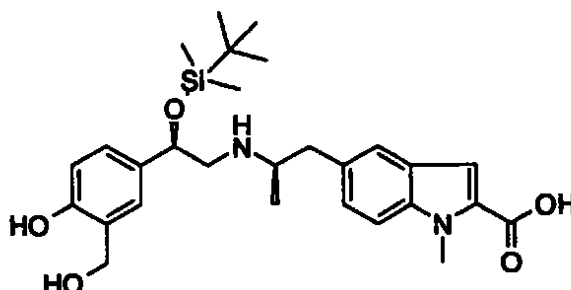
Prepared using the ester from Preparation 24 and the method described for Preparation 12.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.35-7.31 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.11-7.06 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.58 (1H, d), 4.66-4.63 (1H, m), 4.53 (2H, s), 4.37 (2H, q), 4.05 (3H, s), 2.96-2.87 (2H, m), 2.76-2.56 (3H, m), 1.40 (3H, t), 1.10 (3H, d), 0.72 (9H, s), -0.08 (3H, s), -0.26 (3H, s) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.

Preparation 26 : 1-Methyl-5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid

15



Prepared using the ester from Preparation 25 and the method described for Preparation 11.

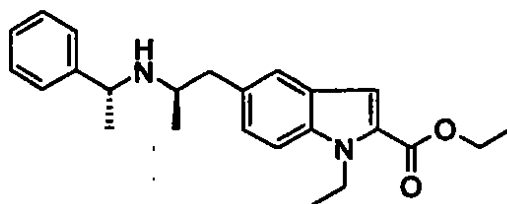
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.44-7.39 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.16-7.00 (3H, m), 6.72 (1H, d), 4.99-4.96 (1H, m), 4.64-4.56 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.60-3.54 (1H, m), 3.13-2.89 (4H, m), 1.27-1.26 (3H, m), 0.72 (9H, s), -0.04 (3H, s), -0.24 (3H, s) ppm.

20

SS

LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 513, $[M+Na]^+$ 535.

Preparation 27 : Ethyl 1-ethyl-5-[(2R)-2-[(1R)-1-phenylethylamino]propyl]-1H-indole-2-carboxylate



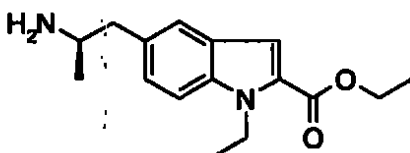
5

Prepared using the procedure of Preparation 15:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.57-7.45 (7H, m), 7.24 (1H, s), 7.07 (1H, d), 4.68-4.63 (3H, m), 4.40 (2H, q), 3.52-3.44 (1H, m), 3.29-3.25 (1H, m), 2.78-2.72 (1H, m), 1.74 (3H, d), 1.44 (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.24 (3H, d) ppm.

10 LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 379, $[M+Na]^+$ 401.

Preparation 28 : Ethyl 1-ethyl-5-[(2R)-2-aminopropyl]-1H-indole-2-carboxylate

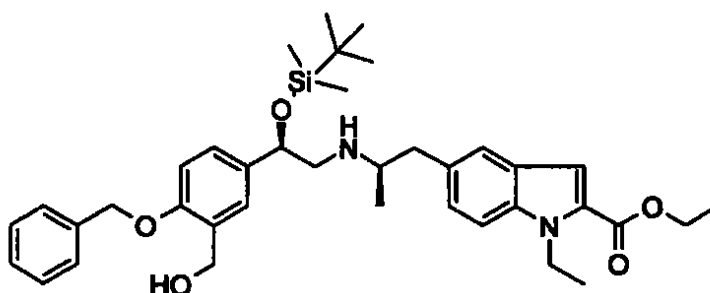


15 Prepared using the amine from Preparation 27 and the method described for Preparation 14.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.46-7.41 (2H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 4.61 (2H, q), 4.35 (2H, q), 3.17-3.09 (1H, m), 2.77-2.64 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.34 (3H, t), 1.10 (3H, d) ppm.

20 LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 275, $[M+Na]^+$ 297.

Preparation 29 : Ethyl 1-ethyl-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino]propyl]-1H-indole-2-carboxylate

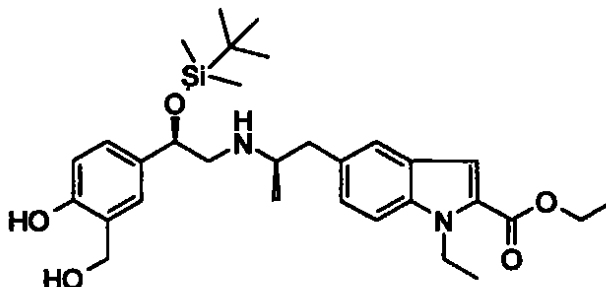


Prepared using the amine from Preparation 28, and the bromide from preparation 21 and the method described for Preparation 13.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.43-7.29 (8H, m), 7.19 (1H, s), 7.11 (1H, d),
 5 6.99 (1H, d), 6.74 (1H, d), 5.00 (2H, s), 4.73-4.70 (1H, m), 4.61-4.56 (4H, m),
 4.30 (2H, q), 3.00-2.88 (2H, m), 2.78-2.61 (3H, m), 1.37-1.31 (6H, m), 1.11 (3H,
 d), 0.73 (9H, s), -0.08 (3H, s), -0.24 (3H, s) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 645, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 667.

10 **Preparation 30 : Ethyl 1-ethyl-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)propyl]-1H-indole-2-carboxylate**



Prepared using the amine from Preparation 29 and the method described for
 15 Preparation 12.

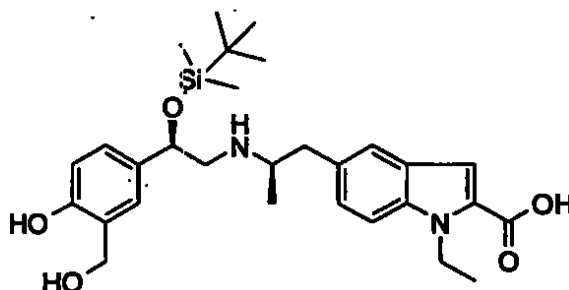
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.38-7.35 (2H, m), 7.19-7.09 (3H, m), 6.96
 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.68-4.58 (5H, m), 4.37 (2H, q), 2.98-2.60 (5H, m), 1.41
 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.10 (3H, d), 0.72 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.25 (3H, s) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577.

20

Preparation 31 : 1-Ethyl-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amin)propyl]-1H-indole-2-carboxylic acid

56

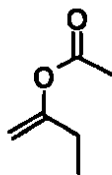


Prepared using the amine from Preparation 30 and the method described for Preparation 11.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.41-7.35 (2H, m), 7.21 (1H, bs), 7.07-6.95 (3H, m), 6.67 (1H, d), 4.94-4.91 (1H, m), 4.60-4.55 (4H, m), 3.54-3.49 (1H, m), 3.09-2.84 (4H, m), 1.27-1.21 (6H, m), 0.67 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.29 (3H, s) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ 527, [M+Na]⁺ 549.

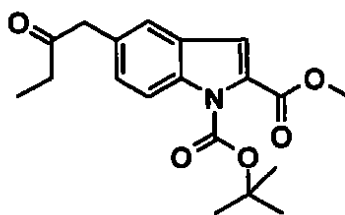
10 Preparation 32 : Acetic acid 1-methylene-propyl ester



But-1-yne (13.5 g, 0.25 mol) was added to a solution of mercuric acetate (1.2 g, 4.6 mmol) and boron trifluoride dietherate (1.68 g, 11.8 mmol) in acetic anhydride (40 ml) at -10 °C. After stirring for 3 h, the solution was left at -20 °C overnight. The reaction mixture was added to a cooled (0 °C) 6.6 M solution of sodium hydroxide (150 ml). Diethyl ether (150 ml) was then added and the mixture stirred for 1 h. The ethereal layer was separated and washed with brine and dried (Na₂SO₄). The product was purified by distillation (120 °C) to yield a clear oil (4.5 g).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.05 (3H, t), 2.18 (3H, s), 2.20 (2H, q), 4.75 (2H, 2xs)

Preparation 33 : 1-tert-Butyl 2-methyl 5-(2-oxobutyl)-1H-indole-1,2-dicarboxylate

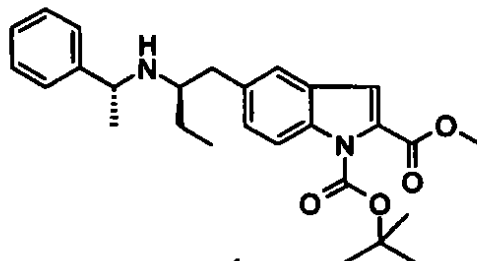


Prepared using the bromide from Preparation 18, the ester from preparation 32 and the method described for Preparation 17.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.03 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.25 (1H, d, partially obscured by solvent), 7.05 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.77 (2H, s), 2.48 (2H, q), 1.62 (9H, s), 1.03 (3H, t) ppm.

LRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺ 368.

Preparation 34 : Methyl 5-((2R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino)butyl)-1H-indole-2-carboxylate

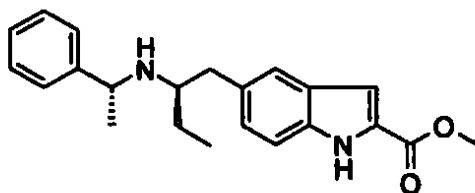


Prepared using the amine from Preparation 33 and the method described for Preparation 16.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 0.81-0.95 (3H, 2xt), 1.27 (3h, 2xd), 1.62 (9H, s), 2.53-2.89 (3H,m), 3.90 (1H, m), 3.92 (3H, 2xs), 6.82-7.20 (4H, m), 7.23-7.29 (4h, m), 7.90 (1H, m) ppm.

LRMS (APCI) : m/z [M+H]⁺ 451.

Preparation 35 : Methyl 5-((2R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino)butyl)-1H-indole-2-carboxylate

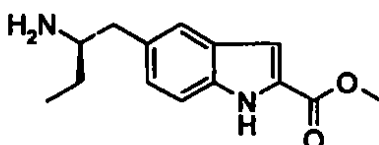


SA

Prepared using the bromide from Preparation 34 and the method described for Preparation 15.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.50-7.41 (7H, m), 7.12 (1H, s), 7.03 (1H, d), 4.43 (1H, q), 3.91 (3H, s), 3.31-3.24 (2H, m), 3.15-3.08 (1H, m), 2.98-2.92 (1H, m), 1.67 (3H, d), 1.66-1.51 (1H, m), 0.9 (3H, t) ppm.
LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.

Preparation 36 : Methyl 5-[(2R)-2-aminobutyl]-1H-indole-2-carboxylate

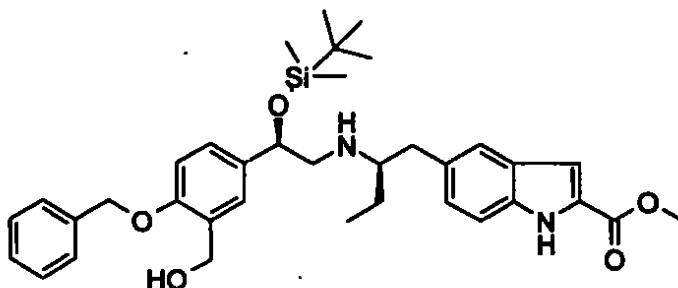


10 Prepared using the bromide from Preparation 35 and the method described for Preparation 14.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 9.39 (1H, bs), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.13-7.15 (2H, m), 3.93 (3H, s), 2.99-2.88 (2H, m), 2.55-2.50 (1H, m), 1.51-1.20 (4H, m), 0.99 (3H, t) ppm.

15 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.

Preparation 37 : Methyl 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino] butyl]-1H-indole-2-carboxylate



20

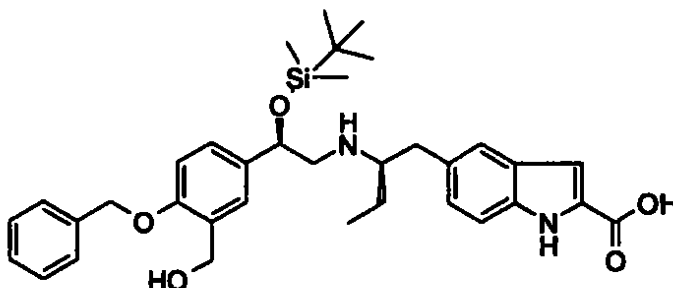
Prepared using the bromide from Preparation 18, the ester from preparation 36 and the method described for Preparation 13.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8.83 (1H, bs), 7.60-7.50 (6H, m), 7.44 (1H, s), 7.41-7.26 (4H, m), 6.98 (1H, d), 5.25 (2H, s), 4.95-4.85 (3H, m), 4.08 (3H, s),

3.03-2.80 (5H, m), 1.95-1.55 (4H, m), 1.10 (3H, t), 1.01 (9H, s), 0.18 (3H, s), 0.00 (3H, s) ppm.

LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 617.

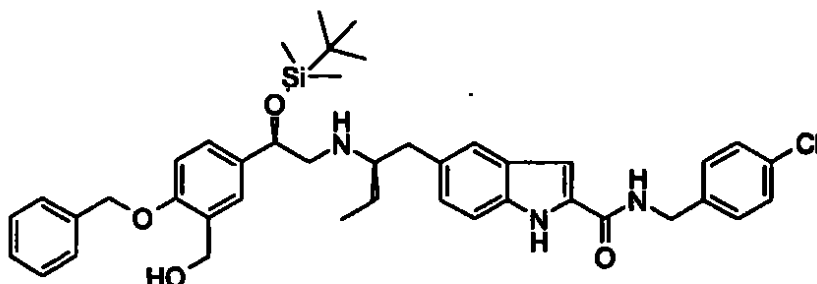
5 **Preparation 38 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino]butyl]-1H-indole-2-carboxylic acid**



Preparation 37 (790 mg, 1.28 mmol) and LiOH (1 M in water, 2.56 ml) in THF
10 (40 ml) and water (6 ml) were stirred at RT overnight. The solvent was removed *in vacuo* to yield a yellow foam (870 mg).

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 603.

15 **Preparation 39 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-ethyl]amino]butyl]-N-(4-chlorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide**



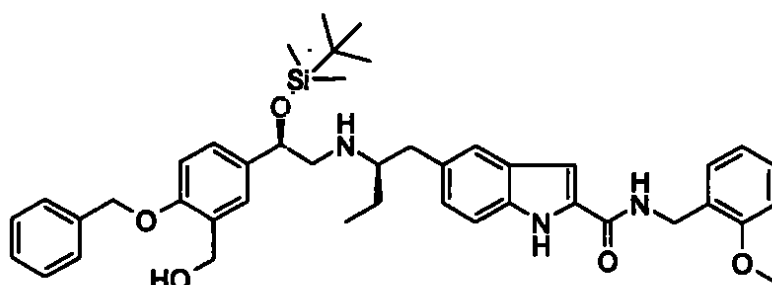
Prepared using the acid from Preparation 38 and the method described for Preparation 1.

20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.77-7.62 (12H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.25 (1H, d), 6.99 (1H, d), 5.33 (2H, s), 5.01-5.05 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.85 (2H, s), 3.25-2.95 (5H, m), 2.00-1.65 (2H, m), 1.33 (3H, t), 1.10 (9H, s), 0.28 (3H, s), 0.10 (3H, s) ppm.

56

LRMS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 726.

Preparation 40 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-ethyl]amino)butyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

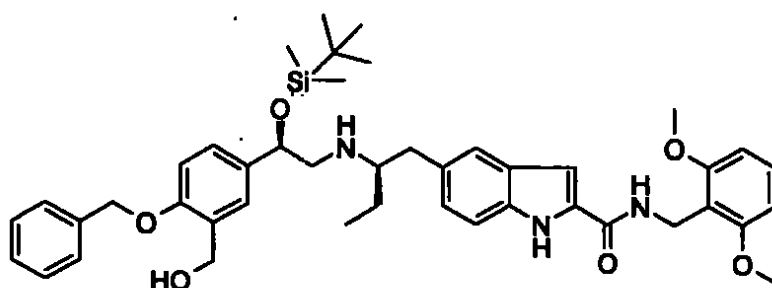


Prepared using the acid from Preparation 38 and the method described for Preparation 1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 7.45-7.20 (10H, m), 7.10-6.85 (5H, m), 6.63 (1H, d), 5.00 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.60 (2H, d), 4.55 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.60 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.00 (3H, t), 0.78 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.25 (3H, s).

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 722.

15 Preparation 41 : 5-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-ethyl]amino)butyl]-*N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



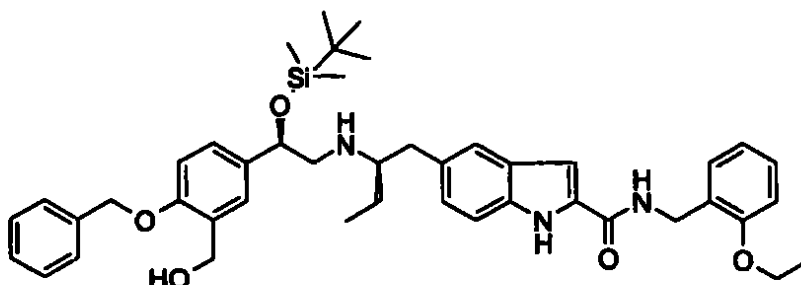
Prepared using the acid from Preparation 38 and the method described for Preparation 1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : Contains δ = 7.50-7.20 (10 H, m), 7.10-6.60 (4H, m), 6.50 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.60 (2H, d), 4.55 (2H, s), 3.85 (6H,

s), 2.85 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.60 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.00 (3H, t), 0.78 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.25 (3H, s).

LRMS (APCI) : m/z [M]⁺.752.

5 Preparation 42 : 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-ethyl]amino)butyl]-N-(2-ethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide



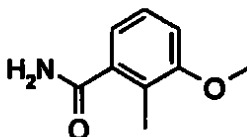
Prepared using the acid from Preparation 38 and the method described for

10 Preparation 1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.45-7.20 (10H, m), 7.10-6.80 (5H, m), 6.63 (1H, d), 4.98 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.60 (2H, d), 4.55 (2H, s), 4.08 (2H, q), 2.85 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.60 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.40 (4H, t, m), 0.98 (3H, t), 0.78 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.25 (3H, s).

15 LRMS (APCI) : m/z [M+H]⁺ 736.

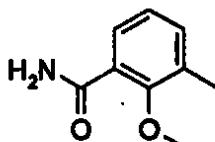
Preparation 43 : 3-Methoxy-2-methylbenzamide



3-Methoxy-2-methylbenzoic acid (5.0 g, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (90 ml) and DMF
 20 (90 ml) was treated with HOBt (4.06 g, 30 mmol) and WSCDI (5.75 g, 30 mmol)
 and the resulting mixture stirred at RT for 20 min. After cooling to 0 °C
 ammonia (2H in EtOH, 30 ml, 60 mmol) was added and the mixture stirred for a
 further 2 h. The mixture was filtered, the solvent was removed from the filtrate.
 The crude material was taken up in CH₂Cl₂ and washed with water and brine
 25 and dried (Na₂SO₄), which gave a white solid (2.9 g) on isolation.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.62 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.18 (1H, t), 6.98 (1H, d), 6.85 (1H, d), 3.80 (3H, s), 2.09 (3H, s).

Preparation 44 : 2-Methoxy-3-methylbenzamide



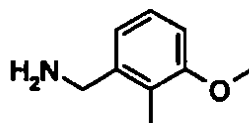
5

Prepared using 2-methoxy-3-methylbenzoic acid and the method described for Preparation 43.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.62 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.01 (1H, t), 3.65 (3H, s), 2.20 (3H, s).

10 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 188.

Preparation 45 : 3-Methoxy-1-methylbenzamine

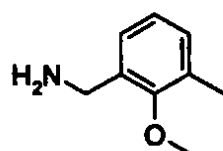


Preparation 44 (2.9 g, 17.5 mmol) in anhydrous THF (30 ml) was heated to 50
15 °C and BMS (1M in THF, 13 ml 26 mmol) was added dropwise over 40 min.
The reaction was then heated to reflux for 4 h and then stirred overnight at RT.
The reaction was quenched with 2M HCl (15 ml) and the pH adjusted to < 3.
The aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 (x2) and then basified with 2M
NaOH until pH > 10. The product was extracted with CH_2Cl_2 (2x 100 ml) and
20 dried (Na_2SO_4). On isolation the compound was a clear oil (506 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.16 (1H, t), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.82 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.80 (2H, bs)

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 152.

25 **Preparation 46 : 2-Methoxy-3-methylbenzamine**

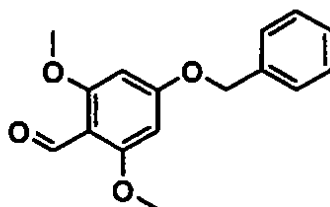


Prepared using Preparation 44 and the method described for Preparation 45.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.22 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.96 (1H, t), 3.90 (2H, s), 3.78 (3H, s), 2.81 (NH₂), 2.32 (3H, s)

5 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 152

Preparation 47 : 4-Benzoyloxy-2,6-dimethoxybenzaldehyde

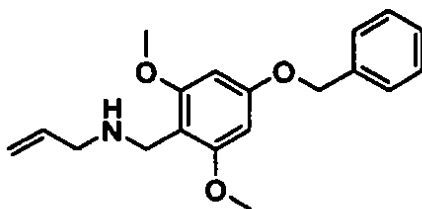


2,6-Dimethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (1.83 g, 10 mmol), benzyl bromide
10 (1.71 g, 10 mmol) and anhydrous K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol) in acetonitrile (25 ml) were heated to reflux for 4 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 ml) and washed with water (50 ml), brine (50 l) and dried (MgSO_4). The crude material was purified by chromatography (0-75 % EtOAc in heptane) to give an off-white colour solid (2.11 g).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.86 (6H, s), 5.12 (2H, s), 6.16 (2H, s), 7.37-7.45 (5H, m), 10.36 (1H, s)

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295

Preparation 48 : Allyl-(4-benzoyloxy-2,6-dimethoxybenzyl)amine



20

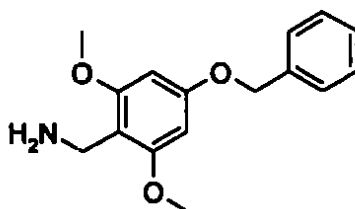
Preparation 47 (1.0 g, 3.68 mmol), allylamine (210 mg, 7.35 mmol), sodium triacetoxyborohydride (779 mg, 7.35 mmol) were stirred at RT in CH_2Cl_2 (25 ml)

16 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 ml), washed with sat. Na_2CO_3 (2x 50 ml), brine (50 ml) and dried (MgSO_4). The product was purified by chromatography (0-5 % MeOH in CH_2Cl_2 with 1 % NH_3) to yield a yellow oil (1.03 g).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.39 (1H, bs), 3.23 (2H, d), 3.78 (6H, s), 3.82 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.13 (2H, dd), 5.95 (1H, m), 6.20 (2H, s), 7.23-7.45 (5H, m)

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.

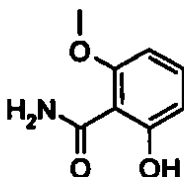
10 **Preparation 49 : 4-Benzoyloxy-2,6-dimethoxybenzylamine**



Preparation 48 (500 mg, 1.60 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) was added to a solution of *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium(0) (20 mg, 1.60 mmol) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (750 mg, 4.79 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) and the mixture
15 heated to 35 °C for 4 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 ml) and washed with sat. Na_2CO_3 (2x 20 ml) and brine (20 ml) and dried (MgSO_4) to leave a yellow oil (529 mg).

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 396.

20 **Preparation 50 : 2-Hydroxy-6-methoxybenzamide**



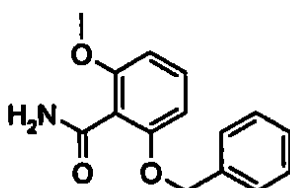
2-hydroxy-6-methoxybenzoic acid (4.0 g, 23.81 mmol) thionyl chloride (10 ml) and DMF (1 drop) were heated to reflux for 2 h. The solvents were removed *in vacuo* and the material taken up in CH_2Cl_2 (25 ml) and cooled < 0 °C. 0.88
25 Ammonia (3 ml) was added dropwise over 5 min to the mixture and the reaction

stirred overnight at RT. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 (incorporating 2 % MeOH) and acidified to pH 2 with 10 % HCl solution, the organics were washed with water and the solvent removed. The crude material was partially purified by chromatography (0-100 % EtOAc in heptane) to leave a white solid
5 (1.54 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 3.87 (3H, s), 6.45 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 8.10 (1H, bs), 8.16 (1H, bs).

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168.

10 Preparation 51 : 2-benzyloxy-6-methoxybenzamide

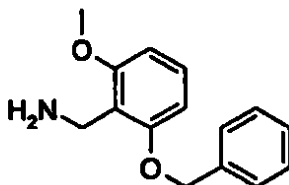


Prepared using Preparation 50 and the method described for Preparation 47.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.85 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.76 (2H, bs), 6.59 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.28-7.43 (5H, m).

15 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.

Preparation 52 : 4-Benzyloxy-2,6-dimethoxybenzaldehyde

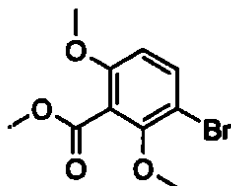


Lithium aluminiumhydride (1M in Et_2O , 5.21 ml, 5.21 mmol) was added to a
20 solution of Preparation 51 (1.34 g, 5.21 mmol) in THF (20 ml) and the mixture heated to 40 °C for 6 h. The reaction was quenched with (1M NaOH (2 ml) and the mixture stirred at RT for 1 h. The product was extracted with EtOAc (2x 30 ml) and the organics washed with water (50 ml), brine (50 ml) and dried (MgSO_4). The product was purified by chromatography (0-5% MeOH in CH_2Cl_2
25 With 1 % NH_3) to yield a yellow oil (315 mg).

b1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.73 (2H, bs), 3.84 (3H, s), 3.90 (1H, s), 5.09 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.32-7.44 (5H, m).
LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.

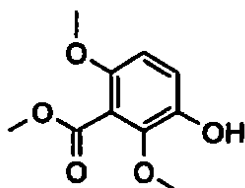
5 **Preparation 53 : Methyl 3-bromo-2,6-dimethoxybenzoate**



3-Bromo-2,6-dimethoxybenzoic acid (5.0 g, 19.2 mmol) and thionyl chloride (10 ml) were heated to reflux for 2 h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and diluted with CH_2Cl_2 (20 ml) and added to a solution of MeOH (614 mg, 38.4 mmol) and triethylamine (3.88 g, 38.4 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to RT and stirred for 64 h. The organics were washed with 10 % HCl (50 ml), brine (50 ml) and dried (MgSO_4) and purified by chromatography (0-50 % EtOAc in heptane) to leave a white solid (4.17 g).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, d), 7.51 (1H, d).
LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299/297.

Preparation 54 : Methyl 2,6-dimethoxy-3-hydroxybenzoate



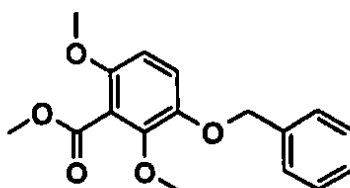
20 Preparation 53 (4.16 g 15.1 mmol) in THF (100 ml) was cooled to -78 ° C under nitrogen and treated with butyllithium (1.6 M in hexanes, 10.4 ml, 16.6 mmol). After 10 min at this temp. triisopropylborate (5.69 g, 20.3 mmol) was added and the mixture allowed to warm to RT over 1h and stirred for a further 2
25 h. The reaction was quenched with 2M HCl (20 ml) and the solution stirred at

RT for 20 h. The product was extracted with EtOAc (2 x 100 ml), washed with brine (100 ml) and dried (MgSO₄) to leave a brown oil (3.80 g).

The crude material was diluted with THF (20 ml) and hydrogen peroxide (100 vol., 4 ml) and the resulting mixture heated to reflux for 20 h. EtOAc (50 ml) was added and the organics washed with 10 % ammonium iron (III) sulfate until no more colour change, then washed with brine (50 ml) before being dried (MgSO₄). The product was purified by chromatography (0-50 % EtOAc in heptane) (1.03 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.60 (1H, d), 6.95 (1H, d), 5.07 (1H, bs).
LRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺ 235.

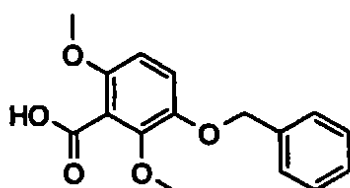
Preparation 55 : Methyl 3-benzyloxy-2,6-dimethoxybenzoate



Prepared using Preparation 54 and the method described for Preparation 47.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.28-7.42 (5H, m)
LRMS (ESI) : m/z [M+Na]⁺ 325.

Preparation 56 : 3-Benzyloxy-2,6-dimethoxybenzoic acid



Preparation 55 (870 mg, 2.89 mmol) and NaOH (230 mg, 5.76 mmol) in a mixture of THF (10 ml) and water (2 ml) were heated to reflux for 2 days. The solvent was removed and the material acidified to pH 2 with 10 % HCl. The acid was extracted with EtOAc (100 ml) and washed with brine (100 ml) and

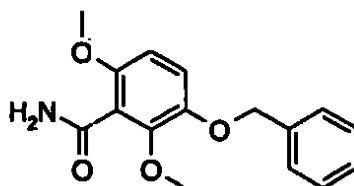
52

dried (MgSO_4). The resulting solids were slurried in hexane and filtered to leave a cream colour solid (536 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.70 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.29-7.45 (5H, m).

5 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M-H}]^-$ 287.

Preparation 57 : 3-Benzylloxy-2,6-dimethoxybenzamide



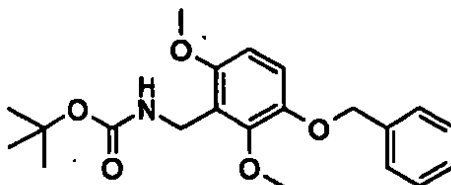
Prepared using Preparation 56 and the method described for Preparation 1.

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.66 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.31-7.46 (5H, m), 7.25 (1H, bs), 7.56 (1H, bs).

LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310.

Preparation 58 : (3-Benzylloxy-2,6-dimethoxy-benzyl)-carbamic acid tert-

15 **butyl ester**



Preparation 57 (277 mg, 965 μmol) and BMS (2M in THF, 0.97 ml, 1.93 mmol) in THF (10 ml) were heated to reflux for 20 min. MeOH (5 ml) was added followed by CHCl_3 (0.2 ml) and the resulting mixture heated for a further 1 h.

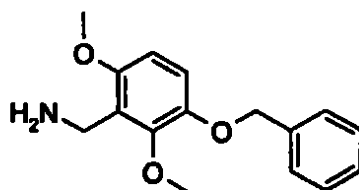
20 The solvents were removed and the crude product triturated with Et_2O to leave a white solid (277 mg). This solid was taken up in a mixture of dioxane (10 ml) and water (1ml) and treated with di-*tert*-butyloxycarbonate (325 mg, 10.6 mmol) and sodium hydrogen carbonate (162 mg, 10.6 mmol) and the resulting mixture stirred at RT for 4 h. The mixture was diluted with EtOAc (25 ml) and

25 washed with brine (50 ml) and dried (MgSO_4) to leave a light brown coloured oil

(427 mg). This crude material was taken up in acetone (10 ml) and treated with iodomethane (71 mg, 500 μ mol) and anhydrous potassium carbonate (266 mg, 1.93 mmol) and heated to reflux for 16 h. A further aliquot of iodomethane (71 mg, 500 μ mol) was added and heating continued for a further 2 h. The reaction
5 was quenched with water (20 ml) and the product extracted with EtOAc (2x 50 ml). The organics were washed with brine and dried (MgSO_4) and the crude material purified by chromatography (0-30 % EtOAc in heptane) to yield a clear oil (212 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.44 (9H, s), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.42 (2H, d), 5.05 (3H, s), 6.52 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.31-7.45 (5H, m).
10 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 396.

Preparation 59 : 3-Benzoyloxy-2,6-dimethoxybenzylamine hydrochloride



15 Preparation 58 (212 mg, 568 μ mol) in dioxane (5 ml) was treated with HCl (4M in dioxane, 1.0 ml) and the solution stirred at RT for 2 h and at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 2 h. the solvent was removed *in vacuo* to yield a white solid (160 mg).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, bs), 5.09 (2H, s), 6.74 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.32-7.46 (5H, m), 7.98 (3H, bs).
20 LRMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.

63

In vitro activity of the indole derivatives of formula (1)

The ability of the indole derivatives of the formula (1) to act as potent β_2 agonists therefore mediating smooth muscle relaxation may be determined by the measure of the effect of beta-2 adrenergic receptor stimulation on electrical field stimulated-contraction of guinea pig trachea strips.

Guinea-pig trachea

Male, Dunkin-Hartley guinea pigs (475-525g) are killed by CO₂ asphyxiation and exsanguination from the femoral artery and the trachea is isolated. Four preparations are obtained from each animal, starting the dissection immediately below the larynx and taking 2.5 cm length of trachea. The piece of trachea is opened by cutting the cartilage opposite the trachealis muscle, then transverse sections, 3-4 cartilage rings wide, are cut. The resulting strip preparations are suspended in 5 ml organ baths using cotton threads tied through the upper and lower cartilage bands. The strips are equilibrated, un-tensioned, for 20 minutes in a modified Krebs Ringer buffer (Sigma K0507) containing 3 μ M Indomethacin (Sigma I7378), 10 μ M Guanethidine (Sigma G8520) and 10 μ M Atenolol (Sigma A7655), heated at 37°C and gassed with 95% O₂/5% CO₂, before applying an initial tension of 1 g. The preparations are allowed to equilibrate for a further 30-45 minutes, during which time they are re-tensioned (to 1 g) twice at 15-minute intervals. Changes in tension are recorded and monitored via standard isometric transducers coupled to a data-collection system (custom-designed at Pfizer). Following the tensioning equilibration, the tissues are subjected to electrical field stimulation (EFS) using the following parameters : 10 s trains every 2 minutes, 0.1 ms pulse width, 10 Hz and just-maximal voltage (25 Volts) continuously throughout the length of the experiment. EFS of post-ganglionic cholinergic nerves in the trachea results in monophasic contractions of the smooth muscle and twitch height is recorded. The organ baths are constantly perfused with the above-described Krebs Ringer buffer by means of a peristaltic pump system (pump flow rate 7.5 ml / minute) throughout the experiment, with the exception of when a beta-2 agonist according to the present invention is added, the pump is then stopped for the time of the

cumulative dosing to the bath and started again after maximal response is reached for the wash-out period.

Experimental protocol for assessment of potency and efficacy

Following equilibration to EFS, the peristaltic pump is stopped and the
5 preparations 'primed' with a single dose of 300 nM Isoprenaline (Sigma I5627)
to establish a maximal response in terms of inhibition of the contractile EFS
response. The isoprenaline is then washed out over a period of 40 minutes.
Following the priming and wash-out recovery, a standard curve to isoprenaline
is carried out on all tissues (Isoprenaline Curve 1) by means of cumulative,
10 bolus addition to the bath using half log increments in concentration. The
concentration range used is 10^{-9} to 10^{-6} M. At the end of the isoprenaline
curve the preparations are washed again for 40 minutes before commencing a
second curve, either to isoprenaline (as internal control) or a beta-2 agonist
according to the present invention. Beta-2 agonist responses are expressed as
15 percentage inhibition of the EFS response. Data for beta-2 agonist are
normalised by expressing inhibition as a percentage of the maximal inhibition
induced by isoprenaline in Curve 1. The EC_{50} value for beta-2 agonist
according to the present invention refers to the concentration of compound
required to produce half maximal effect. Data for beta-2 agonists according to
20 the present invention are then expressed as relative potency to isoprenaline
defined by the ratio (EC_{50} beta-2 agonist)/(EC_{50} Isoprenaline).

Confirmation of beta-2 mediated functional activity

Beta-2 agonist activity of test compounds is confirmed using the protocol
above, however, prior to constructing the curve to beta-2 agonist according to
25 the present invention, the preparations are pre-incubated (for a minimum of
45 minutes) with 300 nM ICI 118551 (a selective β_2 antagonist) which results in
the case of a beta-2 mediated effect in a rightward-shift of the test compound
dose response curve.

54

It has thus been found that the indole derivatives of formula (1) according to the present invention that have been tested show a relative potency to Isoprenaline which is comprised between 0.008 and 2.0.

According to another alternative, the agonist potency for the β_2 receptor of the indole derivatives of the formula (1) may also be determined by the measure of the concentration of compound according to the present invention required to produce half maximal effect (EC_{50}) for the β_2 receptor.

Compound Preparation

10 mM/100% DMSO (dimethylsulfoxide) stock of compound is diluted to required top dose in 4 % DMSO. This top dose is used to construct a 10-point semi-log dilution curve, all in 4 % DMSO. Isoprenaline (Sigma, I-5627) was used as a standard in every experiment and for control wells on each plate. Data was expressed as % Isoprenaline response.

Cell Culture

CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human β_2 adrenergic receptor (from Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 and Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHO β_2) were grown in Dulbeccos MEM/ NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) supplemented with 10 % foetal bovine serum (Sigma, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), 2 mM glutamine (Sigma, G7513), 500 μ g/ml geneticin (Sigma, G7034) and 10 μ g/ml puromycin (Sigma, P8833). Cells were seeded to give about 90 % confluency for testing.

Assay Method

25 μ l / well each dose of compound was transferred into a cAMP- Flashplate® (NEN, SMP004B), with 1% DMSO as basal controls and 100 nM Isoprenaline as max controls. This was diluted 1:2 by the addition of 25 μ l / well PBS. Cells were trypsinised (0.25% Sigma, T4049), washed with PBS (Gibco, 14040-174) and resuspended in stimulation buffer (NEN, SMP004B) to give 1×10^6 cells / ml CHO β_2 . Compounds were incubated with 50 μ l / well cells for 1 hour. Cells were then lysed by the addition of 100 μ l / well detection buffer (NEN,

SMP004B) containing 0.18 µCi / ml ¹²⁵I-cAMP (NEN, NEX-130) and plates were incubated at room temperature for a further 2 hours. The amount of ¹²⁵I-cAMP bound to the Flashplate® was quantified using a Topcount NXT (Packard), normal counting efficiency for 1 minute. Dose-response data was expressed as % Isoprenaline activity and fitted using a four parameter sigmoid fit.

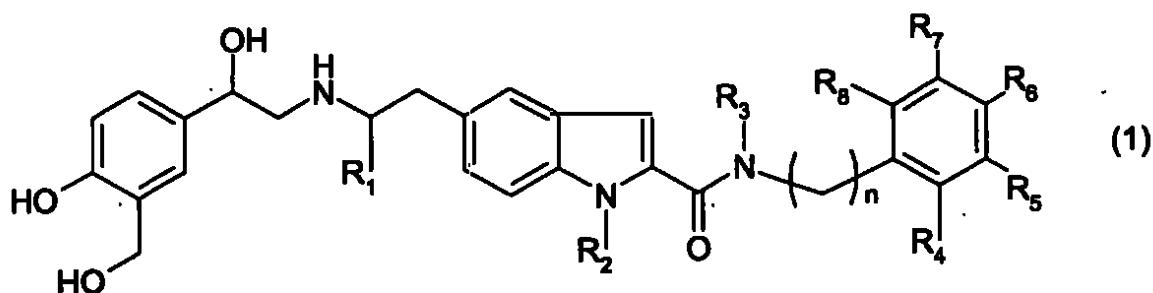
It has thus been found that the indole derivatives of formula (1) according to the present invention that are illustrated in examples 1 to 36 above show a β2 cAMP EC₅₀ between 0.02 nM and 4 nM.

The below results illustrate the activity of the compounds of formula (1):

Example Number	Cell based cAMP β2 activity (nM)
1	0.02
2	0.80
3	0.05
4	0.12
9	0.02
22	0.02
29	3.99
36	0.38

CLAIMS

1. A compound of the formula (1) :



wherein

- 5 • n is an integer equal to 0, 1, 2, 3 or 4;
- R₁ and R₂ are each independently selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl;
- R₃ is selected from the group consisting of hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted by a hydroxy; and
- 10 • R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or isotopic variation thereof.

- 15 2. A compound according to claim 1 wherein
- n is 1 or 2;
- R₁ is a (C₁-C₄)alkyl;
- R₂ is selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl;
- R₃ is selected from hydrogen and (C₁-C₆)alkyl; and
- 20 • R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or isotopic variation thereof.

3. A compound according to claim 1 wherein

- n is an integer equal to 1 or 2;
- R₁ is selected from methyl and ethyl
- R₂ is selected from hydrogen, methyl and ethyl;

5 ◦ R₃ is selected from hydrogen and methyl; and

- R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, benzyloxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or

10 isotopic variation thereof.

4. A compound according to claim 1 wherein

- n is an integer equal to 1 or 2;
- R₁ is selected from methyl and ethyl
- R₂ is selected from hydrogen, methyl and ethyl;

15 ◦ R₃ is selected from hydrogen or methyl; and

- R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, benzyloxy, thiomethyl, halo and trifluoromethyl,

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or

20 isotopic variation thereof.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein at least 2 of R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen.

6. A compound according to claim 1 wherein n is equal to 1 or 2, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each
25 independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, thio(C₁-C₆)alkyl, halo and trifluoromethyl,

66

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or isotopic variation thereof.

7. A compound according to claim 1 wherein n is equal to 1, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently
5 selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, thio(C₁-C₆)alkyl and trifluoromethyl,

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or isotopic variation thereof.

8. A compound according to claim 1 wherein n is equal to 1, R₁ is methyl, R₂
10 and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and trifluoromethyl, provided that at least 2 of R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen,

or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or isotopic variation thereof.

- 15 9. A compound according to claim 1 wherein n is equal to 1, R₁ is methyl, R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, methoxy and trifluoromethyl provided that at least 2 of R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen,

- 20 or a pharmaceutically acceptable salt and/or isomer, tautomer, solvate or isotopic variation thereof.

10. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of :
5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)amino) propyl]-N-(2-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl) amino) propyl]-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-indole-2-carboxamide,
25 N-(2,6-dimethoxybenzyl)-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-1H-indole-2-carboxamide,

- 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
5 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-hydroxy methyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-benzyloxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
10 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(4-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-benzyloxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
15 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-hydroxy-6-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-chlorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
20 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(4-hydroxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
25 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-hydroxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-methylsulfanylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(4-methylsulfanylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
30 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(2,3-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,

BA

- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2-ethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 5 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-benzyl-N-methyl-1H-indole-2-carboxamide,
- [(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-benzyl-1H-indole-2-carboxamide,
- [(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(4-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 10 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2-methoxy-3-methyl-benzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(3-methoxy-2-methylbenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 15 1-Ethyl-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 1-Ethyl-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2-ethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 1-Ethyl-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(4-chlorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 20 1-Methyl-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 1-Methyl-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(2-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 25 1-Methyl-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxy methylphenyl)ethyl)amino)propyl]-N-(4-chlorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-N-(2-methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-N-(2,6-dimethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide,
- 30 5-[(2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)butyl]-N-(2-ethoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxamide, and,

11. A compound according to claim 10, said compound being 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino) butyl]-*N*-benzyl-1*H*-indole-2-carboxamide.
12. A compound according to claim 10, said compound being 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-(2-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
13. A compound according to claim 10, said compound being *N*-(2,6-dimethoxybenzyl)-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)propyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 10 14. A compound according to claim 10, said compound being 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-methoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 15 15. A compound according to claim 10, said compound being 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl)amino)propyl]-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-indole-2-carboxamide, and,
16. A compound according to claim 10, said compound being 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)ethyl)amino)propyl]-*N*-(3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.
17. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (1) as
20 described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or derived form thereof, together with customary pharmaceutically innocuous excipients and/or additives.
18. A compound of the formula (1) as described in claim 1 or a
25 pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use as a medicament.
19. A compound of the formula (1) as described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use

68

in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the $\beta 2$ receptor is involved.

20. A compound of the formula (1) as described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use
5 in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- 10 • asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic
15 asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- 20 • obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or
25 dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,

- 5 ◦ bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious
10 asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
- 10 ◦ bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform
10 bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry
10 bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

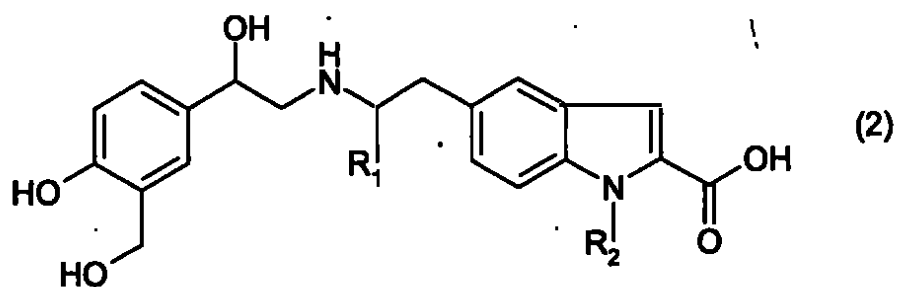
21. The use of a compound of the formula (1) as described in claim 1 or of a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for the manufacture of a drug having a $\beta 2$ agonist activity.

- 15 22. The use of a compound of the formula (1) as described in claim 1 or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group as described in claim 16.

- 20 23. A method of treatment of a mammal, including a human being, with a $\beta 2$ agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (1) as described in claim 1 or with a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof.

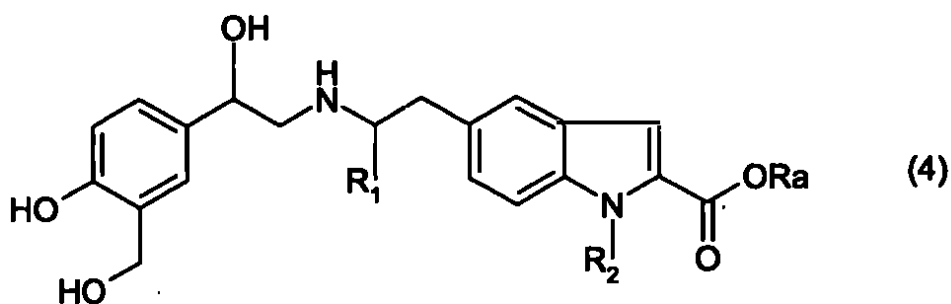
24. A method according to claim 19 where the disease, disorder or condition is selected from the group as described in claim 16.

- 25 25. An intermediate of formula (2):



wherein R₁ and R₂ are each independently selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl.

26. An intermediate of formula (4):



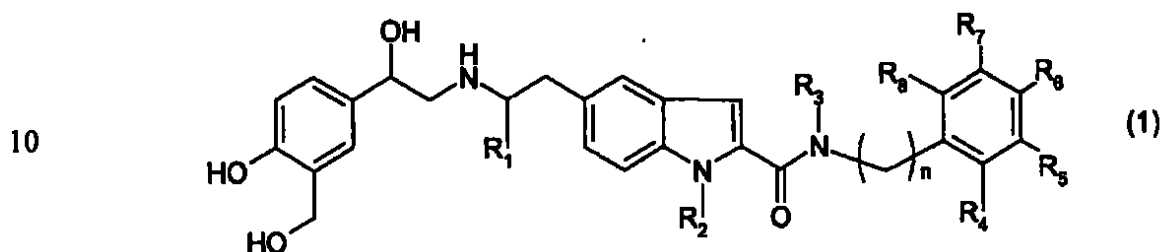
5

wherein R₁ and R₂ are each independently selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl, and R_a is a suitable acid protecting group selected from (C₁-C₄)alkyl groups.

20

DERIVADOS DE INDOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES

Esta invención se refiere a agonistas β_2 de la familia de derivados
5 de indol de fórmula general:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y n tienen los significados indicados
15 más adelante, y a procedimientos para la preparación de intermedios
usados en la preparación de composiciones que los contienen y los usos
de dichos derivados.

Los adrenoreceptores son miembros de la gran superfamilia de
receptores acoplados a proteínas G. La subfamilia de adrenoreceptores se
20 divide ella misma en las subfamilias α y β estando compuesta la subfamilia
 β de por lo menos 3 subtipos de receptores: β_1 , β_2 y β_3 . Estos receptores
muestran patrones de expresión diferencial en los tejidos de diversos
sistemas y órganos de mamíferos. Los receptores adrenérgicos β_2 (β_2) se
expresan principalmente en las células de músculos lisos (por ejemplo,
25 músculos lisos vasculares, bronquiales, uterinos o intestinales), mientras
los receptores adrenérgicos β_3 se expresan principalmente en los tejidos
grasos (por lo tanto los agonistas β_3 podrían ser potencialmente útiles en el
tratamiento de la obesidad y diabetes) y los receptores adrenérgicos β_1 se
expresan principalmente en tejidos cardíacos (por lo tanto los agonistas β_1

se usan principalmente como estimulantes cardíacos).

La patosicología y tratamientos de las enfermedades de las vías respiratorias se han revisado ampliamente en la bibliografía (para referencia véanse Barnes, P. J. Chest, 1997, 111:2 pp. 17S - 26S y Bryan, S. A. y col., Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp 25 – 42) y por lo tanto solamente se incluirá un breve resumen en esta memoria descriptiva para proporcionar alguna información de los antecedentes.

Los glucocorticosteroides, antileucotrienos, teofilina, cromonas, anticolinérgicos y agonistas β_2 constituyen clases de fármacos que se usan actualmente para tratar las enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas tales como asma y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica (abreviadamente COPD). Las directrices de tratamiento para estas enfermedades incluyen tanto los agonistas inhalados β_2 de acción recortada como los de acción prolongada. Los agonistas de acción recortada β_2 , de comienzo rápido se usan para broncodilatación de "rescate", mientras que las formas de acción prolongada proporcionan alivio sostenido y se usan como terapia de mantenimiento.

La broncodilatación se induce mediante agonismo del adrenoreceptor β_2 expresado en las células del músculo liso de las vías respiratorias, que da como resultado la relajación y por lo tanto broncodilatación. De este modo, como antagonistas funcionales, los agonistas β_2 pueden prevenir e invertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo leucotrieno D4 (abreviadamente LTD4), acetilcolina, bradiquinina, prostaglandinas, histaminas y endotelinas. Debido a que los receptores β_2 se distribuyen así ampliamente en la vía respiratoria, los agonistas β_2 pueden también afectar a otros tipos de células que juegan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha descrito que los agonistas β_2 pueden estabilizar los mastocitos. La inhibición de la

22

liberación de las sustancias broncoconstrictoras pueden ser cómo los agonistas β_2 bloquean la broncoconstricción inducida por alérgenos, el ejercicio y el aire frío. Además, los agonistas β_2 inhiben la neurotransmisión colinérgica en la vía respiratoria de humanos, que pueden dar como
5 resultado la reducción de la broncoconstricción por reflejo colinérgico.

Además de las vías respiratorias, también se ha establecido que los adrenoreceptores β_2 también se expresan en otros órganos y tejidos y de este modo los agonistas β_2 pueden tener aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero no limitadas a las del sistema
10 nervioso, parto prematuro, fallo cardíaco congestivo, - depresión, enfermedades cutáneas inflamatorias y alérgicas, psoriasis, enfermedades cutáneas proliferativas, glaucoma y en afecciones en las que existe una gran ventaja en la reducción de la acidez gástrica, particularmente en la ulceración gástrica y péptica.

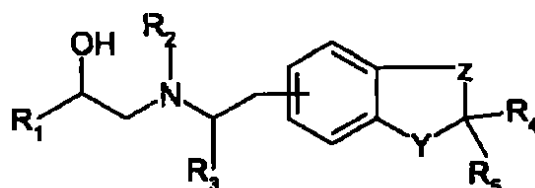
15 Sin embargo, numerosos agonistas β_2 están limitados en su uso debido a su baja selectividad o efectos secundarios adversos conducidos por una exposición sistémica alta y principalmente mediada a través de la acción en adrenoreceptores β_2 expresados fuera de las vías respiratorias (temblor muscular, taquicardia, palpitaciones, desasosiego). Por lo tanto
20 hay una necesidad de mejorar los agentes en esta clase.

Por consiguiente, existe todavía una necesidad de agonistas β_2 nuevos que tengan un perfil farmacológico adecuado, por ejemplo, en términos de potencia. En este contexto, la presente invención se refiere a agonistas β_2 nuevos de la familia de los derivados de indol.

25 Se han sintetizado ya diversos derivados de indol. Por ejemplo, en la solicitud de patente EP 801 060 se describe derivados de dihidroindol que tienen una actividad de agonista β_3 selectivo de fórmula:

[Handwritten signature]

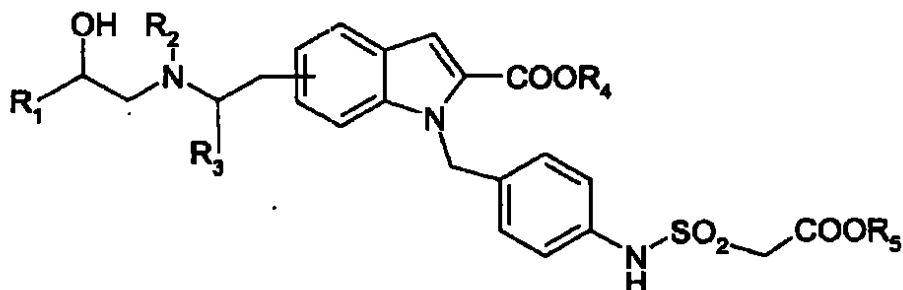
5



en la que R_1 puede ser un fenilo opcionalmente sustituido (1 a 3 sustituyentes que se pueden seleccionar de hidroxilo e hidroxialquilo), R_2 puede ser hidrógeno, R_3 es hidrógeno o alquilo, Z es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
10 Y puede ser $-\text{NR}_7-$ (R_7 puede ser hidrógeno y alquilo) y R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, COOR_6 , COONR_6R_8 , CHO , COR_6 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_6$ y $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$ (R_6 es hidrógeno o alquilo).

Otro ejemplo se refiere a la solicitud de patente EP 822 185 que también describe agonistas β_3 selectivos de fórmula:

15



20

en la que R_1 puede ser un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo e hidroxialquilo, R_2 puede ser
25 hidrógeno, y R_3 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más átomos de halógeno.

Sin embargo, ninguno de los derivados de indol sintetizados hasta ahora han mostrado actividad de agonistas β_2 con alta potencia (son todos agonistas β_3 selectivos) permitiendo que se usen como fármacos eficaces

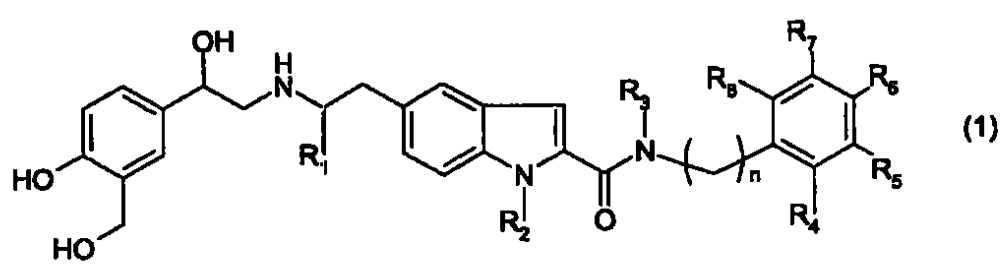
24

en el tratamiento de enfermedades mediadas por β_2 y/o afecciones, en particular enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas.

Se ha encontrado ahora que los nuevos derivados de indol de fórmula general (1):

5

10



15

en la que

- n es un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;
- R_1 y R_2 son cada uno de ellos independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo($C_1 - C_4$);
- R_3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno o alquilo($C_1 -$

20

C_8) sustituido opcionalmente con un hidroxilo; y

- R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_8$), benciloxi, hidroxialquilo($C_1 - C_8$), tioalquilo($C_1 - C_8$), halo y trifluorometilo,

25

o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, son agonistas de los receptores β_2 , que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , mostrando buena potencia, en particular cuando se administran mediante la vía de

23

inhalación.

En la presente invención el término "potente" significa que los compuestos de fórmula (1) muestran una potencia agonista para el receptor β_2 que es menor de 10 nM medido por el ensayo basado en
5 células descrito en esta memoria descriptiva.

En la formula general (1) mencionada anteriormente en esta memoria descriptiva, los radicales (C₁- C₄) indican un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono y los radicales alquilo(C₁- C₆) indican un grupo de cadena lineal o ramificada que
10 contiene 1, 2, 3, 4 , 5 ó 6 átomos de carbono respectivamente. Esto también se aplica si llevan sustituyentes o se encuentran como sustituyentes de los radicales, por ejemplo en radicales alcoxi(C₁- C₆), radicales hidroxialquilo(C₁- C₆), radicales tioalquilo(C₁- C₆), etc... Los ejemplos de radicales alquilo(C₁- C₆) adecuados son metilo, etilo, *n*-propilo,
15 *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo, 3-metilpentilo, etc... Los ejemplos de radicales alcoxi(C₁- C₆) adecuados son metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *iso*-propiloxi, *n*-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi, *n*-pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *terc*-pentiloxi, *n*-hexiloxi, *iso*-hexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc... Los
20 radicales hidroxialquilo(C₁- C₆) son radicales alquilo sustituidos con un grupo hidroxilo (-OH). Según una realización preferida de dicha invención, dichos radicales contienen un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos de radicales hidroxialquilo(C₁- C₆) adecuados son hidroximetilo, 1-hidroxietilo o 2-hidroxietilo. Los radicales tioalquilo(C₁- C₆) son radicales alquilo unidos
25 a través de un átomo -S-, es decir, tioalquilo(C₁- C₆) significa -S-alquilo. Los ejemplos de radicales tioalquilo(C₁- C₆) adecuados son tiometilo, tioetilo, tiopropilo, etc...

En la fórmula general (1) según la presente invención, cuando un radical está mono- o poli- sustituido, dicho (s) sustituyente (s) se puede

76

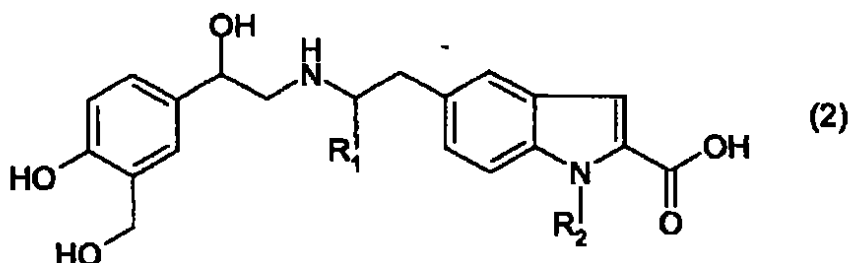
localizar en cualquier posición (posiciones) deseada (s). También, cuando un radical está polisustituido, dichos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

Finalmente, halo significa un átomo de halógeno seleccionado del grupo constituido por fluoro, cloro, bromo y yodo, en particular fluoro o cloro.

Los derivados de indol de fórmula (1) se pueden preparar usando procedimientos convencionales tales como mediante los siguientes procedimientos ilustrativos en los que R_1 a R_8 y n son como se han definido anteriormente para los derivados de indol de fórmula (1) a menos que se establezca otra cosa.

Los derivados de indol de fórmula (1) se pueden preparar mediante el acoplamiento de un ácido de fórmula (2):

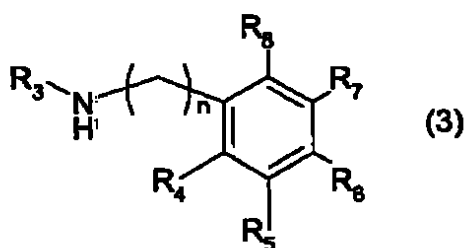
15



20

con una amina de fórmula (3):

25



en la que n y R_1 a R_8 son como se ha definido anteriormente. El acoplamiento generalmente se lleva a cabo en un exceso de dicha amina como receptor de ácido, con un agente de acoplamiento convencional (por

27

ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol), y opcionalmente en presencia de una base amina terciaria (por ejemplo, N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción puede emprenderse en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo, y a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente). También puede ser necesario manipular

5

10. adicionalmente una estructura de un compuesto de fórmula (1) para producir otro compuesto deseado de fórmula (1). Por ejemplo, para producir un sustituyente hidroxilo a partir de un sustituyente benciloxi, una reacción de hidrogenación se puede realizar típicamente a 15-60 psi (103,45 – 413,79 kPa) en un disolvente tal como metanol o etanol a

15

temperatura ambiente o hasta 50°C.

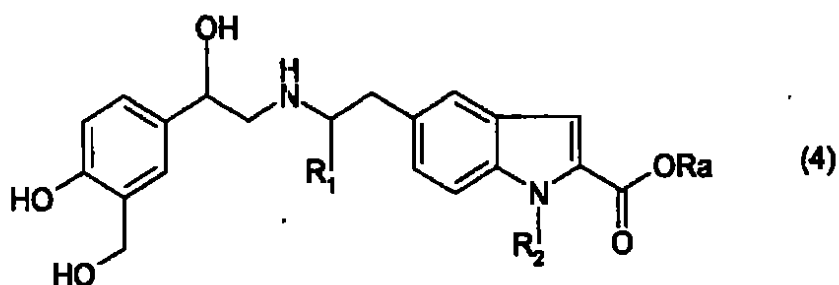
Dicha amina (3) está bien comercialmente disponible o se puede preparar mediante procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, reducción, oxidación, alquilación, protección, desprotección, etc...) a partir de compuestos comercialmente

20

disponibles.

El ácido de fórmula (2) se puede preparar a partir del correspondiente éster de fórmula (4):

5

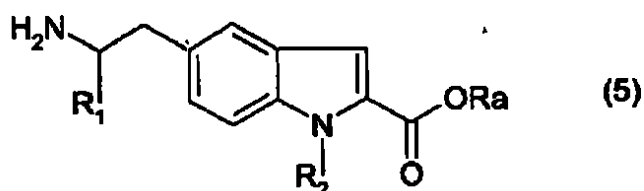


10 en la que Ra es un grupo protector de ácido adecuado preferiblemente un grupo alquilo(C₁ – C₄), que incluye, pero no se limita a metilo y etilo, según cualquier procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica para preparar un ácido a partir de un éster sin modificar el resto de la molécula. Por ejemplo, el éster se puede hidrolizar mediante el tratamiento con un

15 ácido o una base acuosas (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua), a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, durante un período de 1 a 40 horas.

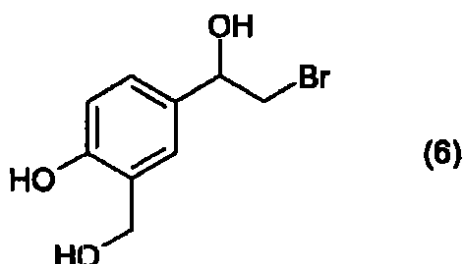
20 El éster de fórmula (4) se puede preparar mediante la reacción de una amina de fórmula (5):

25



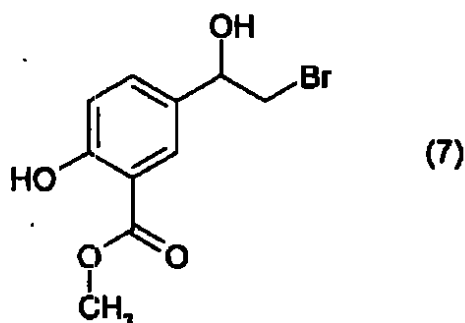
en la que Ra se ha definido anteriormente, con un bromuro de fórmula (6):

5a



10 En un procedimiento típico, la amina de fórmula (5) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (6) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, N,N-dimetilformamida), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C durante 12 a 48 horas.

15 El bromuro de fórmula (6) se puede preparar a partir del éster de fórmula (7):



25 según cualquier procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica para preparar un alcohol a partir de un éster, sin modificar el resto de la molécula.

En un procedimiento típico, el éster de fórmula (7) se reduce con complejo de borano metilsulfuro en tetrahidrofurano a reflujo durante un período de 2 horas.

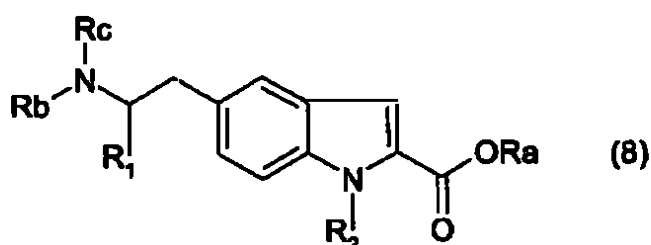
El alcohol de fórmula (7) se puede preparar bien como el enantiómero

(*R*) o (*S*) según los procedimientos descritos en la bibliografía (Tetrahedron Letters 1994, 35 (50), 9375).

La amina de fórmula (5) se puede preparar bien como el enantiómero (*R*) o (*S*) a partir

5 del correspondiente indol protegido de fórmula (8):

10



15

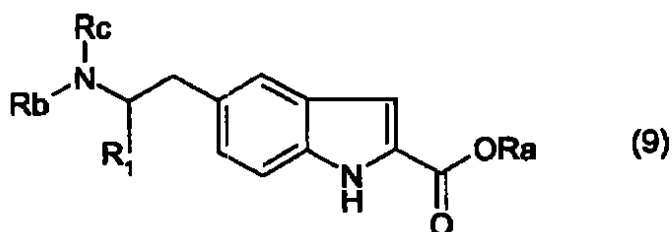
en la que Ra es como se ha definido previamente y Rb y Rc representan cualquier sustituyente adecuado de manera que HNRbRc es una amina quiral (por ejemplo, Rb puede ser hidrógeno y Rc puede ser un grupo α -metilbencilo), con tal que los enlaces entre N y Rb y N y Rc se puedan
20 fácilmente escindir para proporcionar la amina libre de fórmula (5) usando metodología convencional para escindir los grupos protectores de nitrógeno, tales como los encontrados en el libro de texto (véase por ejemplo, T. W. GREEN, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley – Interscience Publication, 1981).

25

La amina de fórmula (8) como un único diastereoisómero se puede preparar mediante alquilación de un compuesto de fórmula (9):

5/1

5

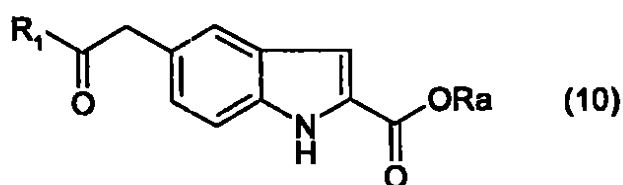


en la que R_1 , R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente.

En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (9) se puede alquilar con un agente alquilante adecuado (por ejemplo, R_2Br o R_2I) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico). La reacción generalmente se hace en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre $10^\circ C$ y $80^\circ C$ durante 1 a 16 horas. Después el producto se convierte en la sal clorhidrato y se cristaliza selectivamente con un disolvente o mezcla de disolventes adecuados (por ejemplo, isopropanol, etanol, metanol, éter diisopropílico o éter diisopropílico/metanol) para proporcionar el producto quiral de fórmula (8) o su enantiómero si se usa el enantiómero opuesto de la amina $NHRbRc$.

El compuesto de fórmula (9) se puede preparar mediante la reacción de una amina de fórmula $HNRbRc$ con una cetona de fórmula (10):

25



en la que R_1 , R_a , R_b y R_c son como se han definido anteriormente.

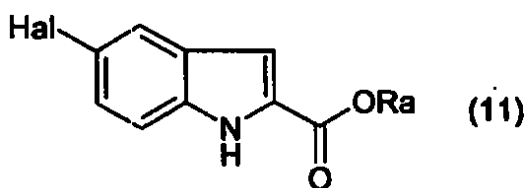
En un procedimiento típico, la reacción de la cetona de fórmula (10) con la amina de fórmula $HNRbRc$ conduce a un intermedio quiral que a su vez se reduce mediante un agente reductor adecuado (por ejemplo,

82

5 cianoborohidruro de sodio de fórmula NaCNBH_3 o triacetoxiborohidruro de sodio de fórmula $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ opcionalmente en presencia de un agente secante (por ejemplo tamices moleculares, sulfato de magnesio) y opcionalmente en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido acético) para proporcionar la amina de fórmula (9). La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C durante 3 a 72 horas.

La cetona de fórmula (10) se puede preparar mediante acoplamiento mediado por paladio de un haluro de arilo de fórmula (11):

10



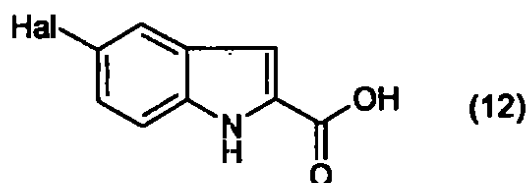
15

en la que Ra es como se ha definido anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, que incluye, pero no se limita a bromo y yodo, con un enolato o equivalente de enolato.

20 En un procedimiento típico, el haluro de arilo de fórmula (11) se hace reaccionar con un enolato de estaño generado *in situ* mediante el tratamiento de acetato de isoprenilo con metóxido de tri-n-butilestaño de fórmula Bu_3SnOMe en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) en un disolvente no polar (por ejemplo, tolueno, benceno, hexano).
 25 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C durante 6 a 16 horas.

El haluro de arilo de fórmula (11) se puede obtener mediante la esterificación del correspondiente ácido de fórmula (12):

83



5

en la que Hal es como se ha definido anteriormente,
según cualquier procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica
para preparar un éster a partir de un ácido, sin modificar el resto de la
molécula.

10

En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (12) se hace
reaccionar con un disolvente alcohólico de fórmula $RaOH$, en el que Ra es
como se ha definido anteriormente, en presencia de un ácido tal como
cloruro de hidrógeno a una temperatura entre $10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$ (temperatura
ambiente) durante 8 a 16 horas.

15

El ácido de fórmula (12) es un producto comercial.

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de los compuestos
de partida nuevos utilizados en los procedimientos anteriores son
convencionales y los reactivos y condiciones de reacción adecuadas para
su realización o preparación así como procedimientos para aislar los
20 productos deseados son bien conocidos por los expertos en la técnica con
referencia a sus precedentes bibliográficos y los ejemplos y preparaciones
de los mismos.

Para algunas de las etapas del procedimiento descrito anteriormente
en esta memoria descriptiva de preparación de los derivados de indol de
25 fórmula (1), puede ser necesario proteger las funciones potenciales
reactivas que no se desea que reaccionen y en consecuencia escindir
dichos grupos protectores. En tal caso se puede usar cualquier radical
protector compatible. En particular se pueden usar procedimientos de
protección y desprotección tal como los descritos por T. W. GREENE

gh

(*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley – Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (*Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

5 También, los derivados de indol de fórmula (1) así como los intermedios para la preparación de los mismos se pueden purificar según diversos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

Los compuestos preferidos de fórmula (1) son aquellos en los que

- n es 1 ó 2;
- 10 • R_1 es un alquilo($C_1 - C_4$);
- R_2 se selecciona de hidrógeno y alquilo($C_1 - C_4$);
- R_3 se selecciona de hidrógeno y alquilo($C_1 - C_6$); y
- R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), benciloxi, hidroxialquilo($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), halo y trifluorometilo,
- 15 o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos más preferidos de fórmula (1) son aquellos en los que

- n es un número entero igual a 1 ó 2;
- R_1 se selecciona de metilo y etilo
- R_2 se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo
- R_3 se selecciona de hidrógeno y metilo, y
- 25 • R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), benciloxi, hidroxialquilo($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), halo y trifluorometilo,
- o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o

variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía más preferidos son aquellos compuestos en los que

- n es un número entero igual a 1 ó 2;
- R₁ se selecciona de metilo y etilo
- 5 • R₂ se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo
- R₃ se selecciona de hidrógeno o metilo, y
- R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ cada uno de ellos se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, benciloxi, tiometilo, halo y trifluorometilo,
- 10 o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, al menos 2 de R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.

- Particularmente preferidos son los derivados de indol de fórmula (1) en los que n es igual a 1 ó 2; R₁ es metilo, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno y R₄,
- 15 R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁ – C₆), alcoxi(C₁ – C₆), hidroxialquilo(C₁ – C₆), tioalquilo(C₁ – C₆), halo y trifluorometilo,
- o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Más particularmente preferidos son los derivados de indol de fórmula (1) en los que n es igual a 1, R₁ es metilo, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁ – C₆), alcoxi(C₁ – C₆), tioalquilo(C₁ – C₆), y trifluorometilo,
- 25 o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía más particularmente preferidos son los derivados de indol de fórmula (1) en los que n es igual a 1, R₁ es metilo, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno de ellos

86

independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C₁ – C₆), alcoxi(C₁ – C₆), y trifluorometilo, con tal que al menos 2 de R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ sean hidrógeno,

o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía más particularmente preferidos son los derivados de indol de fórmula (1) en los que n es igual a 1, R₁ es metilo, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo constituido por hidrógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo, con tal que al menos 2 de R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ sean hidrógeno,

o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Particularmente preferidos son los derivados de indol de fórmula (1) como se describe en la sección de ejemplos posteriormente en esta memoria descriptiva, es decir:

- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxamida,
- N-(2,6-dimetoxibencil)-5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil)amino)propil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-(3-(metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-indol-2-carboxamida,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-N-(2,4-(diclorobencil)-1H-indol-2-carboxamida,
- 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-

87

- N*-(3-hidroxi-2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-benciloxi-6-metoxibencil)-1*H*-indol-
2-carboxamida,
- 5 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-hidroxi-2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-benciloxi-6-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-
- 10 *N*-(2-hidroxi-6-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,6-difluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-clorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
- 15 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-hidroxi-
bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-
- 20 *N*-(3-hidroxi-
bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-metilsulfanilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-
metilsulfanilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
- 25 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,3-
dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,4-
dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-

86

- N*-(2- etoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi metilfenil)etil)amino)propil]-
N-bencil-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida,
[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi metilfenil)etil)amino)propil]-*N*-
5 bencil-1*H*-indol-2-carboxamida,
[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi metilfenil)etil)amino)propil]-*N*-
(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi metilfenil)etil)amino)propil]-
N-(2-metoxi-3-metilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
10 5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi metilfenil)etil)amino)propil]-
N-(3-metoxi-2-metilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,
1-Etil-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
15 1-Etil-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-etoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
1-Etil-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-
20 carboxamida,
1-Metil-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
1-Metil-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
25 hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-metoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
1-Metil-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil}amino)butil]-*N*-(2-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil}amino)butil]-*N*-(2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

5 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil}amino)butil]-*N*-(2-etoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida, y

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil}amino)butil]-*N*-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida,

Los derivados de indol de fórmula (1) se pueden transformar
10 opcionalmente en sales farmacéuticamente aceptables. En particular, estas sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de indol de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácido y básicas de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos minerales u orgánicos no tóxicos que forman sales no tóxicas. Los
15 ejemplos adecuados de estas sales de adición de ácidos son las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato ácido, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, pamoato y xinafoanato.

20 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases, que forman sales no tóxicas, tales como sales de metales alcalinos, sales de metales térreos o sales de adición con amoníaco y aminas orgánicas fisiológicamente tolerables. Los ejemplos adecuados de estas sales básicas son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc o
25 amonio así como sales de adición con trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trimetilamina, metilamina, propilamina, diisopropilamina, *N,N*-dimetiletanolamina, bencilamina, dicitclohexilamina, *N*-bencil-β-fenetilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, difenilendiamina, quinina, colina, arginina, lisina, leucina, dibencilamina, tris(2-hidroxietil)amina o α,α,α-

110

tris(hidroximetil)metilamina.

Los compuestos que contienen tanto los grupos ácidos como los grupos básicos pueden estar presentes en forma de sales internas o betaínas, que se incluyen también en la presente invención. Para una
5 revisión de sales adecuadas véase el documento de Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1 – 19.

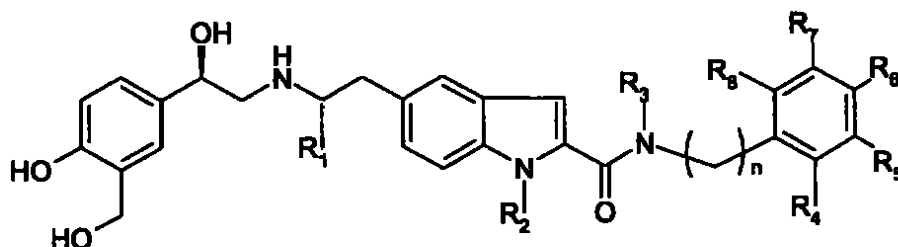
Generalmente las sales se pueden obtener a partir de los derivados de indol de fórmula (1) según los procedimientos usuales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la combinación con un
10 disolvente ácido o básico orgánico o inorgánico o dispersante, o alternativamente a partir de otras sales mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente.

15 Los derivados de indol de fórmula (1) también pueden estar presentes en formas estereoisómeras. Si los derivados de indol de fórmula (1) contienen uno o más centros de asimetría, éstos pueden independientemente de otro tener la configuración (S) o la configuración (R). La invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los
20 derivados de indol de fórmula (1), por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros, y mezclas de dos o más formas estereoisómeras, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros en todas las proporciones. De este modo la invención se refiere a enantiómeros en forma enantioméricamente pura, tanto antípodas levorrotatorias como
25 dextrorrotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. Igualmente la invención se refiere a diastereoisómeros en forma diastereoisómericamente pura y en forma de mezclas en todas las proporciones. En presencia de isomería cis/trans, la invención se refiere tanto a la forma cis como a la forma trans y las

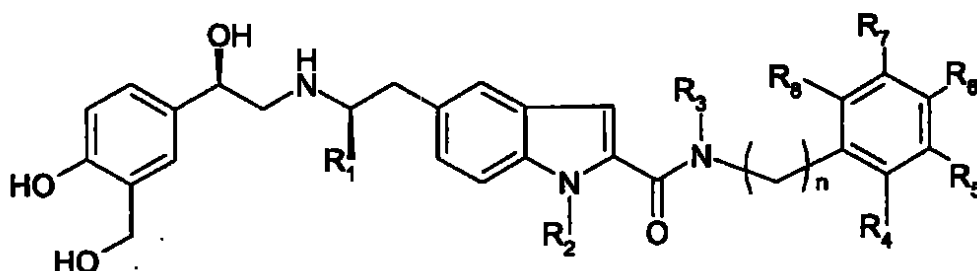
al

mezclas de estas formas en todas las proporciones. Los estereoisómeros individuales se pueden preparar, si se desea, mediante el uso de productos de partida estereoquímicamente homogéneos en la síntesis, mediante síntesis estereoselectiva o mediante la separación de una mezcla según procedimientos usuales, por ejemplo mediante cromatografía, cristalización o mediante cromatografía en fases quirales. Si es adecuado, la derivación se puede llevar a cabo antes de la separación de estereoisómeros. Una mezcla de estereoisómeros se puede separar en la fase de los derivados de indol de fórmula (1) o en la fase de un producto de partida o de un intermedio en el transcurso de la síntesis.

Según un aspecto de la presente invención, se prefiere generalmente el siguiente estereoisómero R en el que R_1 a R_8 y n son como se han definido anteriormente.



Cuando R_1 es alquilo ($C_1 - C_4$), se prefiere generalmente el siguiente estereoisómero (R,R), en el que R_1 a R_8 y n son como se ha definido anteriormente



Los compuestos de fórmula (1) según la invención pueden además
contener átomos de hidrógeno móviles, es decir, estar presentes en
diversas formas tautómeras. La presente invención también se refiere a
5 todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (1).

La presente invención incluye además otros tipos de derivados de
derivados de indol de fórmula (1), por ejemplo, solvatos tales como
hidratos y polimorfos, es decir las diversas estructuras cristalinas diferentes
de los derivados de indol según la presente invención.

10 La presente invención incluye también todas las variaciones
isotópicas adecuadas de los derivados de indol de fórmula (1) o una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una variación isotópica de
los derivados de indol de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos se define como una en la que por lo menos un
15 átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico
pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente
encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden
incorporar en los derivados de indol de fórmula (1) y sales
farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen isótopos de
20 hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H ,
 ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl respectivamente. Ciertas
variaciones isotópicas de los derivados de indol de fórmula (1) y sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellos en los

43

que un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C está incorporado, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos de tritio, es decir ^3H y carbono 14, es decir ^{14}C , se prefieren particularmente por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la
5 sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas dando como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento *in vivo* de la semivida o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los derivados de
10 indol de fórmula (1) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de esta invención se pueden generalmente preparar mediante procedimientos convencionales tales como los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en las secciones de ejemplos y preparaciones posteriores de esta memoria descriptiva usando variaciones
15 isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a mezclas de derivados de indol de fórmula (1), así como mezclas con o de sus sales, solvatos, formas isómeras y/o formas isotópicas farmacéuticamente aceptables.

20 Según la presente invención, todas las formas mencionadas anteriormente en esta memoria descriptiva de los derivados de indol de fórmula (1) excepto las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, solvatos, formas isoméricas, tautómeras y formas isotópicas) se definen como "formas derivadas" de los derivados de indol de fórmula (1) en lo que
25 sigue (incluyendo las reivindicaciones).

Los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables son compuestos valiosos farmacéuticamente activos que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que el receptor β_2 está implicado o en los

que el agonismo de este receptor puede inducir beneficio, en particular las enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas.

Los derivados de indol de fórmula (1) y sus sales y formas derivadas farmacéuticamente aceptables como se ha mencionado anteriormente se
5 pueden administrar según la invención a animales, preferiblemente mamíferos, y en particular a seres humanos, en forma de productos farmacéuticos para terapia y/o profilaxis. Se pueden administrar *per se*, en mezclas con otro o en forma de preparaciones farmacéuticas que como constituyente activo contienen una dosis eficaz de al menos un derivado de
10 indol de fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, además de los excipientes y/o aditivos usuales farmacéuticamente inocuos.

De este modo, la presente invención también se refiere a composiciones que contienen un derivado de indol de fórmula (1) y/o sus
15 sales y formas derivadas farmacéuticamente aceptables, junto con excipientes y/o aditivos usuales farmacéuticamente inocuos. Dichas composiciones se preparan según procedimientos bien conocidos compatibles con la práctica farmacéutica habitual. Dichas composiciones generalmente contienen entre 0,5% y 60% en peso del compuesto activo y
20 entre 40% y 99,5% en peso de excipientes y/o aditivos. Según la presente invención, dichos excipientes y/o aditivos son agentes bien conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar propiedades favorables en la composición farmacéutica final. Los excipientes y/o aditivos típicos incluyen, pero no se limitan en ningún modo, a agentes acidificantes y
25 alcalinizantes, propulsores en aerosoles, agentes antimicrobianos (incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoos), antioxidantes, agentes de tamponación, agentes quelantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, emolientes, agentes emulsionantes, conservantes, agentes secuestrantes, disolventes, estabilizantes, agentes

de endurecimiento, azúcares, tensioactivos y agentes aromatizantes.

Además, dichas composiciones se preparan en una forma compatible para la vía pretendida de administración, que se utiliza para cualquier paciente establecido, así como adecuado a la enfermedad, trastorno o afección para la que se está tratando cualquier paciente establecido. Las vías adecuadas de administración que se pueden prever son por ejemplo las vías tópica, oral, inhalada, rectal, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, subcutánea u ocular. En el caso presente, se prefiere la vía de inhalación.

10 Cuando se pretende la administración por la vía oral, los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o
15 colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada. Los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar en formas de dosificación de disolución rápida o dispersión rápida o en forma de una dispersión de alta
20 energía o en forma de partículas recubiertas. Las formulaciones adecuadas de los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, pueden estar en forma recubierta o sin recubrir, según se desee.

Dichas composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo,
25 comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, de patata o de tapioca), disgregantes tales como glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de

Ab

granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (abreviadamente HPMC), hidroxipropilcelulosa (abreviadamente HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, se pueden incluir los agentes lubricantes tales como esterato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Como ejemplo general, una formulación del comprimido podría contener típicamente entre aproximadamente 0,001 mg y 5000 mg de compuesto activo, mientras los pesos de llenado de comprimidos pueden variar entre 50 mg y 5000 mg. Los comprimidos se pueden fabricar mediante un procedimiento habitual, por ejemplo mediante compresión directa o mediante un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir con revestimientos adecuados.

Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden también emplear como cargas en gelatina o cápsulas de HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, productos colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar mediante inyección, por ejemplo, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intrasternalmente, intracranealmente, intramuscularmente o subcutáneamente, o se pueden administrar mediante

ax

técnicas de infusión o inyección sin aguja. Para dicha administración se usan mejor en forma de soluciones acuosas estériles que pueden contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficiente para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas se deben
5 tamponar adecuadamente (preferiblemente hasta un pH entre 3 y 9), si es necesario. La preparación de dichas formulaciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Tanto para la administración oral como inyección a pacientes
10 humanos, el nivel de dosificación diaria de los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, estará usualmente entre 0,001 mg/kg y 1000 mg/kg (en dosis únicas o divididas).

Los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas
15 derivadas farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar mediante inhalación y se liberan convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo,
20 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (abreviadamente HFA 134ATM) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (abreviadamente HFA 227EATM), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar
25 proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que adicionalmente puede contener un lubricante, por ejemplo, trioleato de

sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de un derivado de indol de fórmula (1) y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- 5 Las formulaciones de aerosol o polvo seco se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o "bocanada" contiene entre 0,001 mg y 10 mg de un derivado de indol de fórmula (1) para la administración al paciente. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo entre 0,001 mg y 40 mg, que se puede administrar en una sola
- 10 dosis o, más usualmente, en dosis divididas a lo largo de todo el día.

- Los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar tópicamente, o transdérmicamente, en forma de cremas, geles, suspensiones, lociones, ungüentos, polvos espolvoreables,
- 15 pulverizaciones, espumas, mules, vendajes con fármacos incorporados, soluciones, esponjas, fibras, microemulsiones, películas, parches cutáneos, ungüentos tales como vaselina neutra o ungüentos a base de parafina blanca suave o mediante parche cutáneo u otro dispositivo. Se pueden usar los potenciadores de penetración y el compuesto se puede
- 20 usar en combinación con ciclodextrinas. Además, el compuesto se puede usar liberar usando iontoforesis, electroporación, fonoforesis o sonoforesis. Se pueden administrar directamente en el sitio de la herida. Se pueden incorporar en una sutura recubierta. Por ejemplo, se pueden incorporar en una loción o crema que consiste en una emulsión acuosa u oleosa de
- 25 aceites minerales, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, agua, polietilenglicoles y/o parafina líquida, o se pueden incorporar en un ungüento adecuado que consiste en uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina neutra líquida, vaselina neutra blanca, propilenglicol,

AA

compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua, o en forma de hidrogel con celulosa o derivados de poliacrilato u otros modificadores de viscosidad, o en forma de pulverizador o aerosol de polvo seco o líquido con butano/propano, HFA, CFC, CO₂ u otro propulsor adecuado, opcionalmente incluyendo también un lubricante tal como trioleato de sorbitán, o en forma de vendaje con fármaco incorporado, bien en forma de un vendaje de tul, con parafina blanca suave o vendajes de gasa impregnados de polietilenglicoles o con hidrogel, hidrocoloide, alginato o vendajes de película.

10 Para administración tópica a pacientes humanos con heridas o cicatrices agudas/quirúrgicas, el nivel de dosificación diaria de los compuestos, en suspensión u otra formulación, puede estar entre 0,001 y 50 mg/ml, preferiblemente entre 0,03 y 30 mg/ml. La dosificación variará con el tamaño de la herida, si la herida está o no abierta o cerrada o
15 parcialmente cerrada y si la piel está o no intacta.

Alternativamente, los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar rectalmente, por ejemplo en forma de un supositorio de un gel, aunque se pueden considerar otras formas.

20 También se pueden administrar por vía ocular, en particular para cicatrización ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular en forma de suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica, pH ajustado, estéril, opcionalmente en
25 combinación con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente se pueden formular en un ungüento tal como vaselina neutra.

Las diversas formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente en esta memoria descriptiva también se detallan en "Pharmacie galénique"

1190

de A. Lehir (Ed. Mason, 1992, 2ª edición).

El médico en cualquier caso determinará la dosificación real que será la más adecuada para cualquier paciente individual y variará con la edad, peso, estado de salud y sexo del paciente así como la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección a tratar, la combinación opcional con otro (s) tratamiento (s), la respuesta del paciente particular y en general cualquier factor peculiar a la enfermedad concerniente, trastorno o afección y al paciente. De este modo, la dosis diaria en seres humanos puede usualmente contener entre 0,001 mg y 5000 mg de compuesto activo para la administración de una unidad o dos o más a la vez, según sea apropiado. Naturalmente, puede haber casos individuales donde se recomiendan intervalos más altos o más bajos de dosificación y dichos están dentro del alcance de esta invención.

Según la presente invención, los derivados de indol de fórmula (1), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, se pueden usar también en combinación con ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo fármaco – ciclodextrina puede modificar la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o la estabilidad propias de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco – ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa para llevar a cabo la complejación con el fármaco la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas α , β y γ se usan más comúnmente y los ejemplos adecuados se describen en los documentos WO – A- 91/11172, WO – A- 94/02518 y WO – A- 98/55148.

Según otra realización de la presente invención, los derivados de indol de fórmula (1), sales, y/o formas derivadas o composiciones de los

101

mismos farmacéuticamente aceptables, también se pueden usar en forma de una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales a coadministrar a un paciente para obtener algún resultado terapéutico final particularmente deseado. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un derivado de indol de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones del mismo farmacéuticamente aceptables, o uno o más agonistas β_2 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de una clase diferente de agentes terapéuticos.

10 Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "coadministración", "coadministrado" y "en combinación con", referido a los derivados de indol de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos, se propone significar, y hacer referencia e incluir lo siguiente:

- administración simultánea de dicha combinación de derivado (s) de indol y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad del tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación que sustancialmente libera dichos componentes al mismo tiempo a dicho paciente,

- sustancialmente la administración simultánea de dicha combinación de derivado (s) de indol y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad del tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados uno del otro en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, con lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- la administración secuencial de dicha combinación de derivado (s) de indol y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad del tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados uno del otro en formas de dosificación separadas que se toman

en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, con lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente en distintos tiempos a dicho paciente, y

- la administración secuencial de dicha combinación de derivado (s) de indol y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en
5 necesidad del tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes de una manera controlada con lo cual se administran concomitantemente, consecutivamente, y/o de manera superpuesta al mismo y/o diferentes
10 momentos a dicho paciente,

donde cada parte se puede administrar bien mediante la misma o diferente vía.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con los derivados de indol de fórmula (1),
15 o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan de ningún modo a:

(a) inhibidores de 5-lipooxigenasa (abreviadamente 5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (abreviadamente
20 FLAP),

(b) antagonistas de leucotrieno (abreviadamente LTRA) que incluyen antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,

(c) antagonistas de receptores de histamina incluyendo antagonistas H1 y H3,

25 (d) agentes simpatomiméticos de vasoconstrictores de agonistas adrenoreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,

(e) antagonistas de receptores muscarínicos M3 o agentes anticolinérgicos,

(f) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores PDE3, PDE4 y

PDE 5,

- (g) teofilina,
- (h) cromoglicato sódico,
- (i) inhibidores de COX tanto inhibidores selectivos como no
5 selectivos de COX-1 o COX-2 (abreviadamente NSAID),
- (j) glucocorticosteroides orales e inhalados,
- (k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades
inflamatorias endógenas,
- (l) agentes de factor de necrosis antitumoral (abreviadamente
10 anti-TNF- α),
- (m) inhibidores moleculares de adhesión incluyendo antagonistas
VLA-4,
- (n) antagonistas de receptores Kinin-B₁ y B₂,
- (o) agentes inmunosupresores,
- 15 (p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (abreviadamente
MMP),
- (q) antagonistas de receptores de taquikinasas NK₁, NK₂ y NK₃,
- (r) inhibidores de elastasas,
- (s) agonistas de receptores de adenosina A_{2a},
- 20 (t) inhibidores de uroquinasa,
- (u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por
ejemplo, agonistas D₂,
- (v) moduladores de la ruta NF κ B, por ejemplo inhibidores IKK,
- (w) agentes que se pueden clasificar como mucolíticos o
25 antitusígenos, y
- (x) antibióticos

Según la presente invención, se prefiere la combinación de los
derivados de indol de fórmula (1) con:

- glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides

104.

inhhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona, o

- 5 - antagonistas de receptores muscarínicos M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular sales de ipratropio, a saber bromuro, sales de tiotropio, a saber bromuro, sales de oxitropio, a saber bromuro, perenzepina y telenzepina.

10 Se apreciará que todas las referencias en esta memoria descriptiva a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción que sigue, se refiere a las aplicaciones terapéuticas a las que se pueden poner los derivados de indol de fórmula (1).

15 Los derivados de indol de fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el receptor $\beta 2$ y por lo tanto tienen un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe posteriormente más adelante, debido al papel esencial que juega el receptor $\beta 2$ en la fisiología de todos los mamíferos.

20 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los derivados de indol de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado en receptor $\beta 2$. Más específicamente, la presente invención también se refiere a los derivados de indol de fórmula (1), o sales, formas derivadas o compuestos de los mismos farmacéuticamente aceptables, 25 para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas del grupo constituido por:

- asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular, asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada

103

por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca ocasionada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca ocasionada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma
5 inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infectiva ocasionada por infección bacteriana, fúngica, por protozoos, o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome infantil de jadeo y bronquiolitis.

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica,
10 obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,

- enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinófila
15 crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (abreviadamente ARDS), exacerbación
20 de hiper- reactividad de las vías respiratorias consecuyente con otra terapia de fármacos y enfermedad de vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,

- bronquitis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido
25 por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis ocasionada por estreptococos o estafilococos y bronquitis vesicular,

- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en

106

particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia tubular, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular,

- 5 • parto prematuro, y otro tipo de enfermedades y afecciones tales como enfermedades cutáneas inflamatorias y alérgicas, psoriasis y enfermedades cutáneas proliferativas.

Todavía un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de los derivados de indol de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables para la
10 fabricación de un fármaco que tiene una actividad agonista β_2 . En particular, la presente invención se refiere al uso de los derivados de indol de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un fármaco para el
15 tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Como consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que incluye el tratamiento de dicho mamífero
20 con una cantidad eficaz de un derivado de indol de fórmula (1), o una sal, forma derivada o composición del mismo farmacéuticamente aceptable. Más precisamente, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en
25 particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente, incluyendo el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un derivado de indol de fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los derivados de

107

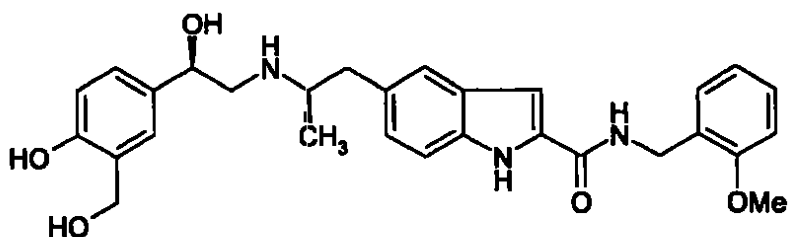
38

indol de fórmula (1):

108

EJEMPLO 1: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)propil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

5



10

Una solución de 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida (preparación 1, 67 mg, 0,11 mmoles) en una mezcla de metanol (4,0 ml) y agua (2,4 ml) se trató con fluoruro amónico (40 mg, 1,08 mmoles) y la suspensión resultante se calentó a 40°C durante un período de 16 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (95:5:0,5 cambiando a 85:15:1,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (38 mg).

20

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,35 – 7,19 (5H, m), 7,03 – 6,96 (4H, m), 6,93 – 6,89 (1H, m), 6,63 – 6,61 (1H, d), 4,65 – 4,62 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,09 – 3,04 (1H, m), 2,98 – 2,93 (1H, m), 2,85 – 2,69 (3H, m), 1,14 – 1,12 (3H, d) ppm.

25 EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 504.

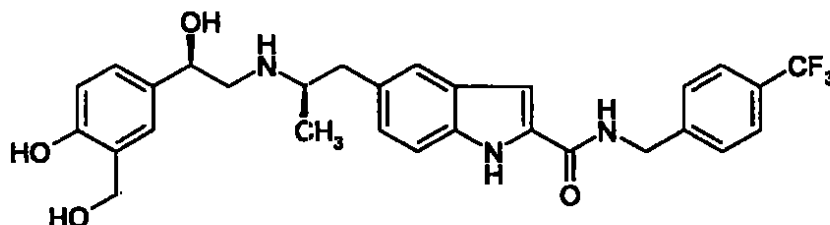
Análisis: Encontrado C 65,86; H 6,57; N 7,71; $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$ requiere C 65,87; H 6,82; N 7,95.

Rotación óptica $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -351,07^\circ$ 0,4 mg/ml MeOH, 365 nm

109

EJEMPLO 2: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxamida

5



10 Preparada a partir de 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-[4-trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxamida (preparación 2) según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma amarillo claro.

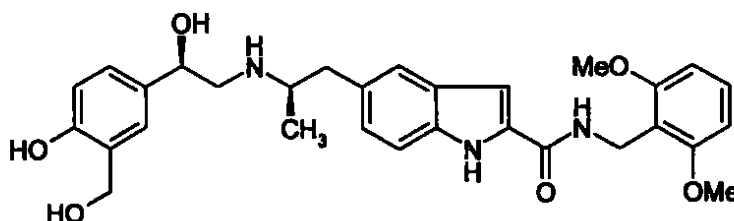
15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,65 – 7,63 (2H, m), 7,57 – 7,55 (2H, m), 7,34 – 7,32 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,03 – 6,94 (3H, m), 6,60 – 6,58 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,61 – 4,58 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,00 – 2,89 (2H, m), 2,78 – 2,67 (3H, m), 1,12 – 1,10 (3H, d) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 542.

20

EJEMPLO 3: N-(2,6-dimetoxibencil)-5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-1H-indol-2-carboxamida

25



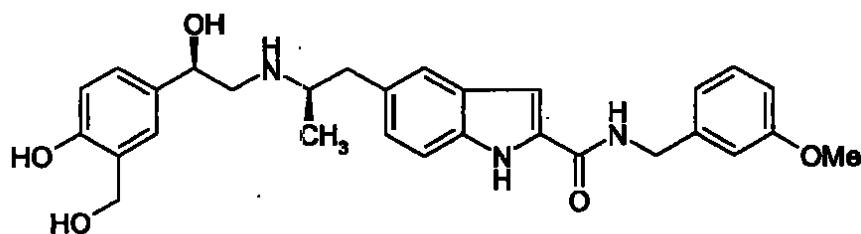
Preparada a partir de 5-[(2R)-2-((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida (preparación 3) según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,29 – 7,24 (3H, m), 7,16 (1H, s ancho), 6,97 – 6,92 (3H, m), 6,66 (2H, d), 6,58 (1H, d), 4,66 (2H, s), 4,59 – 4,55 (1H, m), 4,54 (2H, s), 3,66 (6H, s), 2,94 – 2,86 (2H, m), 2,70 – 2,64 (3H, m), 1,08 (3H, d) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 556.

Análisis: Encontrado C 66,42; H 6,69; N 7,88; $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,52\text{H}_2\text{O}$ requiere C 66,36; H 6,69; N 7,74.

EJEMPLO 4: 5-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)propil]-N-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida



Preparada a partir de 5-[(2R)-2-((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida (preparación 4) según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,34 – 7,31 (2H, d), 7,26 – 7,21 (1H, t), 7,18 – 7,17 (1H, m), 7,05 – 6,94 (5H, m), 6,82 – 6,80 (1H, m), 6,61-6,59 (1H, d), 4,62 – 4,56 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,02 – 2,89 (2H, m), 2,76 – 2,69

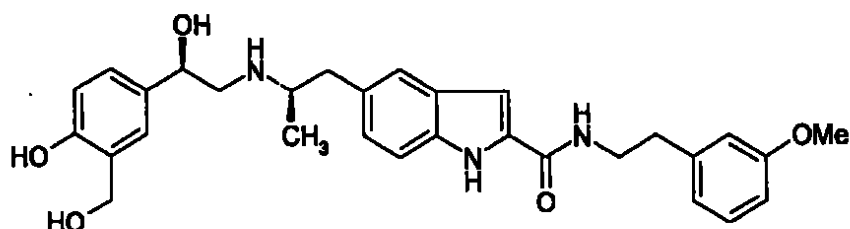
111

(3H, m), 1,12 – 1,10 (3H, d) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 504.

EJEMPLO 5: 5-[2-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)propil]-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-indol-2-carboxamida

10



Preparada a partir de 5-[2-((2R)-2-((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-indol-2-carboxamida (preparación 5) según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,33 – 7,31 (2H, d), 7,21 – 7,17 (2H, m), 7,01 – 6,93 (3H, m), 6,85 – 6,84 (2H, m), 6,77 – 6,74 (1H, m), 6,61 – 6,59 (1H, d), 4,63 – 4,60 (1H, m), 4,56 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,62 – 3,58 (2H, t), 3,03 – 2,98 (1H, m), 2,94 – 2,88 (3H, m), 2,81 – 2,67 (3H, m), 1,12 – 1,10 (3H, d) ppm.

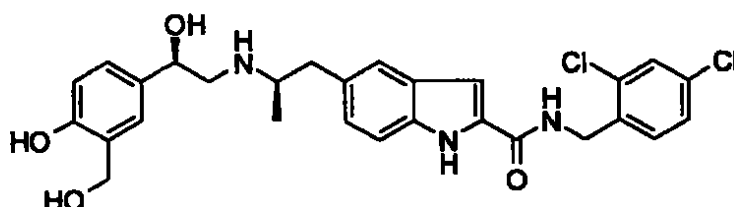
EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 518.

25

EJEMPLO 6: 5-[2-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)propil]-N-(2,4-diclorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

112

5



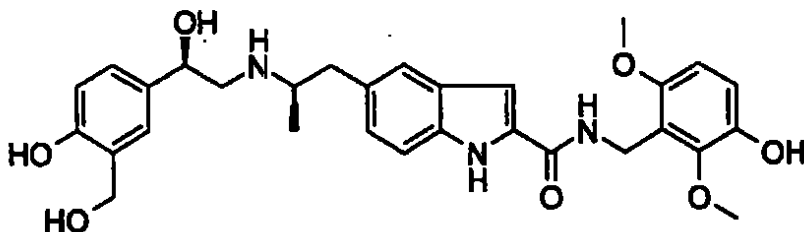
Preparada usando la amida de la preparación 6 y el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

- 10 ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,48 – 7,47 (1H, d), 7,44 – 7,42 (1H, d), 7,34 – 7,30 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,03 - 6,95 (2H, m), 6,61 - 6,59 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,63 – 4,59 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,03 – 2,98 (1H, m), 2,96 – 2,91 (1H, m), 2,80 – 2,68 (3H, m), 1,13 – 1,11 (3H, d) ppm.
EMBR (IQPA): m/z [M + H]⁺ 542.

15

EJEMPLO 7: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]-amino)propil]- N-(3-hidroxi-2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

20



25

Preparada usando la amida de la preparación 8 y el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

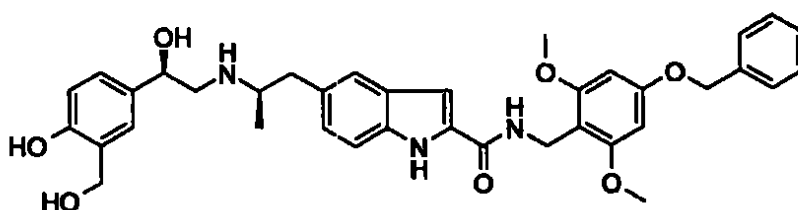
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,30 (2H, m), 7,17 (1H, d ancho), 6,96 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,65 (3H, s), 4,60 (1H, m),

4,55 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,72 (3H, m), 1,10 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[M + Na]^+$ 572.

5 **EJEMPLO 8:** 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil]-amino)propil]- N-(2-benciloxi-6-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

10



Preparada usando la amida de la preparación 9 y el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

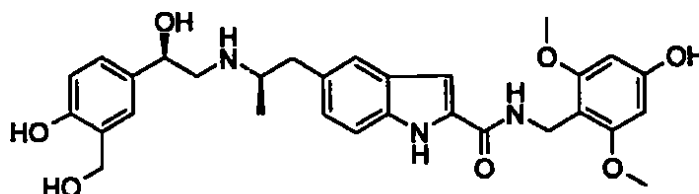
15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,45 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,16 (1H, d), 6,95 (3H, m), 6,58 (1H, d), 6,32 (2H, s), 5,12 (2H, s), 4,58 (1H, m), 4,56 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,82 (6H, s), 2,90 (2H, m), 2,68 (3H, m), 1,08 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[M + H]^+$ 640, $[M + Na]^+$ 662.

20

EJEMPLO 9: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil]-amino)propil]- N-(4-hidroxi-2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

25



164

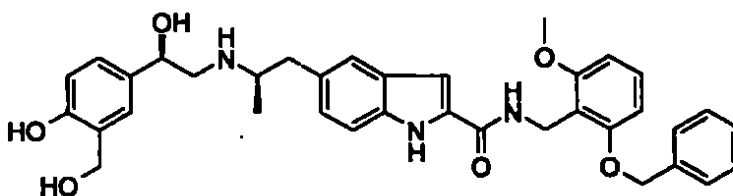
El ejemplo 8 (137, mg, 182 μ moles) se hidrogenó a 50 psi (344,83 kPa) a 30°C durante 6 horas en etanol (20 ml) en presencia de catalizador de paladio al 10% sobre carbón (20 mg). Se filtró la mezcla a través de un adyuvante de filtrado y se retiró el disolvente. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (0 – 7% de MeOH en CH₂Cl₂ y 1% de NH₃) para proporcionar un cristal transparente (73 mg).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,37 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,24 (1H, d ancho), 7,03 (2H, d ancho), 6,96 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,13 (2H, s), 4,71 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,54 (2H, s), 3,80 (6H, s), 3,22 (1H, m), 2,96 (3H, m), 2,75 (1H, m), 1,16 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z [M + H]⁺ 550, [M + Na]⁺ 572.

15 **EJEMPLO 10: 5-I(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil)- N-(2-benciloxi-6-metoxibencil)-1H-Indol-2-carboxamida**

20



Preparada usando la amida de la preparación 10 y el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

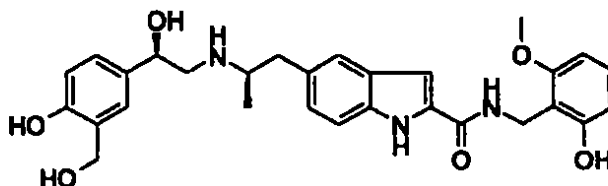
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,74 (1H, d ancho), 7,36 (6H, m), 7,15 (1H, d ancho), 6,96 (3H, m), 6,36 (1H, d), 6,73 (1H, d), 6,68 (1H, d), 6,58 (1H, d), 5,16 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,59 (1H, m), 4,54 (2H, s), 3,87 (3H, s), 2,893 (2H, m), 2,70 (3H, m), 1,09 (3H, d) ppm.

25 EMBR (IEP): m/z [M + H]⁺ 610, [M + Na]⁺ 632.

115

EJEMPLO 11: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]-amino)propil]-N-(2-hidroxi-6-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

5



Preparada usando el éter del ejemplo 10 y el procedimiento descrito para el ejemplo 9.

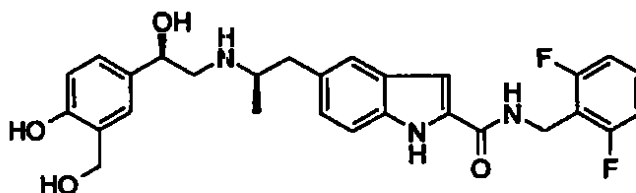
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 11,45 (1H, s), 9,99 (1H, s ancho), 9,14 (1H, s ancho), 8,62 (1H, s ancho), 7,31 (1H, s), 7,28 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,08 (1H, t), 6,96 (2H, dt), 6,65 (1H, d), 6,36 (2H, t), 4,94 (2H, m), 4,42 (5H, m), 3,77 (3H, s), 2,82 – 2,73 (2H, m), 2,60 (1H, d), 2,43 (1H, m), 0,89 (3H, d) ppm.

15

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 520, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 542.

EJEMPLO 12: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]-amino)propil]-N-(2,6-difluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

20



25

116

El ácido de la preparación 11 (145 mg, 292 μ moles) en DMF (1 ml) se trató con 2,6-difluorobencilamina (43 mg, 301 μ moles), piridina (26 mg, 325 μ moles), HOBt (43 mg, 320 μ moles) en DMF (1 ml) y WSCDI (62 mg, 322 μ moles) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla durante una noche. Se retiró el disolvente a vacío y se reemplazó con DCM (2 ml) y agua (0,5 ml). Se separó la fase orgánica usando un cartucho de material sinterizado PTFE y se retiró el disolvente a vacío. Se añadió fluoruro de amonio (108 mg, 292 μ moles) en MeOH (1,9 ml) y agua (1,1 ml) al material bruto y se agitó la mezcla a 40°C durante una noche. Se retiró el disolvente a vacío y el material bruto se recogió en DMSO (1 ml) y se filtró antes de purificarse mediante HPLC de fase inversa.

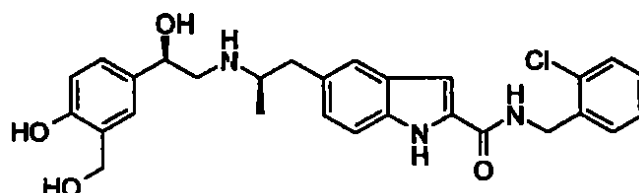
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,49 (1H, s), 7,44 – 7,42 (1H, d), 7,39 – 7,32 (2H, m), 7,15 – 7,11 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,02 – 6,94 (2H, m), 6,78 – 6,76 (1H, d), 4,87 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,68 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,61 – 3,54 (1H, m), 3,26 – 3,12 (3H, m), 2,87 – 2,81 (1H, m), 1,26 – 1,25 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 510,2178; requiere 510,2199.

20

EJEMPLO 13: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]-amino)propil]-N-(2-clorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

25



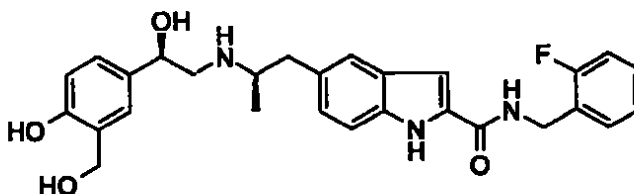
117

Preparada usando el ácido de La preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

- 5 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,52 (1H, s), 7,46 – 7,40 (3H, m), 7,34 (1H, s), 7,29 – 7,26 (2H, m), 7,15 – 7,13 (3H, m), 6,78 – 6,76 (1H, d), 4,89 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,69 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,63 – 3,55 (1H, m), 3,28 – 3,113 (3H, m), 2,89 – 2,83 (1H, m), 1,28 – 1,26 (3H, d) ppm.
- 10 EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 508,1979; requiere 508,1998.

EJEMPLO 14: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]-amino)propil]-N-(2-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

15



20

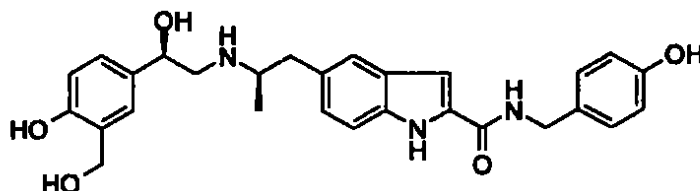
Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

- ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,51 (1H, s), 7,45 – 7,40 (2H, m), 7,37 – 7,26 (2H, s), 7,16 – 7,07 (5H, m), 6,78 – 6,76 (1H, d), 4,88 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,66 – 4,64 (4H, m), 3,63 – 3,54 (1H, m), 3,27 – 3,13 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 1,27 – 1,26 (3H, d) ppm.
- 25 EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 492,2274; requiere 492,2293.

118

EJEMPLO 15: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil]-amino)propil]-N-(4-hidroxi-bencil)-1H-indol-2-carboxamida

5



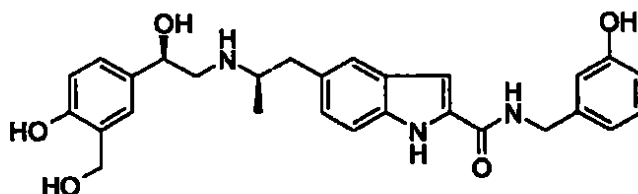
Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,50 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,19 (2H, d), 7,15 – 7,11 (2H, m), 7,06 (1H, s), 6,78 – 6,73 (3H, m), 4,88 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,48 (2H, s), 3,61 – 3,53 (1H, m), 3,27 – 3,13 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 1,27 – 1,26 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 490,2321; requiere 490,2337.

EJEMPLO 16: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil]-amino)propil]-N-(3-hidroxi-bencil)-1H-indol-2-carboxamida

20



25

Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,51 (1H, s), 7,46 – 7,43 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,16 – 7,03 (4H, m), 6,83 – 6,76 (3H, m), 6,68 – 6,66 (1H, d), 4,90 (1H,

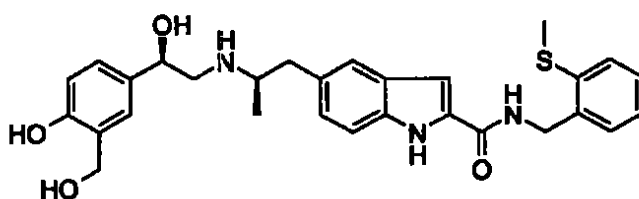
parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,53 (2H, s), 3,63 – 3,54 (1H, m), 3,27 – 3,13 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 1,27 – 1,26 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z [M + H]⁺ encontrado 490,2319; requiere 490,2337.

5

EJEMPLO 17: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-(2-metilsulfanilbencil)-1H-Indol-2-carboxamida

10



Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12, usando 2 equivalentes de piridina.

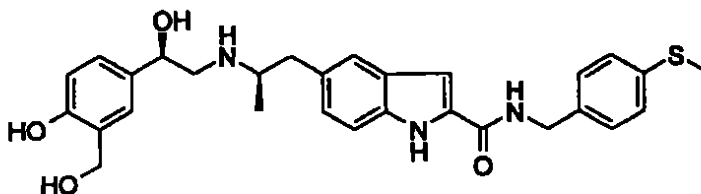
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,52 (1H, s), 7,45 – 7,43 (1H, d), 7,35 – 7,26 (4H, m), 7,17 – 7,11 (4H, m), 6,77 (1H, d), 4,88 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,66 – 4,65 (4H, m), 3,63 – 3,55 (1H, m), 3,27 – 3,13 (3H, m), 2,88 – 2,83 (1H, m), 2,50 (3H, s), 1,27 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z [M + H]⁺ encontrado 520,2246; requiere 520,2265.

20

EJEMPLO 18: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-(4-metilsulfanilbencil)-1H-indol-2-carboxamida

25



120

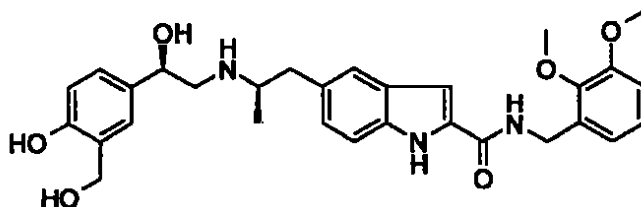
Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,51 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,34 – 7,29 (3H, m), 7,25 – 7,23 (2H, m), 7,15 – 7,12 (2H, m), 7,07 (1H, s), 6,77 (1H, d),
 5 4,88 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,55 (2H, s), 3,61 – 3,56 (1H, m), 3,27 – 3,12 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,27 – 1,26 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 520,2245; requiere 520,2265.

10 **EJEMPLO 19: 5-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-(2,3-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida**

15



Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

20

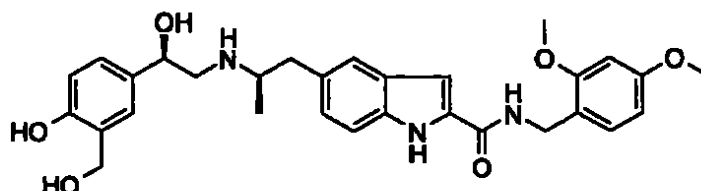
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,51 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,15 – 7,12 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,05 – 6,99 (1H, m), 6,96 – 6,92 (2H, m), 6,77 (1H, d), 4,88 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,61 – 3,55 (1H, m), 3,27 – 3,13
 25 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 1,27 – 1,26 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 534,2579; requiere 534,2599.

121

EJEMPLO 20: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-Indol-2-carboxamida

5



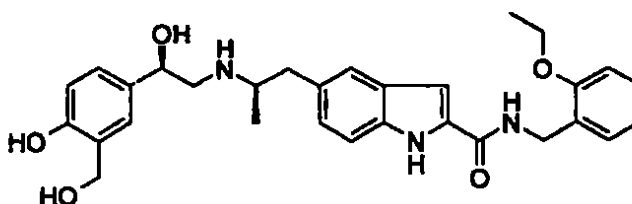
Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,50 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,19 (1H, d), 7,15 - 7,09 (2H, m), 7,07 (1H, s), 6,77 (1H, d), 6,55 (1H, s), 6,51 - 6,44 (1H, m), 4,89 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,62 - 3,56 (1H, m), 3,27 - 3,13 (3H, m), 2,88 - 2,82 (1H, m), 1,27 - 1,26 (3H, d) ppm.

EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 534,2577; requiere 534,2599.

EJEMPLO 21: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-(2-etoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

25



Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

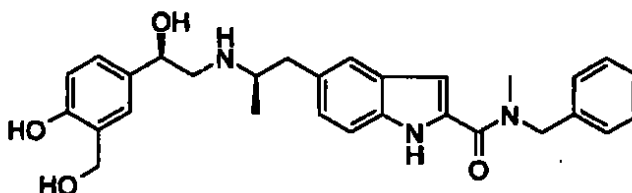
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,51 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,28 - 7,20 (2H, m), 7,15 - 7,12 (2H, m), 7,09 (1H, s), 6,96 - 6,94 (1H, d),

6,91 – 6,87 (1H, t), 6,78 (1H, t), 4,89 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,10 (2H, c), 3,62 – 3,56 (1H, m), 3,27 – 3,13 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 1,44 – 1,40 (3H, t), 1,28 – 1,26 (3H, d) ppm.

5 EMAR (IEP): m/z [M + H]⁺ encontrado 518,2631; requiere 518,2650.

EJEMPLO 22: 5-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-bencil- N-metil-1H-indol-2-carboxamida

10



15

Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

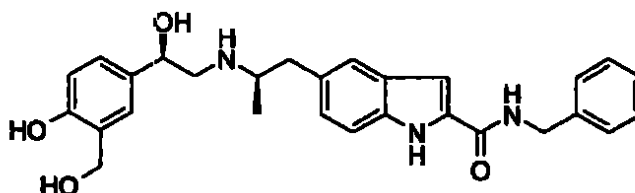
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,54 – 7,27 (9H, m), 7,14 – 7,12 (2H, m), 6,77 (1H, d), 5,08 – 4,92 (1H, m), 4,90 (2H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,64 (2H, s), 3,61 – 3,53 (1H, m), 3,28 – 3,05 (6H, m), 2,87 – 2,81 (1H, m), 1,26 – 1,25 (3H, d) ppm.

20 EMBR (IQPA): m/z [M + H]⁺ 488, [M - H]⁻ 486.

EJEMPLO 23: [(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-bencil- 1H-indol-2-carboxamida

25

129



5

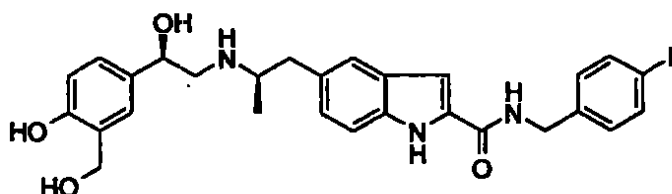
Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,51 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,38 – 7,30 (5H, m), 7,26 – 7,23 (1H, m), 7,15 – 7,12 (2H, m), 7,08 (1H, s), 6,78 – 6,76 (1H, d), 4,88 (1H, parcialmente oscurecido por disolvente), 4,65 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,61 – 3,56 (1H, m), 3,27 – 3,13 (3H, m), 2,88 – 2,82 (1H, m), 1,27 (3H, s) ppm.

EMAR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado 474,2370; requiere 474,2388.

15 **EJEMPLO 24:** [(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)-amino)propil]- N-(4-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

20



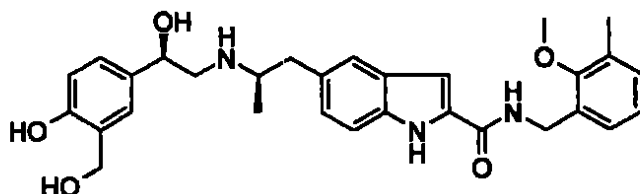
Preparada usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

25 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,88 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,33 – 7,57 (7H, m), 7,13 (2H, m), 7,05 (2H, t), 6,77 (1H, d), 4,85 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,54 – 3,62 (1H, m), 3,13 – 3,27 (3H, m), 2,81 – 2,88 (1H, m), 1,27 (3H, d) ppm.

124

EMAR (IEP): m/z $[M + H]^+$ encontrado 492,2275; requiere 492,2300.

EJEMPLO 25: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil)-amino)propil]-N-(2-metoxi-3-metilbencil)-1H-indol-2-carboxamida

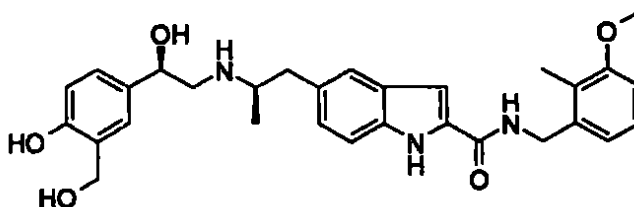


Preparada usando el ácido de la preparación 46 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,44 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,12 – 7,05 (4H, m), 6,99 (1H, t), 6,70 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,61 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,12 – 2,95 (4H, m), 2,79 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,19 (3H, d) ppm.

EMAR (ESI): m/z $[M + H]^+$ encontrado 518,2650, $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere 518,2646.

EJEMPLO 26: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil)-amino)propil]-N-(3-metoxi-2-metilbencil)-1H-indol-2-carboxamida



Preparada usando el ácido de la preparación 45 y el procedimiento descrito

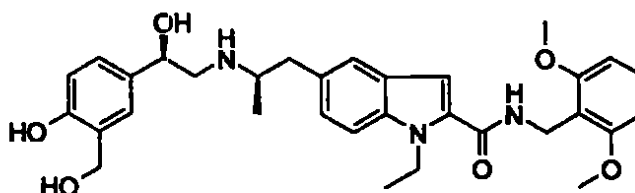
125

para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,56 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,01 – 6,95 (4H, m), 6,83 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,55 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,01 – 2,95 (2H, m), 2,80 – 2,62 (3H, m), 2,25 (3H, s), 1,13 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 518,63.

EJEMPLO 27: 1-Etil-5-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil)amino)propil)-N-(2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

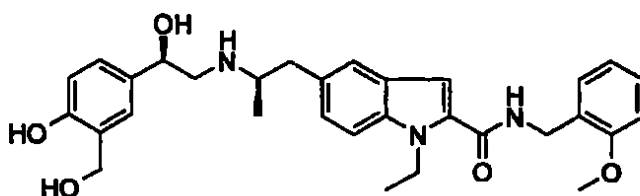


Preparada usando el ácido de la preparación 31 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,31 – 7,24 (3H, m), 7,16 (1H, s ancho), 7,02 – 6,96 (2H, m), 6,75 – 6,58 (4H, m), 4,64 – 4,50 (7H, m), 3,86 (6H, s), 2,99 – 2,91 (2H, m), 2,74 – 2,67 (3H, m), 1,33 (3H, t), 1,11 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 562, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 584.

EJEMPLO 28: 1-Etil-5-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil)amino)propil)-N-(2-etoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida



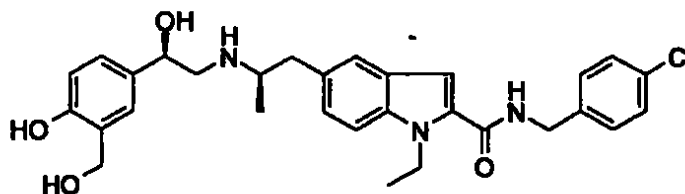
- 5 Preparada usando la amida de la preparación 31 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,32 – 7,23 (4H, m), 7,16 (1H, s ancho), 7,03 – 6,89 (5H, m), 6,60 (1H, d), 4,61 – 4,50 (7H, m), 3,87 (3H, s), 2,96 – 2,89 (2H, m), 2,73 - 2,65 (3H, m), 1,32 (3H, t), 1,10 (3H, d) ppm.

- 10 EMBR (IEP): m/z $[M + H]^+$ 532, $[M + Na]^+$ 554.**

EJEMPLO 29: 1-Etil-5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil]amino)propil]-N-(4-clorobencil)-1H-Indol-2-carboxamida

15



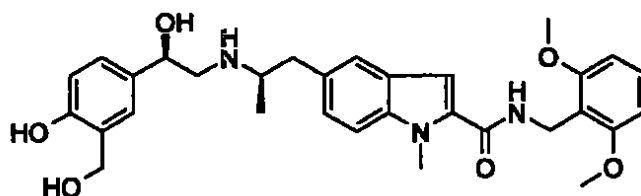
- 20 Preparada usando la amida de la preparación 31 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,37 – 7,30 (6H, m), 7,16 (1H, s ancho), 7,04 – 7,01 (1H, m), 6,97 – 6,95 (2H, m), 6,60 (1H, d), 4,60 – 4,49 (7H, m), 2,96 – 2,88 (2H, m), 2,72 - 2,64 (3H, m), 1,32 (3H, t), 1,10 (3H, d) ppm.

- 25 EMBR (IEP): m/z $[M + H]^+$ 536, $[M + Na]^+$ 558.

EJEMPLO 30: 1-Metil-5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-3-metilfenil)etil]amino)propil]-N-(2,6-dimetoxibencil)-1H-Indol-2-carboxamida

127



5

Preparada usando la amida de la preparación 26 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

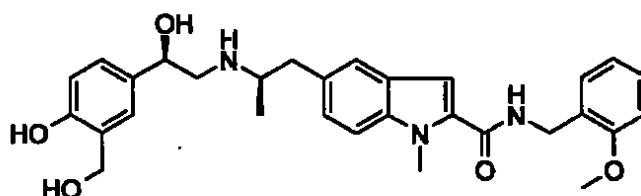
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,28 – 7,24 (3H, m), 7,13 (1H, s ancho), 7,00 (1H, d), 6,91 (1H, d), 6,77 (1H, s), 6,65 (2H, d), 6,53 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,59 – 4,56 (1H, m), 4,49 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,87 (6H, s), 2,98 – 2,92 (2H, m), 2,72 – 2,63 (3H, m), 1,11 (3H, m) ppm.

10

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 548, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 570.

EJEMPLO 31: 1-Metil-5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil]amino)propil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

15



20

Preparada usando la amida de la preparación 26 y el procedimiento descrito para el ejemplo 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,32 – 7,24 (4H, m), 7,12 (1H, s ancho), 7,02 – 6,89 (5H, m), 6,53 (1H, d), 4,58 – 4,53 (3H, m), 4,49 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,95 – 2,88 (2H, m), 2,75 – 2,59 (3H, m), 1,12 – 1,10 (3H, m) ppm.

25

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 518, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 540.

5



¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,39 – 7,27 (6H, m), 7,11 (1H, s ancho), 7,02 (1H, d), 6,95 (1H, s), 6,91 (1H, d), 6,54 (1H, d), 4,57 – 4,54 (3H, m), 4,49 (2H, s), 3,99 (3H, s), 2,95 – 2,89 (2H, m), 2,77 - 2,60 (3H, m), 1,11 (3H, d) ppm.

EJEMPLO 33: 5-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil)amino)butil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

COc1ccc(cc1)NC(=O)c2c[nH]c3cc(ccc3c2)C[C@H](NCC(O)c4ccc(O)c(CO)c4)CC

25 Una solución de la preparación 40 (158 mg, 220 μ moles) en etanol (10 ml) se trató con formiato amónico (70 mg, 1,1 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbón (10 mg) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después se añadió fluoruro de amonio (40 mg, 1,1 mmoles) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 24 horas. Después los disolventes se

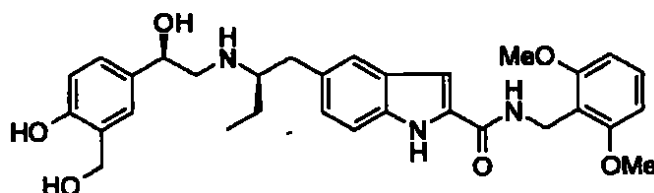
129

retiraron y se recogió el material bruto en acetato de etilo, se lavó con agua (conteniendo 1% de amoníaco 0,88) y se secó (Na_2SO_4). Se purificó el producto mediante cromatografía (2 – 5% de MeOH en CH_2Cl_2 y 0,3% de NH_3) para proporcionar un sólido incoloro (66 mg).

- 5 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,38 – 7,15 (5H, m), 7,04 – 6,88 (5H, m), 6,60 – 6,54 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,58 – 4,52 (3H, m), 3,86 (3H, s), 2,89 – 2,59 (5H, m), 1,61 – 1,39 (2H, m), 0,98 – 0,94 (3H, t) ppm.
- EMBR (IPE): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 518, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 540.

10 **EJEMPLO 34: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil)amino)butil]-N-(2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida**

15



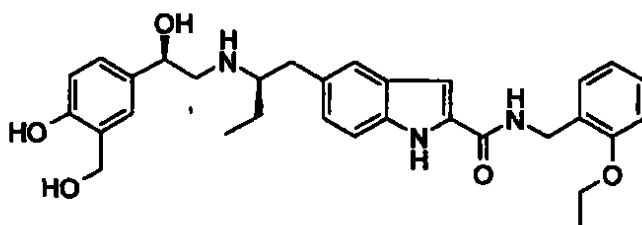
- Preparado usando el éter de la preparación 41 y el procedimiento descrito para el ejemplo 33.

20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,38 – 7,12 (4H, m), 6,98 – 6,90 (3H, m), 6,68 – 6,65 (2H, d), 6,58 – 6,56 (1H, d), 4,66 (2H, s), 4,58 – 4,53 (3H, m), 3,86 (6H, s), 2,88 – 2,59 (5H, m), 1,60 – 1,38 (2H, m), 0,98 – 0,93 (3H, t) ppm.

- 25 EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 548, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 570.

EJEMPLO 35: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil)amino)butil]-N-(2-etoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

5



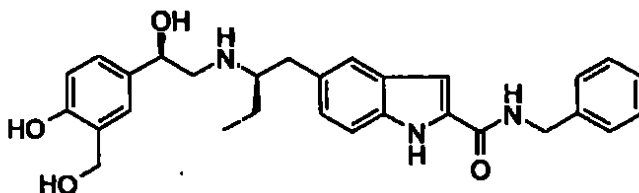
Preparado usando el éter de la preparación 42 y el procedimiento descrito para el ejemplo 33.

10 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,35 – 7,16 (5H, m), 7,04 – 6,88 (5H, m), 6,58 – 6,56 (1H, d), 4,61 (2H, s), 4,58 – 4,52 (3H, m), 4,15 – 4,06 (2H, c), 2,90 – 2,59 (5H, m), 1,62 – 1,40 (5H, m), 0,98 – 0,93 (3H, t) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 532, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 554.

15 **EJEMPLO 36: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etil)amino)butil]-N-bencil-1H-indol-2-carboxamida**

20



Preparado usando el éster de la preparación 39 y el procedimiento descrito para el ejemplo 33.

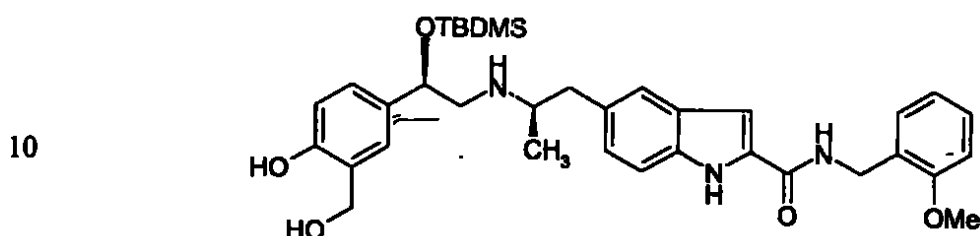
25 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,41 – 6,92 (11H, m), 6,58 – 6,56 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,57 – 4,51 (3H, m), 2,88 – 2,58 (5H, m), 1,62 – 1,38 (2H, m), 0,98 – 0,92 (3H, t) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 488, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 510.

Las preparaciones siguientes describen la preparación de ciertos

intermedios usados en los ejemplos precedentes.

PREPARACIÓN 1: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida



- 15 Una solución del ácido 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-1H-indol-2-carboxílico (preparación 5, 0,25 g, 0,50 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (106 mg, 0,55 mmoles), hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml)
- 20 se trató con trietilamina (0,15 ml, 0,55 mmoles) y 2-metoxibencilamina (0,07 ml, 0,55 mmoles) y la suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se retiró el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). Se separó la fase
- 25 orgánica, se secó (sulfato sódico) y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol (95:5 cambiando a 90:10, EN volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (76 mg).

32

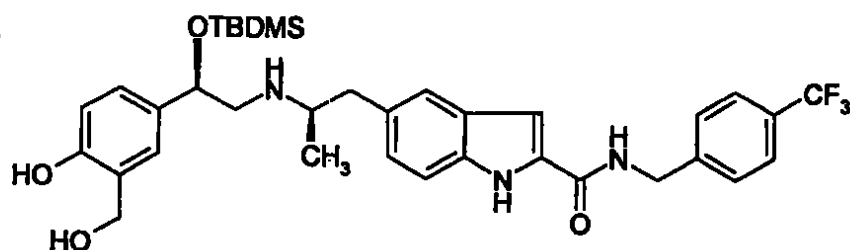
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,35 – 7,23 (4H, m), 7,16 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,01 – 6,89 (4H, m), 6,62 – 6,59 (1H, d), 4,70 – 4,67 (1H, t), 4,60 – 4,57 (4H, m), 3,89 (3H, s), 3,01 – 2,96 (1H, m), 2,93 – 2,88 (1H, m), 2,75 – 2,61 (3H, m), 1,11 – 1,10 (3H, d), 0,73 (9H, s), -0,08 (3H, s), -0,25 (3H, s) 5 ppm.

EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 618.

Análisis: encontrado C 66,98; H 7,67; N 6,70; C₃₅H₄₇N₃O₅Si. 0,5H₂O requiere C 67,06; H 7,72; N 6,70.

10 **Preparación 2: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxamida**

15



20

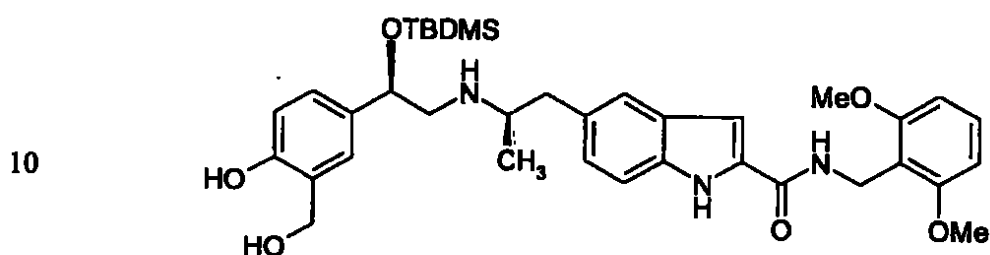
Preparado análogamente a 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida usando 4-trifluorometilbencilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma marrón 25 claro.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,65 – 7,63 (2H, m), 7,57 – 7,55 (2H, m), 7,40 – 7,38 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,08 – 7,04 (2H, m), 6,99 – 6,97 (1H, d), 6,67 – 6,65 (1H, d), 4,80 – 4,77 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,64 – 4,57 (2H, m), 3,08 – 3,02 (2H, m), 2,86 – 2,78 (3H, m), 1,18 – 1,17 (3H, d), 0,74 (9H, s), -

0,05 (3H, s), -0,23 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 656.

Preparación 3: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-(2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida



Preparado análogamente a 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-[2-(metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida usando 2,6-dimetoxibencilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma amarillo claro.

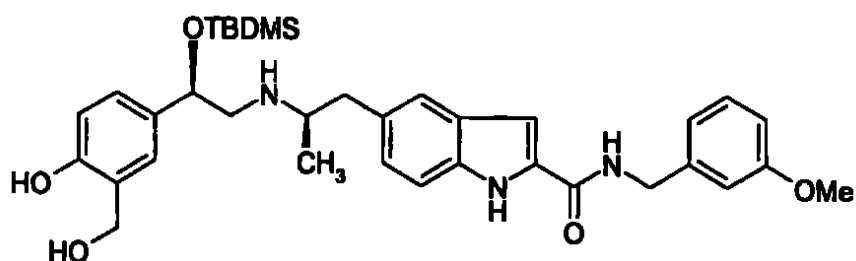
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,35 – 7,28 (3H, m), 7,18 (1H, s ancho), 7,02 – 6,95 (3H, m), 6,71 (2H, d), 6,63 (1H, d), 4,70 – 4,68 (3H, m), 4,62 – 4,56 (2H, m), 3,90 (6H, s), 3,00 – 2,89 (2H, m), 2,72 – 2,62 (3H, m), 1,11 (3H, d), 0,76 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,22 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 648, m/z [M + Na]⁺ 670.

Preparación 4: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-N-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

134

5



10

Preparado análogamente a 5-[(2R)-2-({(2R)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)propil]-N-[2-(metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida usando 3-metoxibencilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma marrón claro.

15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,36 – 7,34 (2H, m), 7,25 – 7,21 (1H, t), 7,17 (1H, s), 7,05 – 7,00 (2H, m), 6,95 – 6,94 (3H, m), 6,82 – 6,80 (1H, m), 6,62 – 6,60 (1H, d), 4,71 – 4,68 (1H, m), 4,62 – 4,54 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,02 – 2,90 (2H, m), 2,73 – 2,64 (3H, m), 1,12 – 1,10 (3H, d), 0,71 (9H, s), -0,09 (3H, s), -0,26 (3H, s) ppm.

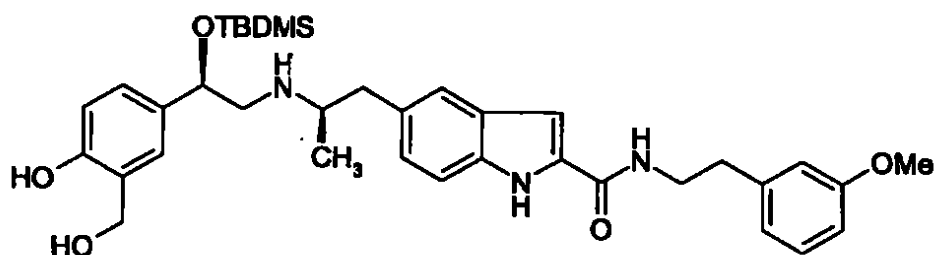
20 EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 618.

Análisis: encontrado C 66,45; H 7,57; N 6,63; $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si} \cdot 0,85\text{H}_2\text{O}$ requiere C 66,39; H 7,75; N 6,64.

25 **Preparación 5: 5-[(2R)-2-({(2R)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)propil]-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-indol-2-carboxamida**

135

5



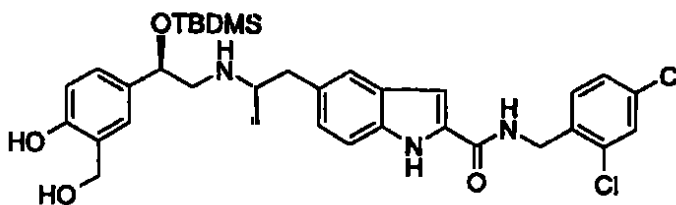
Preparado análogamente a 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-[2-(metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida usando 3-metoxifenetilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma marrón claro.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,35 – 7,33 (2H, m), 7,20 – 7,16 (2H, m), 7,02 – 6,99 (1H, m), 6,95 – 6,93 (2H, m), 6,84 – 6,83 (2H, m), 6,77 – 6,74 (1H, m), 6,63 – 6,61 (1H, d), 4,73 – 4,71 (1H, m), 4,62 – 4,55 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,62 – 3,59 (2H, t), 3,09 – 3,04 (1H, m), 2,98 – 2,85 (4H, m), 2,76 – 2,68 (2H, m), 1,13 – 1,12 (3H, d), 0,72 (9H, s), -0,08 (3H, s), -0,25 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 632.

20 **Preparación 6: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(2,4-diclorobencil)-1H-indol-2-carboxamida**

25

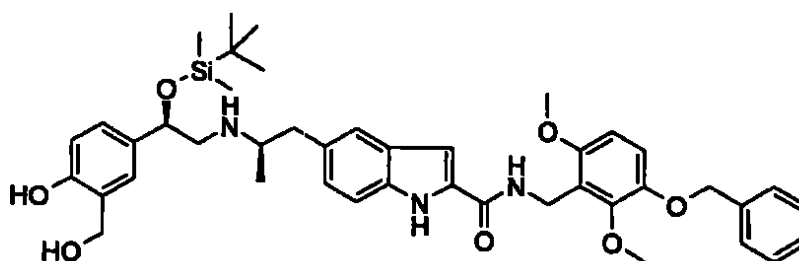


Preparado usando el ácido de la preparación 11 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

- ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,47 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,33 – 7,29 (3H, m), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,00 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,67 (13H, m), 4,60 – 4,53 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,63 (1H, m), 1,10 (3H, d), 0,72 (9H, s), -0,09 (3H, s), -0,26 (3H, s)
- 5 EMBR (IQPA): m/z $[\text{M}]^+$ 656.

Preparación 7: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)sililoxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(3-benciloxi-2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

10.



15

Preparado usando el ácido de la preparación 11, la amina de la preparación 59 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

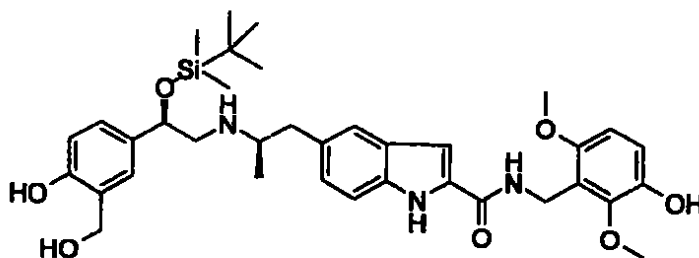
- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = -0,21 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,10 (3H, s ancho), 2,55 – 2,95 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,60 (3H, s), 4,78 (2H, d), 5,10 (2H, s), 6,50 – 6,70 (3H, m), 6,78 – 6,98 (5H, m), 7,27 – 7,43 (6H, m), 9,15 (1H, s).
- 20

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 754, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 776.

- Preparación 8: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)sililoxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(3-hidroxi-2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida**
- 25

137

5



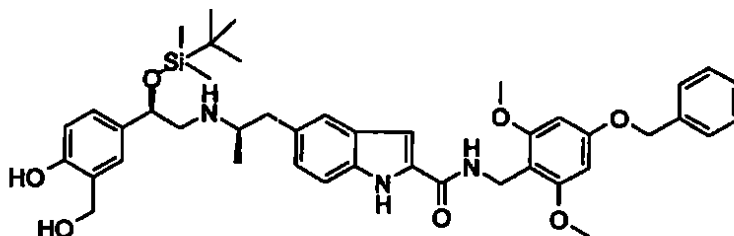
Preparación 7 (137 mg, 182 μ moles) se hidrogenó con paladio sobre
 10 carbón (10%, 20 mg) a 50 psi (344,83 kPa) durante 12 horas a 30°C. La
 mezcla de reacción se filtró a través de un adyuvante de filtrado y se retiró
 el disolvente. Después se purificó el material bruto mediante cromatografía
 (0 – 7% MeOH en CH_2Cl_2 y 1% de amoníaco) para producir un cristal
 transparente (73 mg).

15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = -0,27 (3H, s), -0,10 (3H, s), 0,72 (9H, s),
 1,09 (3H, m), 2,69 (3H, m), 3,13 (2H, m), 3,34 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,85
 (3H, s), 4,56 (1H, d), 4,65 (2H, s ancho), 4,92 (3H, m), 6,59 (1H, d), 6,62
 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,97 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,15 (1H, s),
 7,30 (2H, m) ppm.

20 EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 664, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 696.

**Preparación 9: 5-[(2R)-2-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)sililoxi)-2-(4-
 hidroxí-3-(hidroximetil)fenil)etil)amino)propil)-N-(4-benciloxi-2,6-
 dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida**

25



30

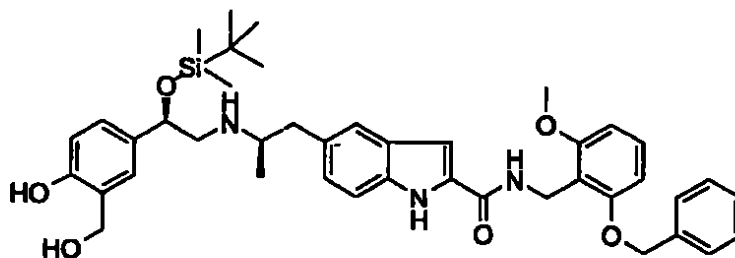
Preparada usando el ácido de la preparación 11, la amina de la preparación 49 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = -0,24 (3H, s), -0,07 (3H, s), 0,75 (9H, s), 10,6 (3H, d), 2,53 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,86 (2H, m), 3,83 (6H, s), 4,60 (3H, s ancho), 4,69 (2H, d), 5,06 (2H, s), 6,23 (2H, s), 6,60 (3H, m), 6,76 (1H, s), 6,93 (2H, t), 7,26 (1H, m), 7,33 – 7,45 (6H, m), 9,38 (1H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 754, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 776.

10 **Preparación 10: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-N-(2-benciloxi-6-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida**

15



Preparada usando el ácido de la preparación 11, la amina de la preparación 52 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = -0,23 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,76 (9H, s), 1,07 (3H, d), 2,54 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,86 (2H, m), 3,38 (3H, s), 4,60 (1H, s), 4,84 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,60 (1H, t), 6,67 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,82 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,23 (2H, m), 7,34 – 7,41 (3H, m), 7,48 (2H, m), 9,26 (1H, s) ppm.

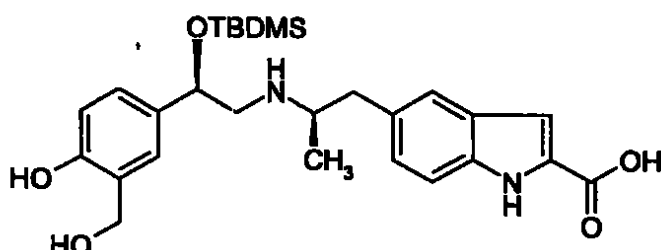
EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 724, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 746.

Preparación 11: Ácido 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-1H-indol-2-

130

carboxílico

5



10

Una solución de 5-[(2R)-2-({(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)propil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (preparación 12, 0,30 g, 0,59 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (59 mg, 1,46 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo la mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a vacío y el residuo se redisolvió en agua (20 ml) y se ajustó el pH hasta 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. Se

15 filtro el sólido que se formó, se solubilizó en una mezcla de diclorometano y metanol (20 ml 90:10 en volumen), se secó (sulfato magnésico) y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja claro.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,47 – 7,42 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,11 – 7,03 (3H, m), 6,76 – 6,74 (1H, d), 4,99 – 4,97 (1H, m), 4,67 – 4,58 (2H, m), 3,60 – 3,55 (1H, m), 3,28 – 3,26 (1H, m), 3,16 – 3,12 (1H, m), 3,09 – 3,04 (1H, m), 2,94 – 2,88 (1H, m), 1,28 – 1,26 (3H, d), 0,74 (9H, s), -0,03 (3H, s), -0,22 (3H, s) ppm.

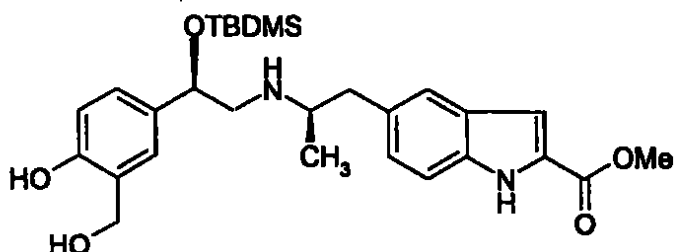
25

EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 499.

210

Preparación 12: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]propil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo

5



Una suspensión de 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-
10 {[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]propil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo
(preparación 13, 0,38 g, 0,63 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (78
mg) en etanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (60 psi) (413,79
kPa) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró el catalizador a
través de arbocel y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el
15 compuesto del título en forma de una espuma de color rosa claro. (316
mg), que se utilizó posteriormente sin purificación adicional.

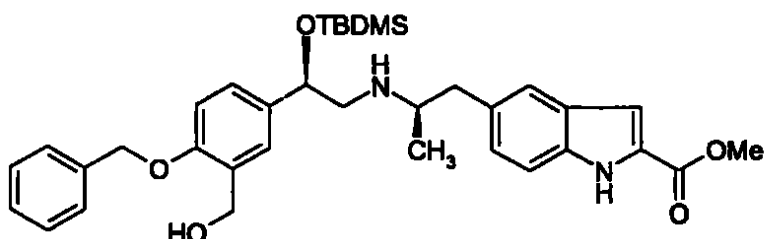
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,36 – 7,32 (2H, m), 7,15 (1H, s ancho),
7,09 (1H, s ancho), 7,05 – 7,04 (1H, m), 6,95 – 6,93 (1H, m), 6,62 (1H, d),
4,69 – 4,66 (1H, m), 4,57 (2H, s), 3,92 (3H, s), 2,98 – 2,85 (2H, m), 2,70
20 (2H, d), 2,63 – 2,59 (1H, m), 1,08 (3H, d), 0,71 (9H, s), -0,09 (3H, s), -0,26
(3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 513, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 535.

Análisis: Encontrado C 64,89; H 7,93; N 5,08; $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$
requiere C 65,02; H 7,89; N 5,42.

25 Rotación óptica $[\alpha]_{25}^D = -84,02^\circ$ 0,4 mg/ml MeOH, 635 nm

Preparación 13: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]propil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



5

Una solución de 5-[(2R)-2-aminopropil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (preparación 14, 5,00 g, 21,5 mmoles) y [2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol (preparación 20, 4,86 g, 10,8 mmoles) en diclorometano (50 ml) se calentó hasta 90°C dejando que el diclorometano se evaporara gradualmente. El fundido resultante se dejó a 90°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se trituró con diclorometano. Se filtró el sólido y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un aceite de color naranja claro. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:1:0,1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (3,90 g).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,44 – 7,27 (8H, m), 7,08 – 7,04 (2H, m), 6,96 – 6,93 (1H, m), 6,67 (1H, d), 4,98 (2H, s), 4,72 – 4,67 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,99 – 2,89 (2H, m), 2,77 – 2,72 (1H, m), 2,65 – 2,59 (2H, m), 1,11 (3H, d), 0,74 (9H, s), -0,07 (3H, s), -0,24 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 603, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 625.

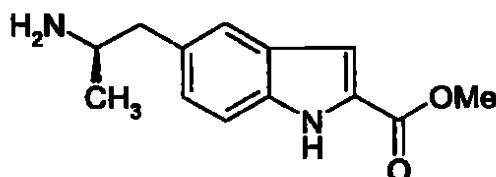
Análisis: Encontrado C 69,26; H 7,72; N 4,61; $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ requiere C 69,32; H 7,71; N 4,62.

25

Preparación 14: 5-[(2R)-2-aminopropil]- 1H-indol-2-carboxilato de metilo

142

5



Una solución de 5-((2R)-2-(((1R)-1-phenylethyl)amino)propyl)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (preparación 15, 9,34 g, 25,0 mmoles) en etanol (125 ml) se trató con formiato amónico (7,90 g, 125 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbón (2,81 g, 20% en peso de paladio). La suspensión
10 resultante se purgó con nitrógeno y después se calentó a reflujo durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de arbocel para retirar los residuos de catalizador. Se redujo el filtrado a vacío y el residuo se repartió entre amoníaco 0,88 (100 ml) y
15 diclorometano (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con más diclorometano (100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (sulfato sódico) y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,25 g, trazas de disolvente restante mediante ^1H RMN).

20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,44 (1H, s ancho), 7,36 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,11 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,17 – 3,07 (1H, m), 2,77 – 2,61 (2H, m), 1,10 (3H, d) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 255.

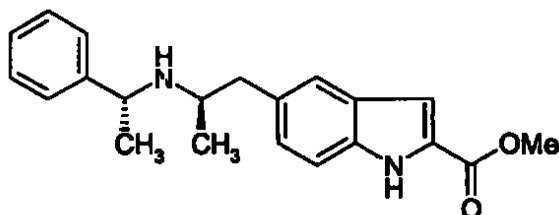
Rotación óptica $[\alpha]_{25}^D = -22,58^\circ$ 6,76 mg/ml MeOH, 589 nm

25

Preparación 15: 5-((2R)-2-(((1R)-1-phenylethyl)amino)propyl)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

M3

5



Una solución de 5-((2R)-2-(((1R)-1-feniletíl)amino)propil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2metilo (preparación 16, 20,48 g, 46,9 mmoles) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en etanol y se dejó la solución resultante en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y después se calentó a 50°C durante 2 horas adicionales. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un sólido que se cristalizó con una mezcla de metanol (125 ml) y diisopropiléter (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro (9,34 g, > 98% de e. d. según se determinó mediante ^1H RMN).

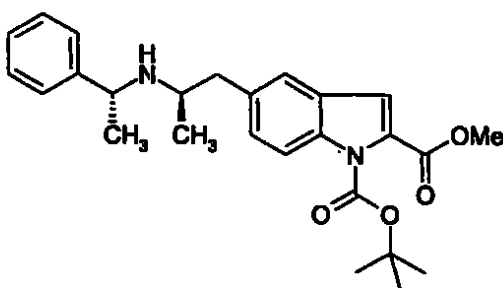
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,53 – 7,49 (5H, m), 7,40 – 7,38 (2H, m), 7,10 (1H, s ancho), 6,97 (1H, s ancho), 4,61 (1H, c), 3,91 (3H, s), 3,42 – 3,37 (1H, m), 3,26 – 3,19 (1H, m), 2,72 – 2,66 (1H, m), 1,69 (3H, d), 1,19 (3H, d) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 337.

Preparación 16: 5-((2R)-2-(((1R)-1-feniletíl)amino)propil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de *terc*-butil 2-metilo

25

75



5

Una solución de 5-(2-oxopropil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (18,0 g, 54,32 mmoles), (R)- α -metilbencilamina (preparación 17, 6,4 ml, 49,65 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (15,80 g, 74,55 mmoles) y ácido acético (3,0 ml, 52,38 mmoles) en diclorometano (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se dejó agitar hasta que cesó la efervescencia. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano adicional (100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio) y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol : amoníaco 0,88 (99 : 1 : 0,1 cambiando hasta 98 : 2 : 0,2, en volumen) para proporcionar una mezcla 4:1 de diastereoisómeros (R, R principal) en forma de un aceite amarillo claro (20,48 g).

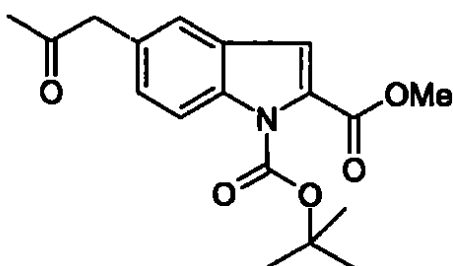
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,97 – 7,92 (1H, m), 7,41 – 7,02 (8H, m), 4,04 – 3,99 (1H, m), 3,96 – 3,94 (3H, m), 3,15 – 3,10 (1H, m), 2,80 – 2,70 (1H, m), 2,53 – 2,48 (1H, m), 1,66 (9H, s), 1,39 – 1,31 (3H, 2d), 1,10 – 0,95 (3H, 2d) ppm.

25

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437.

Preparación 17: 5-(2-oxopropil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo

5



10

15

20

Una solución de 5-bromo-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (preparación 18, 12,5 g, máx 32,04 mmoles), metóxido de tributilestaño (11,0 ml, 38,2 mmoles), isoprenilacetato (5,3 ml, 48,1 mmoles), acetato de paladio (0,36 g, 5 moles %), tri-*o*-tolilfosfina (0,97 g, 10 moles %) en tolueno (40 ml) se desgasificó y después se calentó hasta 100°C durante 8 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), fluoruro potásico 4 M (acuoso, 100 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla resultante a través de arbocel lavando el precipitado completamente con acetato de etilo (100 ml) y se separó la fase orgánica del filtrado, se secó (sulfato de magnesio) y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con pentano : acetato de etilo (95:5 cambiando hasta 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (8,2 g) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,05 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,05 (1H, s), 3,92 (3H, s), 3,78 (2H, s), 2,16 (3H, s), 1,61 (9H, s) ppm.

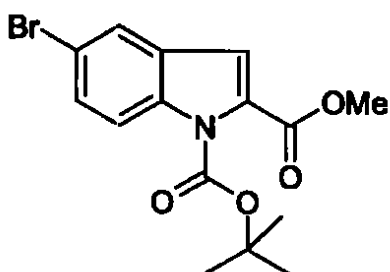
EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ 330, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 354.

25

Preparación 18: 5-bromo-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo

126

5



Una solución de 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de metilo (preparación 19, 8,14 g, 32,04 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió a hidruro de sodio (1,35 g de una dispersión al 40% en aceite mineral, 33,7 mmoles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación hasta que cesó la efervescencia (50 minutos). Se añadió una solución de di-*tert*-butildicarbonato en tetrahidrofurano adicional (30 ml) a la reacción y la mezcla resultante se agitó vigorosamente, calentando gradualmente hasta temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con más acetato de etilo (2 veces 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (sulfato magnésico) y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (12,5 g quedando trazas de disolvente).

15

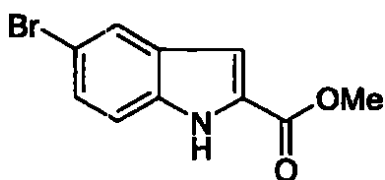
20

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,98 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,00 (1H, s), 3,92 (3H, s), 1,61 (9H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z [M + H]⁺ 352/354, [M + Na]⁺ 376/378.

25

Preparación 19: 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de metilo



9217

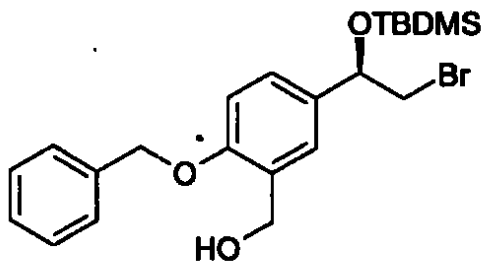
Una solución de ácido 5-bromo-1H-indol-2-carboxílico (comercial 10,0 g, 41,6 mmoles) en metanol (200 ml) se enfrió hasta 0°C y se saturó con HCl (g). Se dejó que la solución resultante se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente a vacío y se trató el residuo con amoníaco 0.88 (500 ml). Se extrajo la solución resultante con diclorometano (3 veces 150 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (sulfato magnésico) y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el producto requerido en forma de un aceite incoloro (8,35 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,96 (1H, s ancho), 7,83 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,14 (1H, s), 3,95 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z [M - H]⁻ 252/254.

Preparación 20: 2-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)fenil]metanol

20



Se añadió gota a gota complejo de metilsulfuro borano (42,4 ml de solución ~10 M, 424 mmoles) a una solución de 2-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)benzoato de metilo (preparación 21, 91,0 g) en tetrahidrofurano (1600 ml). Después se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta 0°C antes de

inactivar con metanol (270 ml). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y después se retiró el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano (500 ml) y agua (500 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con más diclorometano (500 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro sódico acuoso saturado (500 ml), se secó (sulfato magnésico) y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (100:0 cambiando a 80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (68,7 g) en forma de un aceite incoloro.

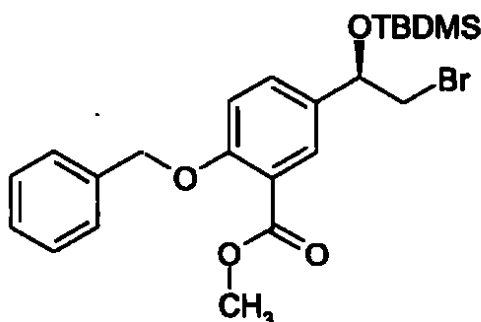
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,42 – 7,36 (5H, m), 7,29 – 7,25 (3H, m), 6,94 (1H, d), 5,12 (2H, s), 4,84 – 4,81 (1H, m), 4,74 (2H, s), 3,48 – 3,40 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,11 (3H, s), -0,07 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 473/475.

15

Preparación 21: 2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi)etil]benzoato de metilo

20



25 Una solución de 2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-hidroxietil]benzoato de metilo (71,05 g, 195 mmoles), imidazol (18,52 g, 272 mmoles), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (32,23 g, 214 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,44 g, 3,6 mmoles) en DMF (270 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante un período de 24 horas. Se retiró el

129

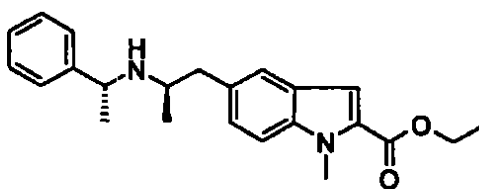
disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con ácido clorhídrico 2 N (2 veces 500 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (2 veces 500 ml) cloruro sódico saturado (500 ml), se secó (sulfato magnésico) y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (91,0 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,81 (1H, s ancho), 7,51 – 7,30 (6H, m), 7,01 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,85 – 4,82 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,48 – 3,39 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,11 (3H, s), -0,08 (3H, s) ppm.

EMBR (electropulverización): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 501/503.

Preparación 22: 1-metil-5-((2R)-2-((1R)-1-feniletil)amino)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15



Preparado usando el procedimiento de la preparación 15.

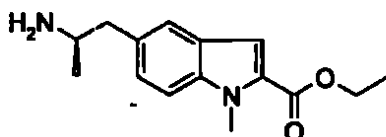
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,56 – 7,48 (5H, m), 7,43 – 7,40 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,04 (1H, d), 4,62 (1H, c), 4,35 (2H, c), 4,03 (3H, s), 3,45 – 3,40 (1H, m), 3,28 – 3,21 (1H, m), 2,74 – 2,69 (1H, m), 1,70 (3H, d), 1,39 (3H, t), 1,19 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 635, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 387.

25

Preparación 23: 1-metil-5-((2R)-2-aminopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

150



Preparado usando la amina de la preparación 22 y el procedimiento descrito para la preparación 14.

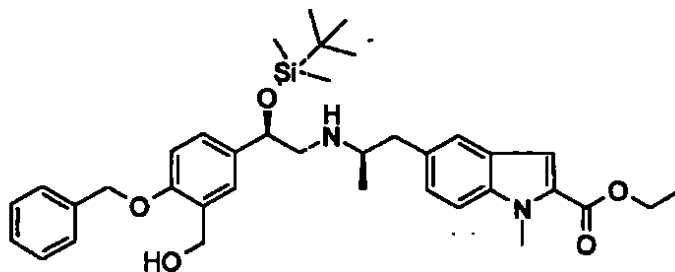
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,46 – 7,40 (2H, m), 7,22 – 7,19 (2H, m), 4,35 (2H, c), 4,04 (3H, s), 3,18 – 3,10 (1H, m), 2,77 – 2,65 (2H, m), 1,39 (3H, t), 1,10 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 283.

10

Preparación 24: 1-metil-5-((2R)-2-((2R)-2-(4-(benziloxy)-3-(hidroximetil)fenil)-2-((terc-butil(dimetil)sililoxi)etil)amino)propil)-1-H-indol-2-carboxilato de etilo

15



20

Preparado usando la amina de la preparación 23 y el bromuro de la preparación 21 y el procedimiento descrito para la preparación 14.

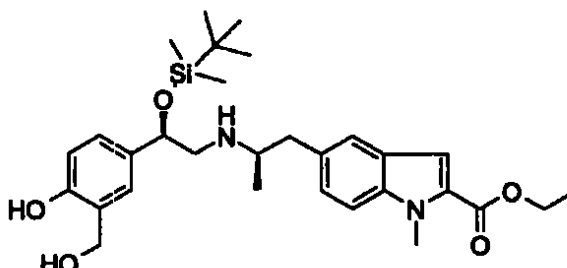
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,43 – 7,26 (8H, m), 7,18 (1H, s ancho), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,99 (2H, s), 4,71 – 4,68 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,29 (2H, c), 4,01 (3H, s), 2,98 – 2,90 (2H, m), 2,78 – 2,73 (1H, m), 2,65 – 2,58 (2H, m), 1,36 (3H, t), 1,11 (3H, d), 0,73 (9H, s), -0,07 (3H, s), -0,24 (3H, s) ppm.

25

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 631, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 653.

Preparación 25: 1-metil-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)sililoxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5



10

Preparado usando el éster de la preparación 24 y el procedimiento descrito para la preparación 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,35 – 7,31 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,11 – 7,06 (2H, d), 6,92 (1H, d), 6,58 (1H, d), 4,66 – 4,63 (1H, m), 4,53 (2H, s), 4,37 (2H, c), 4,05 (3H, s), 2,96 – 2,87 (2H, m), 2,76 – 2,56 (3H, m), 1,40 (3H, t), 1,10 (3H, d), 0,72 (9H, s), -0,08 (3H, s), -0,26 (3H, s) ppm.

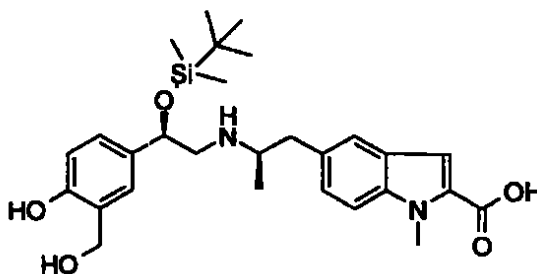
15

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 541, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 563.

Preparación 26: Ácido 1-metil-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)sililoxi)-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-1-H-indol-2-carboxílico

20

25



Preparado usando el éster de la preparación 25 y el procedimiento descrito

152

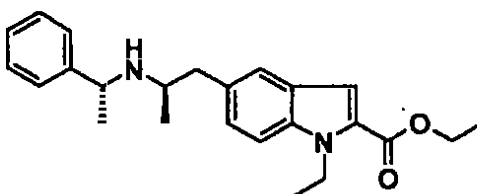
para la preparación 11.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,44 – 7,39 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,16 – 7,00 (3H, m), 6,72 (1H, d), 4,99 – 4,96 (1H, m), 4,64 – 4,56 (2H, m), 4,02 (3H, s), 3,60 – 3,54 (1H, m), 3,13 – 2,89 (4H, m), 1,27 – 1,26 (3H, m), 0,72 (9H, s), -0,04 (3H, s), -0,24 (3H, s) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 513, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 535.

Preparación 27: 1-etil-5-((2R)-2-((1R)-1-feniletilamino)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10



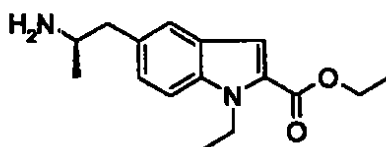
15 Preparado usando el procedimiento de la preparación 15.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,57 – 7,45 (7H, m), 7,24 (1H, s), 7,07 (1H, d), 4,68 – 4,63 (3H, m), 4,40 (2H, c), 3,52 – 3,44 (1H, m), 3,29 – 3,25 (1H, m), 2,78 – 2,72 (1H, m), 1,74 (3H, d), 1,44 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,24 (3H, d) ppm.

20 EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 379, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 401.

Preparación 28: 1-etil-5-((2R)-2-aminopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

25



153

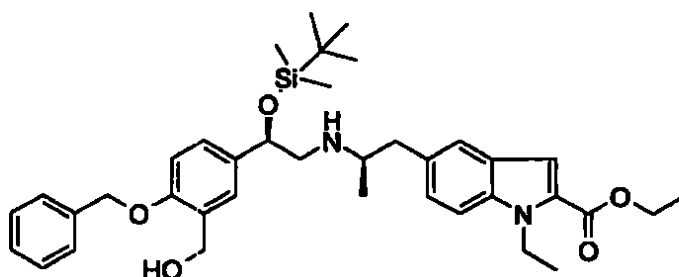
Preparado usando la amina de la preparación 27 y el procedimiento descrito para la preparación 14.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,46 – 7,41 (2H, m), 7,20 – 7,18 (2H, m),
 5 4,61 (2H, c), 4,35 (2H, c), 3,17 – 3,09 (1H, m), 2,77 – 2,64 (2H, m), 1,39
 (3H, t), 1,34 (3H, t), 1,10 (3H, d) ppm.

EMBR (IEP): m/z [M + H]⁺ 275, [M + Na]⁺ 297.

Preparación 29: 1-etil-5-((2R)-2-(((2R)-2-[4-(benciloxi)-3-
 10 **(hidroximetil)fenil]-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)amino)propil)-1H-**
indol-2-carboxilato de etilo

15



Preparado usando la amina de la preparación 28 y el bromuro de la
 20 preparación 21 y el procedimiento descrito para la preparación 13.

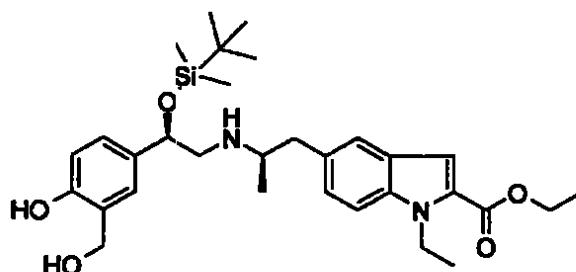
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,43 – 7,29 (8H, m), 7,19 (1H, s), 7,11
 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,74 (1H, d), 5,00 (2H, s), 4,73 – 4,70 (1H, m), 4,61 –
 4,56 (4H, m), 4,30 (2H, c), 3,00 – 2,88 (2H, m), 2,78 – 2,61 (3H, m), 1,37 –
 1,31 (6H, m), 1,11 (3H, d), 0,73 (9H, s), -0,08 (3H, s), -0,24 (3H, s) ppm.

25 EMBR (IEP): m/z [M + H]⁺ 645, [M + Na]⁺ 667.

Preparación 30: 1-etil-5-((2R)-2-(((2R)- 2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-
[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-1H-indol-2-
carboxilato de etilo

184

5



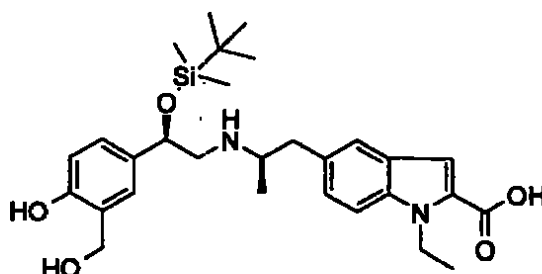
Preparado usando la amina de la preparación 29 y el procedimiento
descrito para la preparación 12.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,38 – 7,35 (2H, m), 7,19 – 7,09 (3H, m), 6,96 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,68 – 4,58 (5H, m), 4,37 (2H, c), 2,98 – 2,60 (5H, m), 1,41 (3H, t), 1,36 (3H, t), 1,10 (3H, d), 0,72 (9H, s), -0,09 (3H, s), -0,25 (3H, s) ppm.

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 555, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 577.

Preparación 31: ácido 1-etil-5-[(2R)-2-[(2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)propil]-1-H-indol-2-carboxílico

20



25

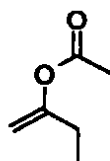
Preparado usando la amina de la preparación 30 y el procedimiento
descrito para la preparación 11.

15

- ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,41 – 7,35 (2H, m), 7,21 (1H, s ancho), 7,07 – 6,95 (3H, m), 6,67 (1H, d), 4,94 – 4,91 (1H, m), 4,60 – 4,55 (4H, m), 3,54 – 3,49 (1H, m), 3,09 – 2,84 (4H, m), 1,27 – 1,21 (6H, m), 0,67 (9H, s), -0,09 (3H, s), -0,29 (3H, s) ppm.
- 5 EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 527, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 549.

Preparación 32: éster 1-metilenpropílico del ácido acético

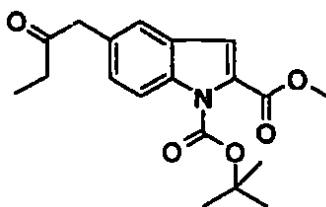
10



- Se añadió but-1-ino (13,5 g, 0,25 moles) a una solución de acetato de mercurio (1,2 g, 4,6 mmoles) y dieterato de trifluoruro de boro (1,68 g, 11,8 mmoles) en anhídrido acético (40 ml) a -10°C . Después de agitar durante 3 h, se dejó la solución a -20°C durante una noche. Se añadió la mezcla de reacción a una solución enfriada (0°C) 6,6 M de hidróxido sódico (150 ml). Después se añadió éter dietílico (150 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separó la fase éterea y se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). Se purificó el producto mediante destilación (120°C) para producir un
- 15
- 20 aceite transparente (4,5 g).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,05 (3H, t), 2,18 (3H, s), 2,20 (2H, c), 4,75 (2H, 2xs)

- Preparación 33: 5-(2-oxobutyl)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metilo**
- 25



156

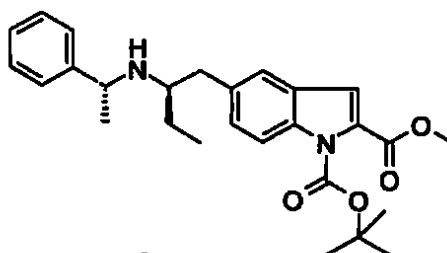
Preparado usando el bromuro de la preparación 18, el éster de la preparación 32 y el procedimiento descrito para la preparación 17.

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,03 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,25 (1H, d, parcialmente oscurecido por el disolvente), 7,05 (1H, s), 3,92 (3H, s), 3,77 (2H, s), 2,48 (2H, c), 1,62 (9H, s), 1,03 (3H, t) ppm

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 368.

10 **Preparación 34: 5-((2R)-2-((1R)-1-feniletil)amino)butil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metilo**

15



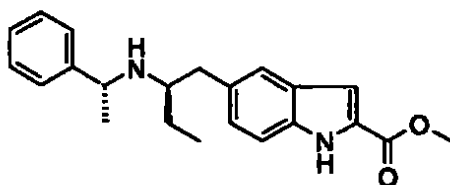
Preparado usando la amina de la preparación 33 y el procedimiento descrito para la preparación 16.

20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 0,81 – 0,95 (3H, 2xt), 1,27 (3H, 2xd), 1,62 (9H, s), 2,53 – 2,89 (3H, m), 3,90 (1H, m), 3,92 (3H, 2xs), 6,82 – 7,20 (4H, m), 7,23 – 7,29 (4H, m), 7,90 (1H, m) ppm

EMBR (IQPA): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 451.

25 **Preparación 35: 5-((2R)-2-((1R)-1-feniletil)amino)butil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo**

157



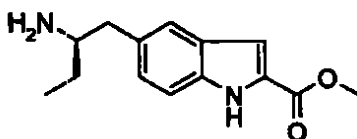
5

Preparado usando el bromuro de la preparación 34 y el procedimiento descrito para la preparación 15.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,50 – 7,41 (7H, m), 7,12 (1H, s), 7,03 (1H, d), 4,43 (1H, c), 3,91 (3H, s), 3,31 – 3,24 (2H, m), 3,15 – 3,08 (1H, m),
10 2,98 – 2,92 (1H, m), 1,67 (3H, d), 1,66 – 1,51 (1H, m), 0,9 (3H, t) ppm
EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 351.

Preparación 36: 5-[(2R)-2-aminobutyl]-1H-indol-2-carboxilato de metilo

15



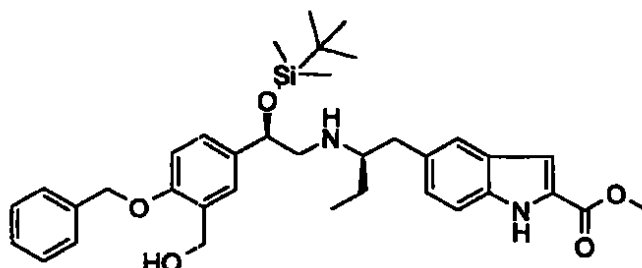
Preparado usando el bromuro de la preparación 35 y el procedimiento descrito para la preparación 14.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9,39 (1H, s ancho), 7,49 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,13 – 7,15 (2H, m), 3,93 (3H, s), 2,99 – 2,88 (2H, m), 2,55 – 2,50 (1H, m), 1,51 – 1,20 (4H, m), 0,99 (3H, t) ppm
EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.

25 **Preparación 37: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)sililoxi)etil]amino]butil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo**

158

5



10

Preparado usando el bromuro de la preparación 18, el éster de la preparación 36 y el procedimiento descrito para la preparación 13.

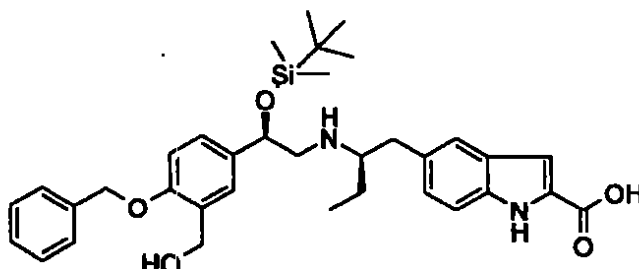
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,83 (1H, s ancho), 7,60 – 7,50 (6H, m), 7,44 (1H, s), 7,41 – 7,26 (4H, m), 6,98 (1H, d), 5,25 (2H, s), 4,95 – 4,85 (3H, m), 4,08 (3H, s), 3,03 – 2,80 (5H, m), 1,95 – 1,55 (4H, m), 1,10 (3H, t), 1,01 (9H, s), 0,18 (3H, s), 0,00 (3H, s) ppm

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 617.

15

Preparación 38: Ácido 5-((2R)-2-(((2R)-2-[4-(benziloxy)-3-(hidroximetil)fenil]-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)amino]butil)-1H-indol-2-carboxílico

20



25

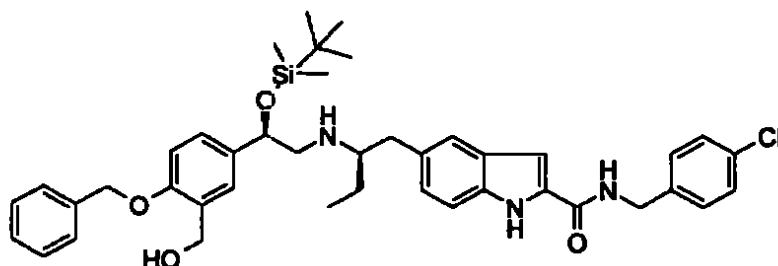
Preparación 37 (790 mg, 1,28 mmoles) y LiOH (1 M en agua, 2,56 ml) en THF (40 ml) y agua (6 ml) se agitó a TA durante una noche. Se retiró el disolvente a vacío para producir una espuma amarilla (870 mg).

EMBR (IQPA): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 603.

139

Preparación 39: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino)butil]-N-(4-clorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

5



10

Preparado usando el ácido de la preparación 38 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

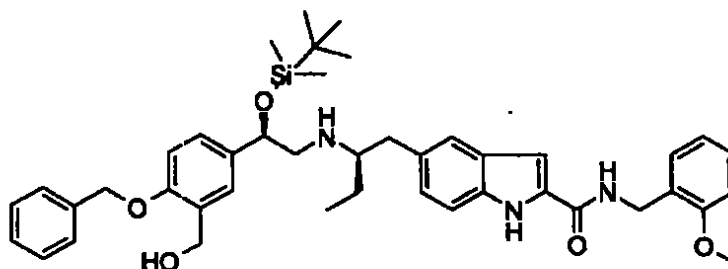
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,77 – 7,62 (12H, m), 7,38 – 7,34 (2H, m), 7,25 (1H, d), 6,99 (1H, d), 5,33 (2H, s), 5,01 – 5,05 (1H, m), 4,95 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,25 – 2,95 (5H, m), 2,00 – 1,65 (2H, m), 1,33 (3H, t), 1,10 (9H, s), 0,28 (3H, s), 0,10 (3H, s) ppm

15

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 726.

Preparación 40: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino)butil]-N-(2-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

20



25

Preparado usando el ácido de la preparación 38 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

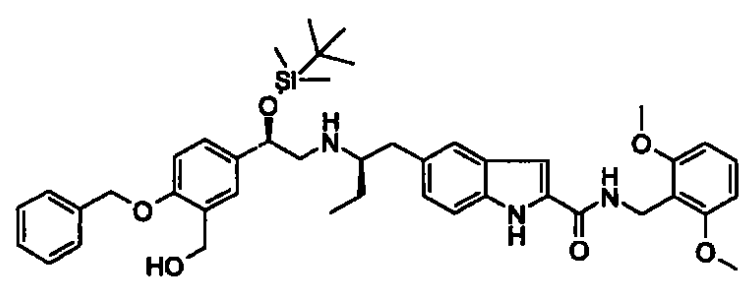
160

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7,45 – 7,20 (10H, m), 7,10 – 6,85 (5H, m), 6,63 (1H, d), 5,00 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,60 (2H, d), 4,55 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,00 (3H, t), 0,78 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,25 (3H, s) ppm

5 EMBR (IQPA): m/z [M + H]⁺ 722.

Preparación 41: 5-[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]butil]-N-(2,6-dimetoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

10



15

Preparado usando el ácido de la preparación 38 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): contiene δ = 7,50 – 7,20 (10H, m), 7,10 – 6,60 (4H, m), 6,50 (1H, m), 5,00 (2H, s), 4,70 (1H, t), 4,60 (2H, d), 4,55 (2H, s), 3,85 (6H, s), 2,85 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,00 (3H, t), 0,78 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,25 (3H, s) ppm

20

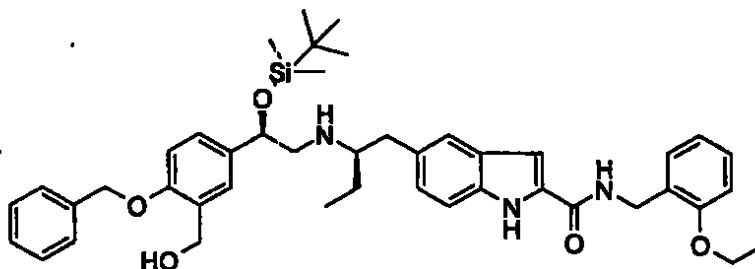
EMBR (IQPA): m/z [M + H]⁺ 752.

Preparación 42: 5-[(2R)-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]butil]-N-(2-etoxibencil)-1H-indol-2-carboxamida

25

161

5

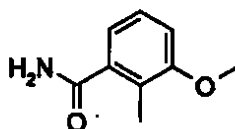


Preparado usando el ácido de la preparación 38 y el procedimiento descrito para la preparación 1.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,45 – 7,20 (10H, m), 7,10 – 6,80 (5H, m), 6,63 (1H, d), 4,98 (2H, t), 4,70 (1H, t), 4,60 (2H, d); 4,55 (2H, s), 4,08 (2H, c), 2,85 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,40 (4H, t, m), 0,98 (3H, t), 0,78 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,25 (3H, s) ppm

EMBR (IQPA): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 736.

15 Preparación 43: 3-metoxi-2-metilbenzamida

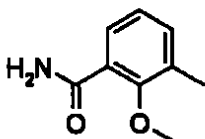


20 Se trató ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (5,0 g, 30 mmoles) en CH_2Cl_2 (90 ml) y DMF (90 ml) con HOBt (4,06 g, 30 mmoles) y WSCDI (5,75 g, 30 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 minutos. Después de enfriar hasta 0°C se añadió amoníaco (2H en EtOH, 30 ml, 60 mmoles) y se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales. Se filtró la mezcla, se
25 retiró el disolvente del filtrado. Se recogió el material bruto en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera (Na_2SO_4), que proporcionó un sólido blanco (2,9 g) tras el aislamiento.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ = 7,62 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,18 (1H, t), 6,98 (1H, d), 6,85 (1H, d), 3,80 (3H, s), 2,09 (3H, s).

Preparación 44: 2-metoxi-3-metilbenzamida

5



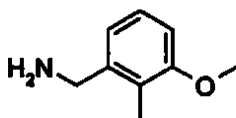
Preparado usando el ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico y el procedimiento descrito para la preparación 43.

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 7,62 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,01 (1H, t), 3,65 (3H, s), 2,20 (3H, s).

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 183.

Preparación 45: 3-metoxi-2-metilbencilamina

15



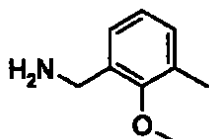
Se calentó la preparación 44 (2,9 g, 17,5 mmoles) en THF anhidro (30 ml) a 50°C y se añadió gota a gota durante 40 minutos BMS ("M en THF, 13 ml 26 mmoles). Después la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se agitó durante una noche a TA. Se inactivó la reacción con HCl 2 M (15 ml) y se ajustó el pH hasta < 3. Se lavó la fase acuosa con CH_2Cl_2 (x 2) y después se basificó con NaOH 2 M hasta pH > 10. Se extrajo el producto con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) y se secó (Na_2SO_4). Tras el aislamiento de los compuestos se obtuvo un aceite transparente (506 mg).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,16 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,75 (1H, d), 3,82 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,80 (2H, s ancho).

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 152.

Preparación 46: 2-metoxi-3-metilbencilamina

5



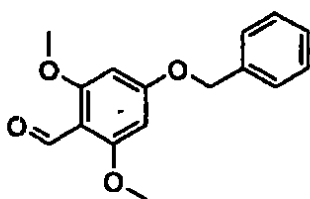
Preparado usando la preparación 44 y el procedimiento descrito para la preparación 45.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,22 (1H, d), 7,20 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,96 (1H, t), 3,90 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,81 (NH_2), 2,32 (3H, s)

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 152.

Preparación 47: 4-benciloxi-2,6-dimetoxibenzaldehído

15



Se calentaron a reflujo durante 4 horas 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (1,83 g, 10 mmoles), bromuro de bencilo (1,71 g, 10 mmoles) y K_2CO_3 anhidro (2,76 g, 20 mmoles) en acetonitrilo (25 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 l) y se secó (MgSO_4). Se purificó el material bruto mediante cromatografía (0 – 75% EtOAc en heptano) para proporcionar un sólido de color blanquecino (2,11 g).

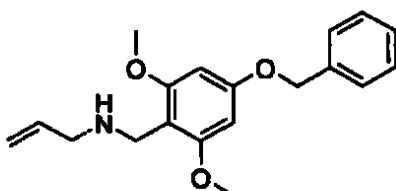
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,86 (6H, s), 5,12 (2H, s), 6,16 (2H, s), 7,37 – 7,45 (5H, m), 10,36 (1H, s)

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 273, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 295.

Preparación 48: alil-(4-benciloxi-2,6-dimetiloxibencil)amina

164

5



Se agitaron a TA en CH_2Cl_2 (25 ml) durante 16 horas la preparación 47 (1,0 g, 3,68 mmoles), alilamina (210 mg, 7,35 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (779 mg, 7,35 mmoles). Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con solución saturada de Na_2CO_3 (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó (MgSO_4). Se purificó el producto mediante cromatografía (0 – 5% MeOH en CH_2Cl_2 con 1% de NH_3) para proporcionar un aceite amarillo (1,03 g).

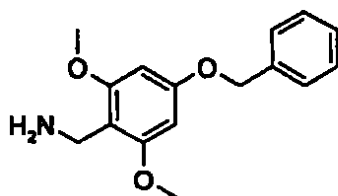
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,39 (1H, s ancho), 3,23 (2H, d), 3,78 (6H, s), 3,82 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,13 (2H, dd), 5,95 (1H, m), 6,20 (2H, s), 7,23 – 7,45 (5H, m)

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 314.

20

Preparación 49: 4-benzyloxi-2,6-dimetiloxibencilamina

25



Se añadió la preparación 48 (500 mg, 1,60 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a una solución de *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 1,60 mmoles) y ácido

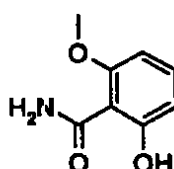
165

N,N'-dimetilbarbitúrico (750 mg, 4,79 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se calentó la mezcla hasta 35°C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó (MgSO₄) para dejar un aceite amarillo (529 mg).

EMBR (IEP): m/z [M + Na]⁺ 396.

Preparación 50: 2-hidroxi-6-metoxibenzamida

10

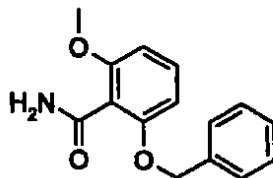


15 Se calentaron a reflujo durante 2 horas ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico (4,0 g, 23,81 mmoles), cloruro de tionilo (10 ml) y DMF (1 gota). Se retiraron los disolventes a vacío y se recogió el material en CH₂Cl₂ (25 ml) y se enfrió < 0°C. Se añadió gota a gota amoníaco 0,88 (3 ml) durante 5 minutos a la mezcla y se agitó la reacción durante una noche a TA. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (incorporando 2% de MeOH) y se acidificó hasta pH.2 con solución de HCl al 10%, se lavaron los productos orgánicos con agua y se retiró el disolvente. El material bruto se purificó parcialmente mediante cromatografía (0 – 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar un sólido blanco (1,54 g).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,87 (3H, s), 6,45 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 7,30 (1H, t), 8,10 (1H, s ancho), 8,16 (1H, s ancho).

EMBR (IEP): m/z [M + H]⁺ 168.

Preparación 51: 2-benciloxi-6-metoxibenzamida



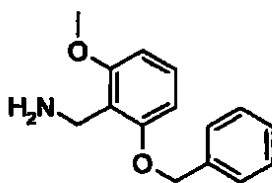
5 Preparada usando la preparación 50 y el procedimiento descrito para la preparación 47.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,85 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,76 (2H, s ancho), 6,59 (1H, d), 6,61 (1H, d), 7,28 – 7,43 (5H, m).

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 258.

10

Preparación 52: 2-benciloxi-6-metoxibencilamina



15

Se añadió hidruro de aluminio y litio (1 M en Et_2O , 5,21 ml, 5,21 mmoles) a una solución de la preparación 51 (1,34 g, 5,21 mmoles) en THF (20 ml) y se calentó la mezcla hasta 40°C durante 6 horas. Se inactivó la reacción con NaOH (2 ml) 1M y se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Se extrajo el producto con EtOAc (2 x 30 ml) y se lavaron los productos orgánicos con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO_4). Se purificó el producto mediante cromatografía (0 – 5% de MeOH en CH_2Cl_2 con 1% de NH_3) para proporcionar un aceite amarillo (315 mg).

25

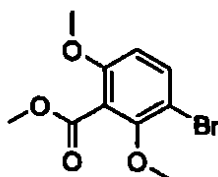
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,73 (2H, s ancho), 3,84 (3H, s), 3,90 (1H, s), 5,09 (2H, s), 6,57 (1H, d), 6,61 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 7,32 – 7,44 (5H, m).

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 244.

167

Preparación 53: 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoato de metilo

5



Se calentaron a reflujo durante 2 horas ácido 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoico (5,0 g, 19,2 mmoles) y cloruro de tionilo (10 ml). Después
 10 la mezcla se concentró a vacío y se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió a una solución de MeOH (614 mg, 38,4 mmoles) y trietilamina (3,88 g, 38,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla resultante se calentara a TA y se agitó durante 64 h. Se lavaron los productos orgánicos con 10% de HCl (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄) y se
 15 purificaron mediante cromatografía (0 – 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar un sólido blanco (4,17 g).

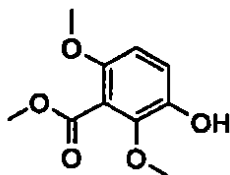
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,82 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,61 (1H, d), 7,51 (1H, d).

EMBR (IEP): m/z [M + Na]⁺ 299/297.

20

Preparación 54: 2,6-dimetoxi-3-hidroxibenzoato de metilo

25



Se enfrió la preparación 53 (4,16 g, 15,1 mmoles) en THF (100 ml) hasta -

168

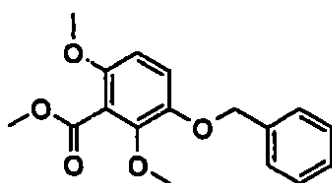
78°C en atmósfera de nitrógeno y se trató con butyllitio (1,6 M en hexanos, 10,4 ml, 16,6 mmoles). Después de 10 minutos a esta temperatura se añadió triisopropilborato (5,69 g, 20,3 mmoles) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante 2
5 horas adicionales. Se inactivó la reacción con HCl 2 M (20 ml) y se agitó la solución a TA durante 20 h. Se extrajo el producto con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó (MgSO₄) para proporcionar un aceite marrón (3,80 g).

Se diluyó el material bruto con THF (20 ml) y peróxido de hidrógeno (100
10 vol., 4 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 20 h. Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavaron los productos orgánicos con de sulfato de hierro (III) amónico al 10% hasta que no detectó más cambió de color, después se lavó con salmuera (50 ml) antes de secar (MgSO₄). Se purificó el producto mediante cromatografía (0 – 50% de EtOAc en heptano) (1,03
15 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,60 (1H, d), 6,95 (1H, d), 5,07 (1H, s ancho).

EMBR (IEP): m/z [M + Na]⁺ 235.

20 **Preparación 55: 3-benciloxi-2,6-dimetoxibenzoato de metilo**



25

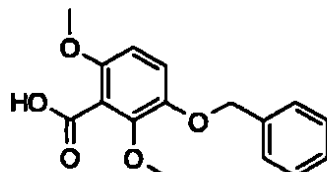
Preparado usando la preparación 54 y el procedimiento descrito para la preparación 47.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,78 (3H, s), 3,92(3H,s), 3,93 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,57 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,28 – 7,42 (5H, m).

EMBR (IEP): m/z $[M + Na]^+$ 325.

Preparación 56: ácido 3-benciloxi-2,6-dimetoxibenzoico

5

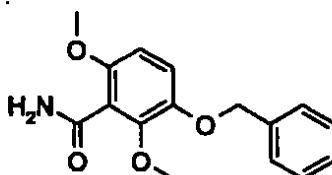


- La preparación 55 (870 mg, 2,89 mmoles) y NaOH (230 mg, 5,76 mmoles) en una mezcla de THF (10 ml) y agua (2ml) se calentaron a reflujo durante 2 días. Se retiró el disolvente y se acidificó el material hasta pH 2 con HCl al 10%. Se extrajo el ácido con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml) y se secó (MgSO₄). Se suspendieron los sólidos resultantes en hexano y se filtraron para proporcionar un sólido de color crema (536 mg).
- ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,69 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,70 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,29 – 7,45 (5H, m).

EMBR (IEP): m/z $[M - H]^-$ 287.

Preparación 57: 3-benciloxi-2,6-dimetoxibenzamida

20



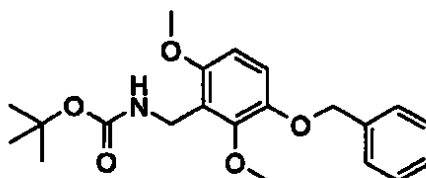
- Preparada usando la preparación 56 y el procedimiento descrito para la preparación 1.
- ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,66 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,31 – 7,46 (5H, m), 7,25 (1H, s ancho), 7,56 (1H, s ancho).

[70]

EMBR (IEP): m/z $[M + Na]^+$ 310.

Preparación 58: éster *terc*-butílico del ácido (3-benciloxi-2,6-dimetoxibencil)carbámico

5



10

La preparación 57 (277 mg, 965 μ moles) y BMS (2 M en THF, 0,97 ml, 1,93 mmoles) en THF (10 ml) se calentaron a reflujo durante 20 minutos. Se añadió MeOH (5 ml) seguido de HCl c (0,2 ml) y se calentó la mezcla resultante durante 1 hora adicional. Se retiraron los disolventes y se trituró el producto bruto con Et₂O para proporcionar un sólido blanco (277 mg). Este sólido se recogió en una mezcla de dioxano (10 ml) y agua (1 ml) y se trató con di-*terc*-butiloxidicarbonato (325 mg, 10,6 mmoles) y carbonato ácido de sodio (162 mg, 10,6 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄) para proporcionar un aceite de color marrón claro (427 mg). Este material bruto se recogió en acetona (10 ml) y se trató con yodometano (71 mg, 500 μ moles) y carbonato potásico anhidro (266 mg, 1,93 mmoles) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se añadió una alícuota adicional de yodometano (71 mg, 500 μ moles) y se continuó el calentamiento durante 2 horas adicionales. Se inactivó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron los productos orgánicos con salmuera y se secaron (MgSO₄) y se purificó el material bruto mediante cromatografía (0 – 30% de EtOAc en heptano) para producir un aceite transparente (212 mg).

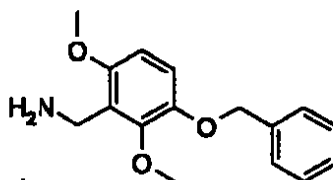
121

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,44 (9H, s), 3,79 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,42 (2H, d), 5,05 (3H, s), 6,52 (1H, d), 6,83 (1H, d), 7,31 – 7,45 (5H, m).

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 396.

5 **Preparación 59: clorhidrato de 3-benciloxi-2,6-dimetoxibencilamina**

10



La preparación 58 (212 mg, 568 μmoles) en dioxano (5 ml) se trató con HCl (4 M en dioxano, 1,0 ml) y se agitó la solución a TA durante 2 h y a 60°C durante 2 horas. Se retiró el disolvente a vacío para producir un sólido blanco (160 mg).

15

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,93 (2H, s ancho), 5,09 (2H, s), 6,74 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,32 – 7,46 (5H, m), 7,98 (3H, s ancho).

EMBR (IEP): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 274.

20

Actividad *in vitro* de los derivados de indol de fórmula (1)

La capacidad de los derivados de indol de fórmula (1) para actuar como potentes agonistas β_2 mediando por lo tanto en la relajación de los músculos lisos se puede determinar mediante la medición del efecto de la estimulación de los receptores beta-2-adrenérgicos sobre la contracción estimulada por campos eléctricos de bandas de tráqueas de cobayas.

25

Tráquea de cobayas

Machos de cobayas Dunkin – Hartley (475 – 525 g) se sacrifican mediante

172

asfixia con CO₂ y se desangran desde la arteria femoral y se aísla la tráquea. Se obtienen cuatro preparaciones de cada animal, empezando la disección inmediatamente más debajo de la laringe y tomando 2,5 cm de longitud de la tráquea. Se abre el trozo de tráquea cortando el cartílago opuesto al músculo traqueal, después se cortan secciones transversales, con ancho de 3 – 4 anillos de cartílago. Las preparaciones de las bandas resultantes se suspenden en 5 ml de baño de órganos usando hilos de algodón cosidos a través de la parte superior e inferior de las bandas de cartílagos. Se equilibran las bandas, se destensionan durante 20 minutos en un tampón Krebs Ringer modificado (Sigma K0507) que contiene indometacina 3 µM (Sigma I7378), guanetidina 10 µM (Sigma G8520) y atenolol 10 µM (Sigma A7655), se calentó a 37°C y se gasifica con 95% de O₂/5% de CO₂, antes de aplicar una tensión inicial de 1 g. Se deja que las preparaciones se equilibren durante 30 – 45 minutos adicionales, tiempo durante el cual se retensionan (hasta 1 g) dos veces a intervalos de 15 minutos. Los cambios en la tensión se registran y se controlan mediante transductores isométricos convencionales acoplados a un sistema de recogida de datos (diseño especial de Pfizer). Después de equilibrar la tensión, se someten los tejidos a la estimulación por campo eléctrico (abreviadamente EFS) usando los siguientes parámetros: series de 10 segundos cada 2 minutos, anchura de pulso de 0,1 ms, 10 Hz y tensión máxima (25 voltios) continuamente a lo largo de toda la duración del experimento. La EFS de los nervios colinérgicos postganglionares en la tráquea da como resultado contracciones monofásicas del músculo liso y se registra la altura de la contracción nerviosa. Los baños de los órganos se difunden constantemente con el tampón de Krebs Ringer descrito anteriormente mediante un sistema de bomba peristáltica (caudal de la bomba 7,5 ml/minutos) a lo largo de todo el experimento, con la excepción de que cuando se añade un agonista beta-2 según la presente invención,

entonces se detiene la bomba durante el tiempo de la dosificación acumulada al baño y se comienza otra vez después de que se alcance la respuesta máxima durante el período de lavado.

5 Protocolo experimental para la valoración de la potencia y eficacia

Después del equilibrio de EFS, la bomba peristáltica se detiene y las preparaciones "cebadas" con una sola dosis de isoprenalina 300 nM (Sigma I5627) para establecer una respuesta máxima en términos de inhibición de la respuesta EFS contráctil. Después se lavó la isoprenalina
10 durante un período de 40 minutos. Después del cebado y recuperación por lavado, se llevó a cabo una curva patrón de isoprenalina en todos los tejidos (curva 1 de isoprenalina) mediante adición acumulativa de bolo al baño usando incrementos semilogarítmicos en concentración. El intervalo de concentración utilizado está entre 1×10^{-9} y $1/3 \times 10^{-8}$ M. Al final de la
15 curva de isoprenalina se lavaron las preparaciones otra vez durante 40 minutos antes de comenzar una segunda curva, bien a la isoprenalina (como control interno) o a un agonista beta-2 según la presente invención. Las respuestas de los agonistas beta-2 se expresan como porcentaje de inhibición de la respuesta de EFS. Los datos para agonista beta-2 se
20 normalizan mediante la expresión de la inhibición como un porcentaje de la inhibición máxima inducida por la isoprenalina en la curva 1. El valor de CE_{50} para agonista beta-2 según la presente invención se refiere a la concentración del compuesto requerida para producir la mitad del efecto máximo. Los datos para agonistas beta-2 según la presente invención se
25 expresan entonces como potencia relativa a la isoprenalina definida por la relación $(CE_{50} \text{ de agonista beta-2}) / (CE_{50} \text{ de isoprenalina})$.

Confirmación de la actividad funcional mediada por beta-2

La actividad agonista beta-2 de los compuestos de ensayo se confirma

17H

utilizando el protocolo anterior, sin embargo, antes de construir la curva de agonistas beta-2 según la presente invención, las preparaciones se preincubaban (durante un mínimo de 45 minutos) con ICI 118551 300 nM (un antagonista selectivo β_2) que da como resultado el caso de un efecto
5 mediado por beta-2, un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis respuesta del compuesto de ensayo.

Se ha encontrado que los derivados de indol de fórmula (1) según la presente invención que se han ensayado muestran una potencia relativa a la isoprenalina que está comprendida entre 0,008 y 2,0.

10 Según otra alternativa, la potencia agonista para el receptor β_2 de los derivados de indol de fórmula (1) también se puede determinar mediante la medición de la concentración del compuesto según la presente invención requerida para producir la mitad del efecto máximo (CE_{50}) para el receptor β_2 .

15

Preparación del compuesto

Solución madre en DMSO (dimetilsulfóxido) 100% 10 mM del compuesto se diluye hasta la dosis superior requerida en 4% de DMSO. Esta dosis superior se usa para construir una curva de dilución semilogarítmica de 10
20 puntos, todos en DMSO al 4%. Se utilizó isoprenalina (Sigma, I-5627) como patrón en cada experimento y para pocillos de control en cada placa. Los datos se expresan como porcentaje de respuesta de isoprenalina.

Cultivo celular

25 Células CHO (ovario de hámster chino) que expresan recombinantemente el receptor adrenérgico β_2 humano (a partir del documento de Kobilka y col., PNAS 84: 46 – 50, 1987 y Bouvier y col., Mol Pharmacol 33: 133 – 139 1988 CHO β_2) se desarrollaron en Dubelcco MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331 – 020) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma,

128

F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), glutamina 2 mM (Sigma, G7513), geneticina 500 µg/ml (Sigma, G7034) y puromicina 10 µg/ml (Sigma, P8833). Las células se sembraron para proporcionar aproximadamente 90% de confluencia para ensayo.

5

Procedimiento de ensayo

25 µl/pocillo de cada dosis de compuesto se transfirieron a cAMP - Flashplate® (NEN, SMP004B), con DMSO al 1% como controles basales e isoprenalina 100 nM como controles máx. Se diluyo esto en una proporción 1:2 mediante la adición de 25 µl/pocillo de PBS. Se tripsinizaron las células (0,25% Sigma, T4049), se lavaron con PBS (Gibco, 14040 – 174) y se resuspendieron en tampón de estimulación (NEN, SMP004B) para proporcionar 1×10^6 células/ml de CHO_hB2. Se incubaron los compuestos con 50 µl/pocillo de células durante 1 hora. Después las células se lisaron mediante la adición de 100 µl/pocillo de tampón de detección (NEN, SMP004B) conteniendo 0,18 µCi/ml de ¹²⁵I-cAMP (NEN, NEX-130) y se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La cantidad de ¹²⁵I-cAMP unido a la Flashplate® se cuantificó usando un Topcount NXT (Packard), eficacia de conteo normal durante 1 minuto. Los datos dosis – respuesta se expresaron como % de actividad de isoprenalina y se ajustaron usando un ajuste sigmoidal de cuatro parámetros.

De este modo se ha encontrado que los derivados de indol de fórmula (1) según la presente invención que se ilustran en los ejemplos anteriores 1 a 36 muestran un CE₅₀ de cAMP de β₂ entre 0,02nM y 4 nM.

Los resultados más abajo ilustran la actividad de los compuestos de fórmula (1):

176

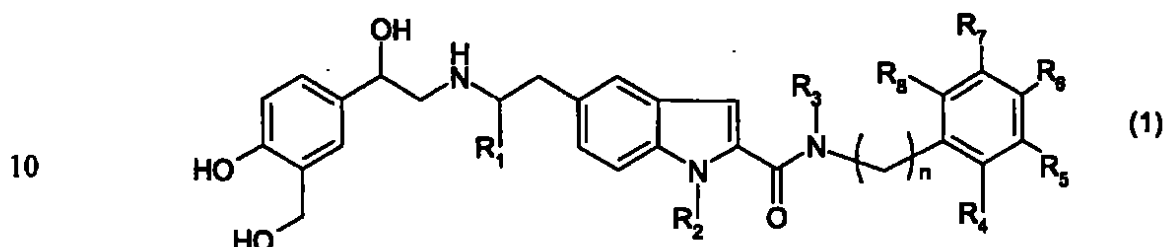
Número de ejemplo	Actividad CAMP β 2 basada en células (nM)
1	0,02
2	0,80
3	0,05
4	0,12
9	0,02
22	0,02
29	3,99
36	0,38

199

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo descrito en las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de fórmula (1):



15 en la que

- n es un número entero igual a 0, 1, 2, 3 ó 4;
 - R_1 y R_2 son cada uno de ellos independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo($C_1 - C_4$);
 - R_3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno o alquilo($C_1 - C_6$) sustituido opcionalmente con un hidroxilo; y
 - R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), benciloxi, hidroxialquilo($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), halo y trifluorometilo,
- 25 o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que

- n es 1 ó 2;

178

- R_1 es un alquilo($C_1 - C_4$);
 - R_2 se selecciona de hidrógeno y alquilo($C_1 - C_4$);
 - R_3 se selecciona de hidrógeno y alquilo($C_1 - C_6$); y
 - R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona
- 5 independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), benciloxi, hidroxialquilo($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), halo y trifluorometilo,
- o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

- 3.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que
- n es un número entero igual a 1 ó 2;
 - R_1 se selecciona de metilo y etilo
 - R_2 se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo
 - R_3 se selecciona de hidrógeno y metilo, y
 - R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona
- 15 independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), benciloxi, hidroxialquilo($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), halo y trifluorometilo,
- 20 o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 4.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que
- n es un número entero igual a 1 ó 2;
 - R_1 se selecciona de metilo y etilo
 - R_2 se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo
 - R_3 se selecciona de hidrógeno o metilo, y
 - R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno de ellos se selecciona
- 25 independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, metilo,

12A

metoxi, etoxi, benciloxi, tiometilo, halo y trifluorometilo,

o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos 2 de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno.

6.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que n es igual a 1 ó 2; R_1 es metilo, R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo
10 constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), hidroxialquilo($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), halo y trifluorometilo,

o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

7.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que n es igual a 1, R_1 es metilo, R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), tioalquilo($C_1 - C_6$), y
20 trifluorometilo,

o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

8.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que n es igual a 1, R_1 es metilo, R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo($C_1 - C_6$), alcoxi($C_1 - C_6$), y trifluorometilo, con tal que
25 al menos 2 de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 sean hidrógeno,

o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica

farmacéuticamente aceptables del mismo.

9.- Un compuesto según la reivindicación 1 en el que n es igual a 1, R_1 es metilo, R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo constituido por hidrógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo, con tal que al menos 2 de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 sean hidrógeno,

o, una sal y/o isómero, tautómero, solvato o variación isotópica farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

10.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-*N*-(2-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

N-(2,6-dimetoxibencil)-5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil)amino)propil]-1*H*-indol-2-carboxamida,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-*N*-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)propil]-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-1*H*-indol-2-carboxamida,

5-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

10 5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

5-[(2R)-2-({(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

5-[(2*R*)-2-({(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

5-[(2R)-2-({(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

25 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

5-[(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

hidroximetilfenil)etil)amino)propil}-N-(3-hidroxibencil)-1*H*-indol-2-

182

- carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-metilsulfanilbencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
- 5 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4- metilsulfanilbencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,3- dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
10 carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,4- dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
15 hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2- etoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-bencil-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida,
[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
20 hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida,
[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
25 hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-metoxi-3-metilbencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,
- 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(3-metoxi-2-metilbencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

123

1-Etil-5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

5 1-Etil-5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-etoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

1-Etil-5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

10 1-Metil-5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

1-Metil-5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(2-metoxibencil)-1*H*-indol-2-
15 carboxamida,

1-Metil-5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)propil]-*N*-(4-clorobencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
20 hidroximetilfenil)etil)amino)butil]-*N*-(2-metoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)butil]-*N*-(2,6-dimetoxibencil)-1*H*-indol-2-
carboxamida,

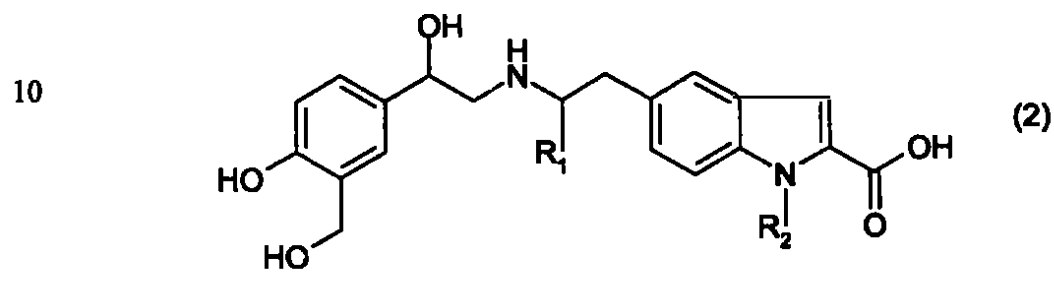
25 5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)butil]-*N*-(2-etoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxamida,

y

5-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-
hidroximetilfenil)etil)amino)butil]-*N*-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida,

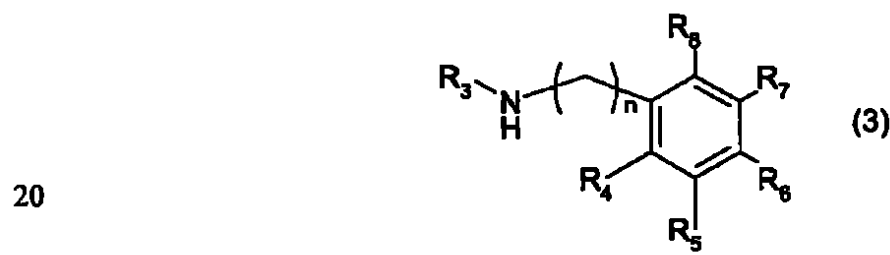
182

11.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1) como se describe en la reivindicación 1 o una sal o forma derivada farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizada porque
 5 comprende la etapa de acoplamiento de un ácido de fórmula



c

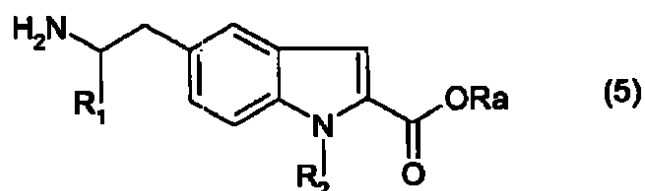
15 on una amina de fórmula (3)



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

25 12.- Un procedimiento según la reivindicación 11 caracterizado porque dicho ácido de fórmula (2) se prepara mediante la reacción de una amina de fórmula (5):

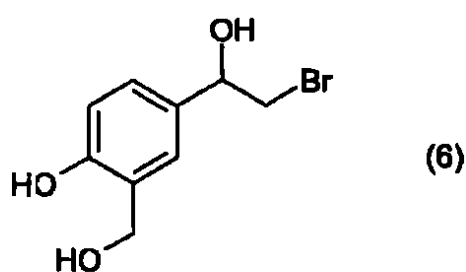
5



10

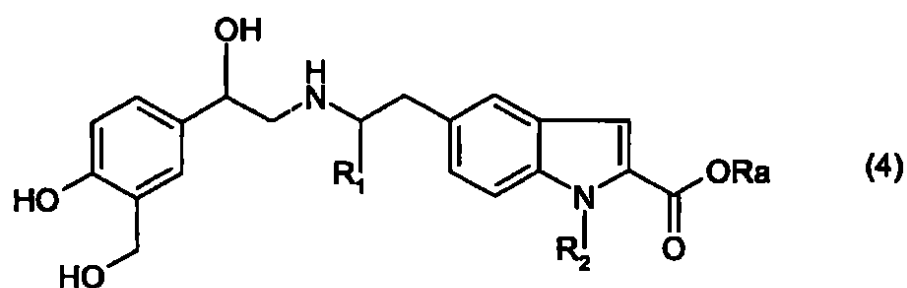
en la que R_1 y R_2 son como se ha definido en la reivindicación 1 y
 Ra es un grupo protector de ácido seleccionado de grupos alquilo($C_1 - C_4$),
 con un bromuro de fórmula (6):

15



20

con el fin de obtener un éster de fórmula (4):



25

que a su vez se transforma en el correspondiente ácido de fórmula
 (2).

186

13.- Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (1) como se describe en la reivindicación 1 o una sal o forma derivada farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con excipientes y/o aditivos farmacéuticamente inocuos habituales.

5

14.- Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

10-

15.- Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor β_2 .

15

16.- Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del grupo constituido

20 por:

- asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca ocasionada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca ocasionada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por

25

18X

aire frío, asma ocupacional, asma infectiva ocasionada por infección bacteriana, fúngica, por protozoos, o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome infantil de jadeo y bronquiolitis.

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, 5 obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinófila 10 crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (abreviadamente ARDS), exacerbación 15 de hiper-reactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármacos y enfermedad de vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,
- bronquitis de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido 20 por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis ocasionada por estreptococos o estafilococos y bronquitis vesicular,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en 25 particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia tubular, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

188

17.- El uso de un compuesto de fórmula (1) como se describe en la reivindicación 1 o de una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad agonista β_2 .

5

18.- El uso de un compuesto de fórmula (1) como se describe en la reivindicación 1 o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un fármaco con el fin de tratar enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas del grupo descrito en la reivindicación 16.

10

19.- Un procedimiento para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista β_2 que incluye el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se describe en la reivindicación 1 o con una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

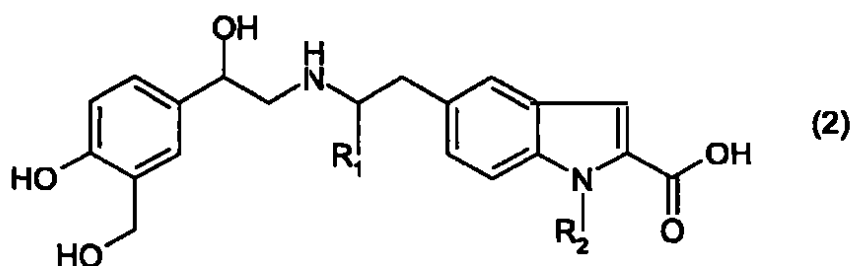
15

20.- Un procedimiento según la reivindicación 19 en el que la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo como se ha descrito en la reivindicación 16.

20

21.- Un intermedio de fórmula (2):

25



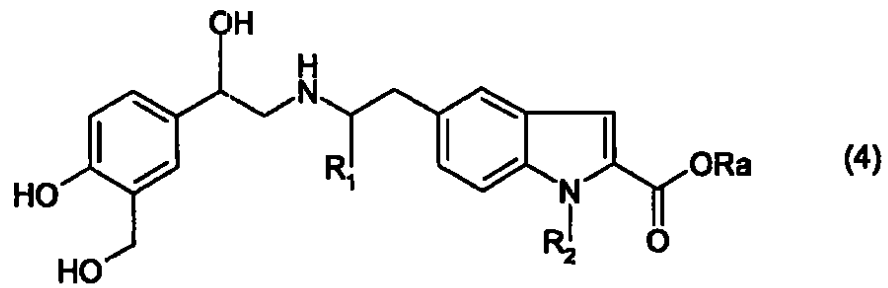
en la que R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de

181

hidrógeno y alquilo ($C_1 - C_4$).

22.- un intermedio de fórmula (4):

5



10

en la que R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo ($C_1 - C_4$), y Ra es un grupo protector de ácido
15 adecuado seleccionado de grupos alquilo ($C_1 - C_4$).

100

Resumen de la Invención

La invención se refiere a derivados de indol y a procedimientos para la preparación de intermedios usados en la preparación de composiciones que los contienen y el uso de dichos derivados; los derivados de indol según la presente invención son útiles en numerosas enfermedades, trastornos y afecciones, en particular enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, alérgicas y respiratorias.

191

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Word, David J.
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Departamento de Patente Europa 12 de Julio de 2004

Fecha de envío: 08.07.2004

Referencia del solicitante o representante: PC25248A

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04441

Fecha de presentación internacional: 06.10.2003

Fecha de prioridad: 11.10.2002

Solicitante: PFIZER LIMITED.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

192

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que “cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no” (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión 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: Ambroa, J.R.

Tel: + 49 89 2399-8012

193

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25248A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04441
Fecha de presentación internacional: 06.10.2003
Fecha de prioridad: 11.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
A61K31/40
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 5 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 27.10.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 08.07.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich

1968

Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Von Daacke, A.
Tel: +49 89 2399-8286

195 REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04441

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-98 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-26 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótida y/o de amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

- 196
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
 - ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

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

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 23, 24

puesto que:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 23, 24 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

107

☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
- ☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-26
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-26
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-22, 25, 26
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

Tema III

Las reivindicaciones 23 y 24 referida al objeto-materia considerado por esta autoridad para ser cubierta por las estipulaciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, ninguna opinión será formulada por respecto a la aplicabilidad industrial en materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Tema V

1. Arte Previo

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: EP-A-0 801 060 (PFIZER) 15 de octubre de 1997 (1997-10-15) citada en la solicitud
D2: EP-A-0 802 185 (PFIZER) 4 de febrero de 1998 (1998-02-04) citada en la solicitud
D3: WO 94 29290 A (PFIZER; DOW ROBERT L (US); WRIGHT STEPHEN W (US))
22 de diciembre de 1994 (1994-12-22) han sido consideradas en el procedimiento del examen.

2. Novedad

El objeto-materia reivindicado es considerado como novedoso (Art. 33(2) PCT). La diferencia estructural esencial entre los compuestos reivindicados y aquellos citados en los documentos relacionan la presencia del grupo fenil presente en la mitad de la amida.

3. Nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

Todos los documentos citados relacionan a los Agonistas Beta 3 con una actividad diferente. Ni el intercambio del alquil por el fenil en donde la mitad de la amida ni tampoco el cambio de la actividad es anunciado en los documentos citados, además solo o en combinación con los mismos. Sin embargo, el lado izquierdo de la molécula i.e. el sustituyente 5-indol es muy específico y además no es anunciado en los documentos citados. De este modo la objeción en contra de las reivindicaciones 1-24 y además los intermedios como los reivindicados en las reivindicaciones 25 y 26 cumplen con los requisitos del Art. 33(3) PCT.

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

Ninguna objeción para las reivindicaciones 1-17. Para la evaluación de si las presentes reivindicaciones 18-22 son o no aplicables en la industria, no existe un criterio unificado en los países Contratantes PCT. La posibilidad de patentar también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no reconoce el tema de las reivindicaciones al uso de un compuesto en el tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero sin embargo puede permitir reivindicaciones a un compuesto conocido para

primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

100

PATENT COOPERATION TREATY

MUD/TPA - Paris
2004From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Wood, David J.
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNEEUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

12 JUL 2004

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08.07.2004

Applicant's or agent's file reference
PC25248A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/04441International filing date (day/month/year)
06.10.2003Priority date (day/month/year)
11.10.2002Applicant
PFIZER 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/IB/301).

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

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

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.

FILING	☒
DEB NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ambroa, J.R.

Tel. +49 89 2399-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

201

Applicant's or agent's file reference PC25248A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/IB 03/04441	International filing date (day/month/year) 06.10.2003	Priority date (day/month/year) 11.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/40		
Applicant PFIZER 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 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 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)(ii) 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 27.10.2003	Date of completion of this report 08.07.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Von Daacke, A Telephone No. +49 89 2399-8286 

202

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/B 03/04441

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

1-98 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 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:

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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB 03/04441

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. 23,24

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 23,24 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.

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	1-26
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-26
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22,25,26
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

264

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 23 and 24 relate 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 industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: EP-A-0 801 060 (PFIZER) 15 October 1997 (1997-10-15) cited in the application

D2: EP-A-0 822 185 (PFIZER) 4 February 1998 (1998-02-04) cited in the application

D3: WO 94 29290 A (PFIZER ;DOW ROBERT L (US); WRIGHT STEPHEN W (US)) 22 December 1994 (1994-12-22)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The claimed subject-matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of the cited documents relates in the presence of the phenyl group present in the amide moiety.

3. INVENTIVE STEP

All cited documents relate to beta-3 agonists with different activity. Neither the exchange of alkyl by phenyl within the amide moiety nor the change in activity is foreshadowed in the said documents, either alone or in combination thereof. Furthermore, the left side of the molecule, i.e. the 5-indolyl substituent is very specific and also not foreshadowed in the cited documents. Thus, the object of

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB03/04441

Claims 1-24 and also the intermediates as claimed in Claims 25 and 26 fulfil the requirements of Art. 33(3) PCT.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

No objection for Claims 1-17. For the assessment of the present Claims 18-22 on the question whether they are 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 03/04441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/40 C07D209/42

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 801 060 A (PFIZER) 15 October 1997 (1997-10-15) cited in the application the whole document	1-26
A	EP 0 822 185 A (PFIZER) 4 February 1998 (1998-02-04) cited in the application the whole document	1-26
A	WO 94 29290 A (PFIZER ;DOW ROBERT L (US); WRIGHT STEPHEN W (US)) 22 December 1994 (1994-12-22) the whole document	1-26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" 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 considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2004

Date of mailing of the international search report

20/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/04441

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0801060	A	15-10-1997	CA 2201988 A1	09-10-1997
			EP 0801060 A1	15-10-1997
			JP 10036348 A	10-02-1998
			US 6031105 A	29-02-2000
			US 6008361 A	28-12-1999
			US 5843972 A	01-12-1998
EP 0822185	A	04-02-1998	CA 2211866 A1	31-01-1998
			EP 0822185 A1	04-02-1998
			JP 10087615 A	07-04-1998
			US 5859044 A	12-01-1999
WO 9429290	A	22-12-1994	AT 154935 T	15-07-1997
			AU 675536 B2	06-02-1997
			AU 6687094 A	03-01-1995
			BR 9406823 A	26-03-1996
			CA 2164009 A1	22-12-1994
			CN 1129443 A	21-08-1996
			CZ 9503277 A3	14-08-1996
			DE 69404039 D1	07-08-1997
			DE 69404039 T2	16-10-1997
			DK 703911 T3	06-10-1997
			EP 0703911 A1	03-04-1996
			ES 2104383 T3	01-10-1997
			FI 942791 A	15-12-1994
			GR 3024134 T3	31-10-1997
			HU 70844 A2	28-11-1995
			WO 9429290 A1	22-12-1994
			JP 8506348 T	09-07-1996
			NO 955047 A	13-12-1995
			NZ 265692 A	24-02-1997
			PL 312005 A1	01-04-1996
			US 5767133 A	16-06-1998
			ZA 9404139 A	13-12-1995

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

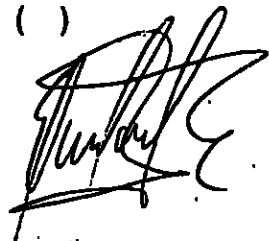
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05032119 00000000 Folios: 206:
Fecha (AND): 2005-04-08 17:46:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NALI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folio 208

2020
Bogotá DC

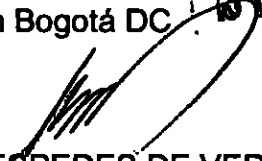
Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 – 32119
	Solicitud Internacional	PCT/IB2003/004441
	Fecha límite inicio fase Nacional	11 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	469
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

30 JUN. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



209

Bogotá D.C., Noviembre de 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

210

RADICACIÓN: 5-32119

EDICTO No. 20475

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 33973 de 11-DIC-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al

Rad. Exp. N° 05-32119

Doctor Carlos Reinaldo Ojarte García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 11 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO JIMÉNEZ ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 22-DIC-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 20475

Este edicto se desfija hoy 09-ENE-2007 a las 4:30 p.m.