Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-68394

TITULO: DERIVADOS DE SULFONAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.

SOLICITANTE: PFIZER INC.

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 13 de julio de 2006

P2006/000127

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068394- -00000-0000
Fec: 2006-07-14 09:26:54 Dep: 2020 NUEGREACION
Tra: 11 PATENTEIYII
Fre: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 324

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 22-08-06

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] 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 _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World 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. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000086 Fecha Enero 12, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/080313 Fecha Septiembre 1, 2005

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE SULFONAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.**

Clasificación Internacional (51) C07C 311/08

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Enero 22, 2004	04290169.4
GB	Marzo 22, 2004	0406387.1
US	Agosto 9, 2004	60/600,260

(9) **Comprobante de pago No.** 06-50.410 **Fecha** Julio 5, 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.757. Adjunto copia simple.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000086

ALAN DANIEL BROWN
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

MARK EDWARD BUNNAGE
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

PAUL ALAN GLOSSOP
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

KIM JAMES
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

CHARLOTTE ALICE LOUISE LANE
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

RUSSEL ANDREW LEWTHWAITE
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

IAN BRIAN MOSES
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

DAVID ANTHONY PRICE
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

NICHOLAS MURRAY THOMSON
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068394- -00000-0000
Fec: 2006-07-14 09:28:04 Dep. 2020 NUEGREACION
Tra. 11 PATENTEIYII
Fre: 372 FABENACIONALII
Act 411 PRESENTACION
Folios: 324

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,410
FECHA : JULIO 5 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53833074	04/07/2006	2,835,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

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
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores 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. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTERAISBECK

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

66

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Inc.

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 likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

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

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.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

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

[redacted]

OLARTERAISBECK

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

7

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.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 16th Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGLAND 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/à 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.

48

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** **George Andrew Lewis**

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

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

Certificado

5. **En Londres** 6. **El 16 de junio de 2006**

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

8. **Número** **H050436**

9. **Sello/Estampilla** 10. **Firma**

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

(Fdo) K. Khan
Por el secretario de Estado.

PC32075A
CO-1X

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, NewYork, New York 10017, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE SULFONAMIDA 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,

PFIZER LTD.

(Fdo). KEITH RUDDOCK_____.
Sandwich Kent, England, 23 de diciembre de 2004 – KEITH S. RUDDOCK, MAYOR
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO FARMA EUROPEO DE PATENTES

Presentado ante mi en 35 Windsor Road, Slough Berkshire
El día 15 de junio de 2006.
(Fdo) George Andrew Lewis
Notario Público

PC32075A

CO-1X

4010

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

SULFONAMIDE DERIVATIVES 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 28 of 2004- KEITH S. RUDDOCK, SENIOR DIRECTOR, EUROPEAN PHARMA PATENT DEPARTMENT

Presented before me at
35 Windsor Road, Slough
Berkshire
This 15th day of June 2006
George Andrew Lewis
Notary Public

5278

C1

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 — George Andrew Lewis
   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

   Certified/Attesté

5. at London/à Londres — 6. the/le 16 June 2006

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 **H050436**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: K. Khan

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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.

14 12

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** **George Andrew Lewis**

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

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

Certificado

5. **En Londres** 6. **El 16 de junio de 2006**

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

8. **Número** **H050437**

9. **Sello/Estampilla** 10. **Firma**

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

(Fdo) K. Khan
Por el secretario de Estado.

PC32075A
CO-1

AZ 13

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, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE SULFONAMIDA 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, firmo de mi puño y letra,

(Fdo). Alan Daniel BROWN _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Alan Daniel BROWN

(Fdo). Mark Edward BUNNAGE _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Mark Edward BUNNAGE

(Fdo). Paul Alan GLOSSOP _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Paul Alan GLOSSOP

(Fdo). Kim JAMES _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Kim JAMES

(Fdo). Charlotte Alice Louise LANE _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Charlotte Alice Louise LANE

(Fdo). Russell Andrew LEWTHWAITE _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Russell Andrew LEWTHWAITE

(Fdo). Ian Brian MOSES _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Ian Brian MOSES

(Fdo). David Anthony PRICE _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – David Anthony PRICE

(Fdo). Nicholas Murray THOMSON _____.
Sandwich Kent, England 21- diciembre-2004 – Nicholas Murray THOMSON

Presentado ante mi en 35 Windsor Road, Slough Berkshire
el día 26 de junio de 2006.
(Fdo) George Andrew Lewis
Notario Público

(sello)

PC32075A

CO-1

15

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 **SULFONAMIDE DERIVATIVES 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

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Alan Daniel BROWN

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Mark Edward BUNNAGE

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Paul Alan GLOSSOP

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Kim JAMES

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Charlotte Alice Louise LANE

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Russell Andrew LEWTHWAITE

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Ian Brian MOSES

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- David Anthony PRICE

Sandwich,Kent,England,21/12/2004- Nicholas Murray THOMSON

Presented before me at
35 Windsor Road, Slough
Berkshire
This 15th day of June 2006
George Andrew Lewis
Notary Public

5276

16

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 — George Andrew Lewis
   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 16 June 2006

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 — **H050437**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: K. Khan

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
ROYAUME-UNI

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
08 MAR 2006

Date of mailing (day/month/year)	
02 March 2006 (02.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
PC32075A	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/IB2005/000086	12 January 2005 (12.01.2005)	22 January 2004 (22.01.2004)

Applicant

PFIZER LIMITED et al

The International Bureau transmits herewith the following document:

☐ copy of the international application as published by the International Bureau on under No. WO

☑ copy of international application as republished by the International Bureau on 02 March 2006 (02.03.2006) under No. WO 2005/060313

For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

FILING	✓
DEBIT NOTE	
RENEWALS	
RECORDABLE	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ichir Britel
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

(10) International Publication Number
WO 2005/080313 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07C 311/08

(21) International Application Number: PCT/IB2005/000086

(22) International Filing Date: 12 January 2005 (12.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

04290169.4	22 January 2004 (22.01.2004)	EP
0406887.1	22 March 2004 (22.03.2004)	GB
60/600,260	9 August 2004 (09.08.2004)	US

(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). BUNNAGE, Mark, Edward [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). GILCHRIST, Paul, Alain [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). JAMES, Kim [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). MORRIS, Ian, Brian [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICE, David, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). THOMSON, Nicholas, Murray [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: RUDDOCK, Keith, S. et al.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— *with international search report*

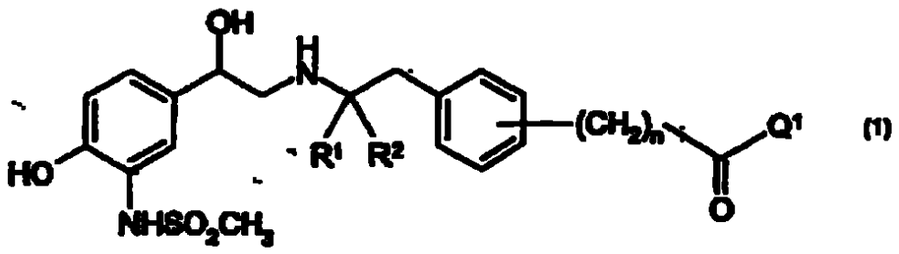
(88) Date of publication of the international search report:
1 December 2005

(48) Date of publication of this corrected version:
2 March 2006

(15) Information about Corrections:
see PCT Gazette No. 09/2006 of 2 March 2006, Section II

[Continued on next page]

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES



(1)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (1) and to processes for the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases, disorders and conditions

WO 2005/080313 A3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000086

20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C311/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/099764 A (FOURNIER ERIC , MORAN EDMUND J (US), THERAVANCE INC (US)) 4 December 2003 (2003-12-04) page 1 - page 3, line 12	1-35
Y	EP 0 669 737 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 June 1995 (1995-06-28) page 139 - page 147	1-35
Y	US 2003/229058 A1 (MORWELL MATTHEW B ET AL) 11 December 2003 (2003-12-11) page 1 - page 3, line 0050	1-35
Y	US 2002/143034 A1 (ISHIKAWA HIROHUMI ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1 - page 2, line 0023	1-35

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 August 2005	19/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kyriakakou, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000086

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 776 983 A (MIKKILINENI AMARENDRA B ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) cited in the application column 1 - column 3, line 40	1-35
P,A	WO 2004/100960 A (PFIZER LIMITED, BUNNAGE, MARK, EDWARD, GLOSSOP, PAUL, ALAN, LANE, CHAR) 25 November 2004 (2004-11-25) claims 1-25	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000086

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1 [X] Claims Nos.: 27 and 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 27 and 28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1 [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

[1]Information on patent family members

23

International Application No
PCT/IB2005/000086

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099764 A	04-12-2003	AU 2003239880 A1	12-12-2003
		EP 1507754 A1	23-02-2005
		WO 03099764 A1	04-12-2003
		US 2004006102 A1	08-01-2004
EP 0659737 A	28-06-1995	AT 235463 T	15-04-2003
		AU 688417 B2	12-03-1998
		AU 8163594 A	29-06-1995
		CA 2138675 A1	22-06-1995
		CN 1109050 A	27-09-1995
		CZ 9403260 A3	17-07-1996
		DE 69432341 D1	30-04-2003
		DE 69432341 T2	04-03-2004
		EP 0659737 A2	28-06-1995
		ES 2194857 T3	01-12-2003
		FI 946003 A	22-06-1995
		HU 72302 A2	29-04-1996
		JP 7206806 A	08-08-1995
		NO 944969 A	22-06-1995
		NZ 270237 A	22-09-1997
		PL 306452 A1	26-06-1995
		SG 58477 A1	20-07-1998
		TW 424082 B	01-03-2001
		US 5776983 A	07-07-1998
		ZA 9410213 A	21-06-1995
US 2003229058 A1	11-12-2003	US 6670376 B1	30-12-2003
		WO 2005025555 A2	24-03-2005
		US 2004063755 A1	01-04-2004
		BR 0213795 A	07-12-2004
		CA 2468982 A1	22-05-2003
		CN 1585742 A	23-02-2005
		EP 1446379 A1	18-08-2004
		HU 0401876 A2	28-12-2004
		JP 2005509024 T	07-04-2005
		WO 03042180 A1	22-05-2003
		WO 03042164 A1	22-05-2003
		US 2003153697 A1	14-08-2003
		US 2004089116 A1	25-03-2004
US 2002143034 A1	03-10-2002	US 2005043358 A1	24-02-2005
		EP 1140849 A1	10-10-2001
		WO 0040560 A1	13-07-2000
		JP 2002534415 T	15-10-2002
US 5776983 A	07-07-1998	AT 235463 T	15-04-2003
		AU 688417 B2	12-03-1998
		AU 8163594 A	29-06-1995
		CA 2138675 A1	22-06-1995
		CN 1109050 A	27-09-1995
		CZ 9403260 A3	17-07-1996
		DE 69432341 D1	30-04-2003
		DE 69432341 T2	04-03-2004
		EP 0659737 A2	28-06-1995
		ES 2194857 T3	01-12-2003
		FI 946003 A	22-06-1995
		HU 72302 A2	29-04-1996
		JP 7206806 A	08-08-1995

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5776983 A		NO 944969 A	22-06-1995
		NZ 270237 A	22-09-1997
		PL 306452 A1	26-06-1995
		SG 50477 A1	20-07-1998
		TW 424082 B	01-03-2001
		ZA 9410213 A	21-06-1996
WO 2004100950 A	25-11-2004	EP 1477167 A1	17-11-2004
		WO 2004100950 A1	25-11-2004
		NL 1026203 A1	16-11-2004
		US 2004229904 A1	18-11-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2005/000086

HHH/NKF/TP-Paris 23

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
ROYAUME-UNI

EUROPEAN PHARMA PATENT DEPARTMENT
05 SEP 2005

Date of mailing (*day/month/year*) 01 September 2005 (01.09.2005)		
Applicant's or agent's file reference PC32075A	IMPORTANT NOTICE	
International application No. PCT/IB2005/000086	International filing date (*day/month/year*) 12 January 2005 (12.01.2005)	Priority date (*day/month/year*) 22 January 2004 (22.01.2004)
Applicant PFIZER LIMITED et al		

The International Bureau transmits herewith the following documents:

☑ copy of the international application as published by the International Bureau on 01 September 2005 (01.09.2005) under No. WO 2005/080313

☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

FILING	✓
DEBIT NOTE	
RENEWALS	
RECORDABLE	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Idhir Britel
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080313 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07C 217/80

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000086

(22) International Filing Date: 12 January 2005 (12.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

04290169.4	22 January 2004 (22.01.2004)	EP
0406387.1	22 March 2004 (22.03.2004)	GB
60/600,260	9 August 2004 (09.08.2004)	US

(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). 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). JAMES, Kim [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). MOSES, Ian, Brian [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICE, David, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). THOMSON, Nicholas, Murray [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: BUDDOCK, Keith, S. et al.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, NI, NO, NZ, M, 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.

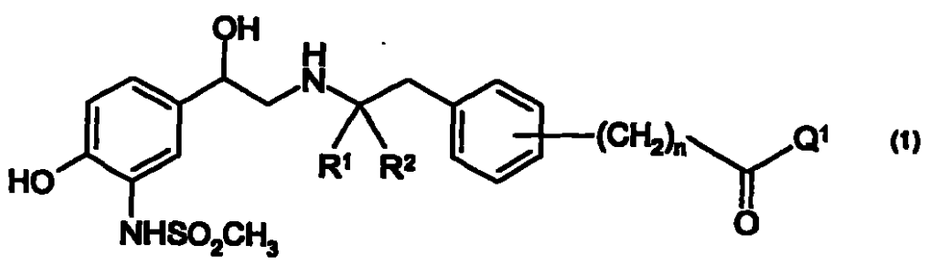
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES



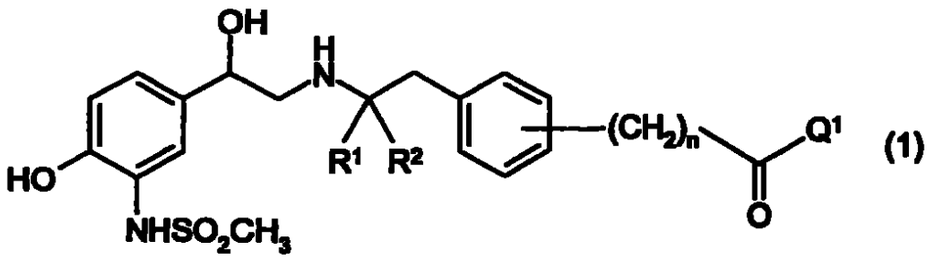
(1)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) and to processes for the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases, disorders and conditions.

WO 2005/080313 A2

SULFONAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES

This invention relates to β2 agonists of general formula:



(1)

In which R^1, R^2, n and Q^1 have the meanings indicated below,

and to processes for 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 sub-types: β1, β2 and β3. These receptors exhibit differential expression patterns in tissues of various systems and organs of mammals. β2 adrenergic (β2) receptors are mainly expressed in smooth muscle cells (e.g. vascular, bronchial, uterine or intestinal smooth muscles), whereas β3 adrenergic receptors are mainly expressed in fat tissues (therefore β3 agonists could potentially be useful in the treatment of obesity and diabetes) and β1 adrenergic receptors are mainly expressed in cardiac tissues (therefore β1 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.

28
Ab

Glucocorticosteroids, anti-leukotrienes, theophylline, cromones, anti-cholinergics and β2 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 include both short and long acting inhaled β2 agonists. Short acting, rapid onset β2 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 β2 adrenoceptor expressed on airway smooth muscle cells, which results in relaxation and hence bronchodilation. Thus, as functional antagonists, β2 agonists can prevent and reverse the effects of all bronchoconstrictor substances, including leukotriene D4 (LTD4), acetylcholine, bradykinin, prostaglandins, histamine and endothelins. Because β2 receptors are so widely distributed in the airway, β2 agonists may also affect other types of cells that play a role in asthma. For example, it has been reported that β2 agonists may stabilize mast cells. The inhibition of the release of bronchoconstrictor substances may be how β2 agonists block the bronchoconstriction induced by allergens, exercise and cold air. Furthermore, β2 agonists inhibit cholinergic neurotransmission in the human airway, which can result in reduced cholinergic-reflex bronchoconstriction.

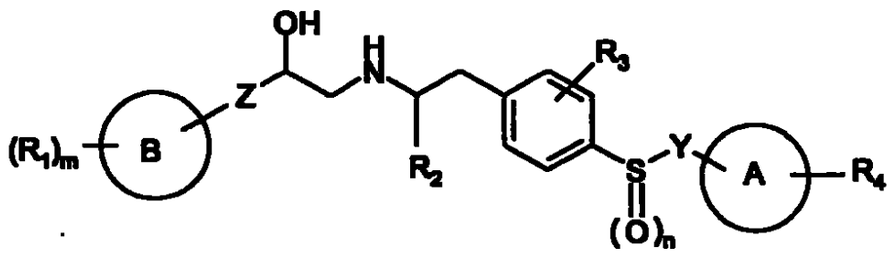
In addition to the airways, it has also been established that β2 adrenoceptors are also expressed in other organs and tissues and thus β2 agonists, such as those described in the present invention, may have application in the treatment of other diseases such as, but not limited to those of the nervous system, premature labor, congestive heart failure, depression, inflammatory and allergic skin diseases, psoriasis, proliferative skin diseases, glaucoma and in conditions where there is an advantage in lowering gastric acidity, particularly in gastric and peptic ulceration.

However, numerous β2 agonists are limited in their use due to their low selectivity or adverse side-effects driven by high systemic exposure and mainly mediated through action at β2 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 β2 agonists that would have an appropriate pharmacological profile, for example in terms of potency, pharmacokinetics or duration of action. In this context, the present invention relates to novel β2 agonists.

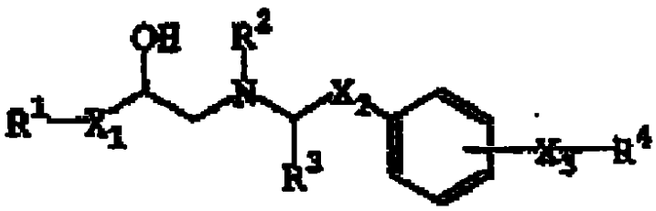
Various Sulfonamide derivatives have already been disclosed. For example, WO02066250 discloses compounds active as β_3 agonist, selective over β2, of formula :



(I)

wherein m may be 2, R_1 may be H, OH or $NR_5SO_2R_5$ (R_5 being H or C_1-C_6 alkyl), Z may be a bond, R_2 may be H or C_1-C_6 alkyl, R_4 may be C_1-C_6 alkyl, B may be phenyl, Y is C_1-C_6 alkyl and A may be phenyl.

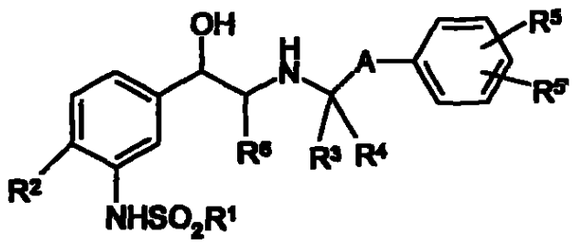
WO02/000622 discloses selective β3 agonists of formula :



(I)

wherein R^1 may be phenyl substituted with hydroxy and alkylsulfonylamino, X_1 may be a bond, R^2 may be hydrogen, R^3 is hydrogen or hydroxyalkyl, X_2 may be CH_2, X_3 is a bond, O or NH and R^4 is cyclic group.

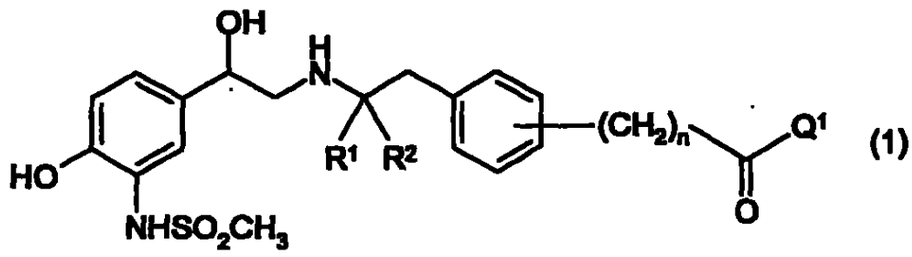
Other sulfonamide derivatives are also disclosed in US5,776,983 as β3 agonists They are more specifically of formula :



wherein R^1 may be CH_3, R^2 may be OH, R^6 may be H, R^3 may be H or alkyl, R^4 may be H, alkyl, R^5 may be H, $R^{5'}$ may be $C(O)NR^{6'}R^{6''}$ wherein $R^{6'}$ and $R^{6''}$ may be H or lower alkyl.

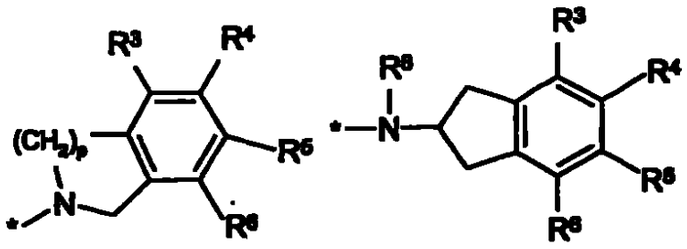
However, none of the above sulfonamide derivatives have shown a β2 agonist activity and a pharmacological profile allowing them to be used as efficient drugs in the treatment of the β2-mediated diseases and/or conditions, in particular allergic and non-allergic airways diseases or other diseases such as those previously cited.

The invention relates to the compounds of general formula (1):

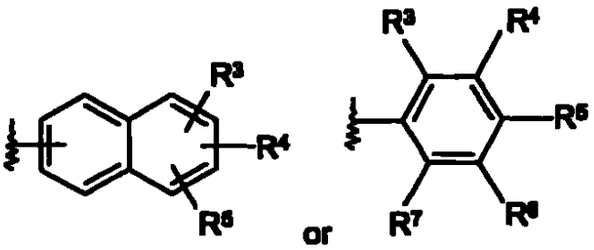


(1)

wherein the $(CH_2)_n$-$C(=O)Q^1$ group is in the meta or para position, R^1 and R^2 are independently selected from H and C_1-C_4 alkyl, n is 0, 1 or 2 and Q^1 is a group selected from:



and a group *-NR^8-Q^2-A, wherein p is 1 or 2, Q^2 is a C_1-C_4 alkylene optionally substituted with OH, R^8 is H or C_1-C_4 alkyl and A is pyridyl optionally substituted with OH, C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with OH or a group



wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, halo, CN, CF_3, OCF_3, $COOR^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups selected from OR^9, halo and C_1-C_4 alkyl;

wherein R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1-C_4 alkyl and the * represent the attachment point to the carbonyl group;

wherein the group Q^1 is substituted at least with one hydroxy group;

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

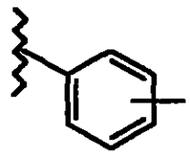
The compounds of formula (1) are agonists of the β2 receptors, that are particularly useful for the treatment of β2-mediated diseases and/or conditions, by showing excellent potency, in particular when administered via the inhalation route.

In the here above general formula (1), C_1-C_4 alkyl and C_1-C_4 alkylene denote a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3 or 4 carbon atoms. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in O-(C_1-C_4)alkyl radicals, S-(C_1-C_4)alkyl radicals etc... . Examples of suitable (C_1-C_4)alkyl radicals are methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl.... Examples of suitable (C_1-C_4)alkoxy radicals are methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, *iso*-propyloxy, *n*-butyloxy, *iso*-butyloxy, *sec*-butyloxy and *tert*-butyloxy....

The C_3-C_7 cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Prefered C_3-C_7 cycloalkyl are substituted with OH.

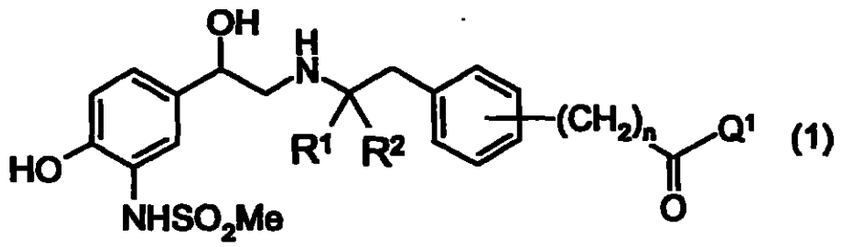
Finally, halo denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo in particular fluoro or chloro.

In the following, the free bond on the phenyl group such as in the structure below,



means that the phenyl can be substituted in the meta or para position.

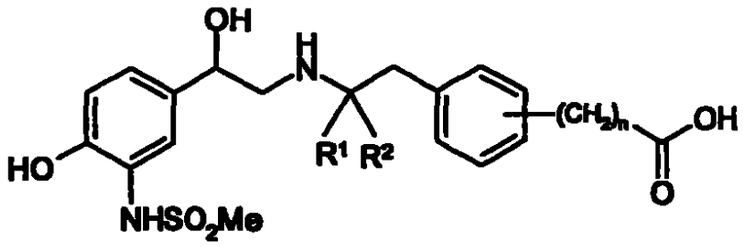
The compounds of the formula (1)



(1)

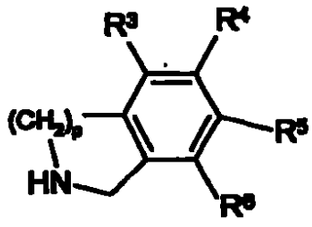
can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which R^1, R^2, Q^1, and n are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

The amide derivatives of the formula (1) may be prepared by coupling an acid of formula (2) or a salt thereof:

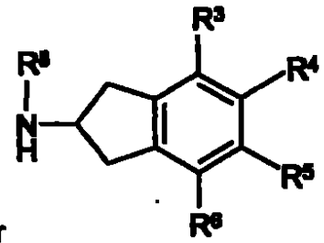


(2)

with an amine of formula NHR^5-Q^2-A (3),



(3'), or



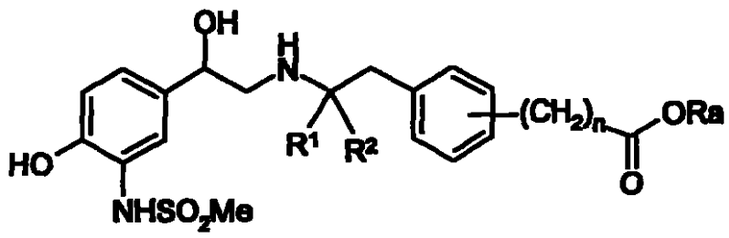
(3").

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) for a period of 1-24 hours.

Said amine (3), (3') or (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, transition metal-mediated coupling, protection, deprotection etc...) from commercially available material.

34
92

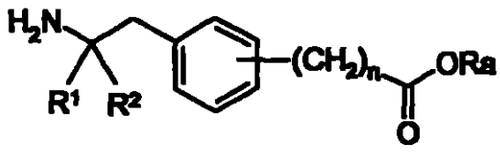
The acid of formula (2) may be prepared from the corresponding ester of formula (4) :



(4)

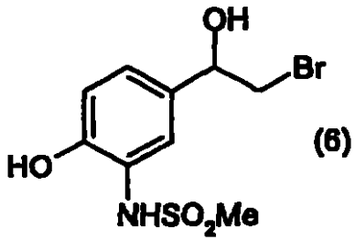
wherein Ra is a suitable acid protecting group, preferably a (C_1-C_4)alkyl group, which includes, but is not limited to, methyl and ethyl, according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an acid from an ester, without modifying the rest of the molecule. For example, the ester 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, propionitrile, 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) :



(5)

wherein Ra and n are as previously defined, with a bromide of formula (6) :

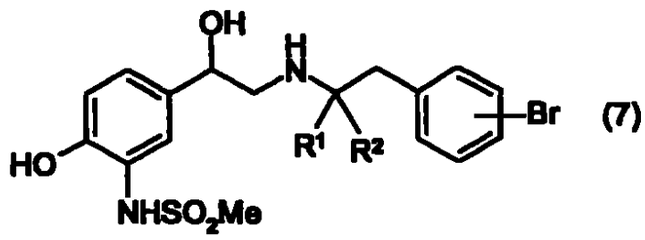


(6)

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

The bromide of formula (6) may be prepared according to the method of WO 02/06258 (pg. 36, example 14a).

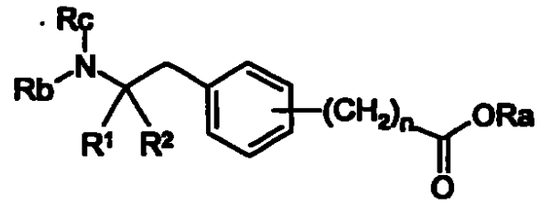
Alternatively, the ester of formula (4) where n=1 may be prepared from the bromide of formula (7) :



(7)

In a typical procedure the bromide (7) is treated with a suitable palladium catalyst (e.g. [1,1'-bis(diphenylphophino)ferrocene]dichloro palladium(II)) under an atmosphere of carbon monoxide using RaOH as solvent (e.g. MeOH, EtOH) at elevated temperature (100°C) and pressure (up to 100psi) to give the ester of formula (4).

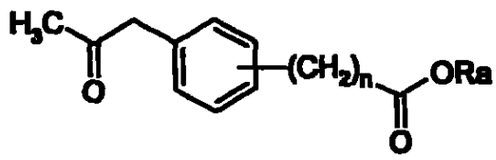
The amine of formula (5), where R_1 is Me and R_2 is H, may be prepared as either the (*R*) or (*S*) enantiomer from the corresponding protected amine of formula (8) :



(8)

wherein Ra and n are 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 α-methylbenzyl), provided that the bonds between N and Rb and N and Rc can be easily cleaved to give the free amine of formula (5) using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups, such as those found in the text book T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis , A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

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

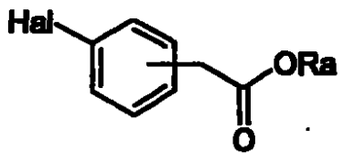


(9)

wherein Ra, Rb, Rc and n are as previously defined.

In a typical procedure, the reaction of the ketone of formula (9) with the amine of formula HNRbRc 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) as a mixture of diastereomers. The reaction is generally done in a solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane at a temperature comprised between 20°C and 80°C for 3 to 72 hours. The resulting 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 (8) as a single diastereomer.

The ketone of formula (9) where n=1 may be prepared by palladium mediated coupling of an aryl halide of formula (10):

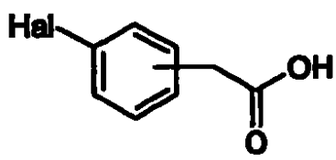


(10)

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

In a typical procedure, the aryl halide of formula (10) is reacted with a tin enolate generated in-situ by treatment of isoprenyl acetate with tri-n-butyltin methoxide of formula Bu_3SnOMe in the presence of a suitable palladium catalyst (palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}Tol)_3$) 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 (10) may be obtained by esterification of the corresponding acid of formula (11):



(10)

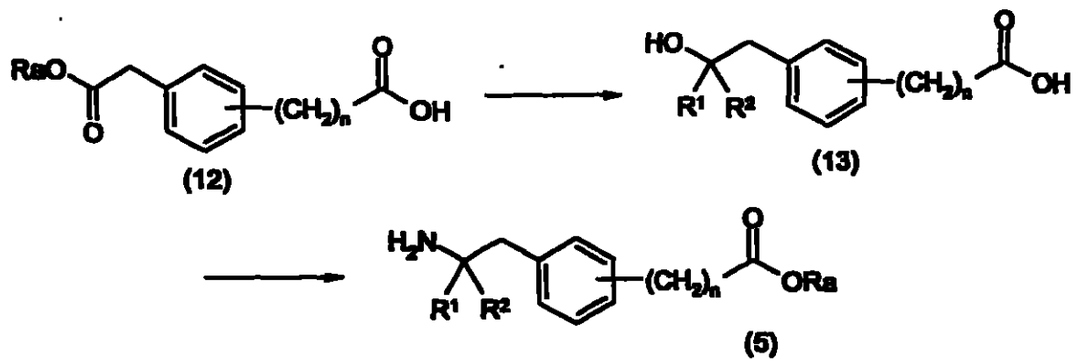
wherein Hal is as previously defined, according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an ester from an acid, without modifying the rest of the molecule.

In a typical procedure, the acid of formula (11) 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.

The acid of formula (11) is a commercial product.

The amine of formula (5), where R_1 = R_2 = alkyl, may be prepared according to the following scheme:

Scheme 1



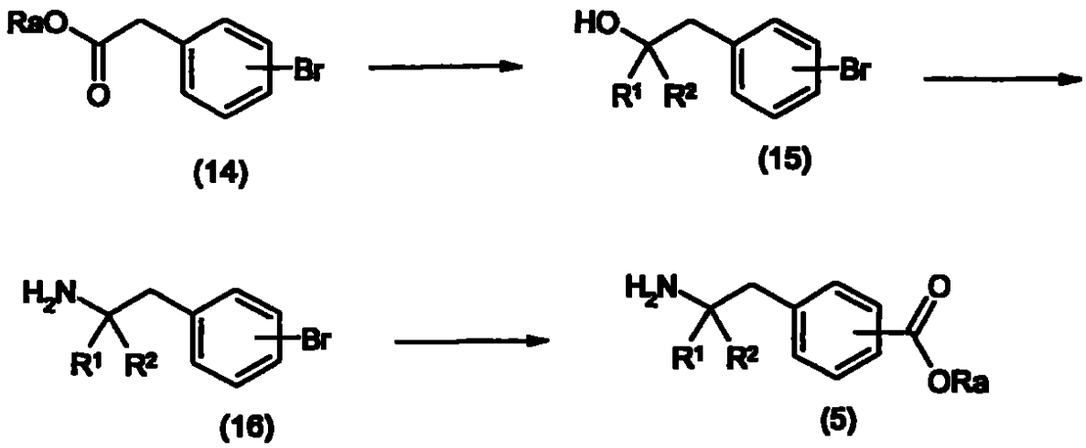
wherein R^1, R^2 and Ra are as previously defined.

In a typical procedure, the ester of formula (12) is reacted with an "activated" alkyl (organometallic alkyl such as R^2MgBr, R^2MgCl or R^2Li) to give the corresponding tertiary alcohol of formula (13) using the method described above.

Said tertiary alcohol of formula (13) is then treated with an alkyl nitrile (e.g. acetonitrile, chloroacetonitrile) in the presence of an acid (e.g. sulphuric acid, acetic acid) to give a protected intermediate which is in turn cleaved using standard methodology for cleaving nitrogen protecting group such as those mentioned in textbooks. The resulting aminoacid is then esterified using the method described herein to give the amine of formula (5).

Alternatively, the amine of formula (5), where R^1 = R^2 = C_1-C_4 alkyl and n=0, may be prepared according to the following scheme:

Scheme 2



(14) (15)

(16) (5)

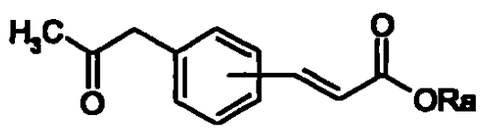
wherein R^1, R^2 and Ra are as previously defined.

In a typical procedure, the ester of formula (14) is reacted with an "activated" alkyl (organometallic alkyl such as R^2MgBr, R^2MgCl or R^2Li) to give the corresponding tertiary alcohol of formula (15) using the method described above.

Said tertiary alcohol of formula (15) is then treated with an alkyl nitril (e.g. acetonitrile, chloroacetonitrile) in the presence of an acid (e.g. sulphuric acid, acetic acid) to give a protected intermediate which is in turn cleaved using standard methodology for cleaving nitrogen protecting group such as those mentioned in textbooks to give the bromo amine (16).

The resulting bromo amine (16) is treated with a suitable palladium catalyst (e.g. [1,1'-bis(diphenylphophino)ferrocene]dichloropalladium(II)) under an atmosphere of carbon monoxide using RaOH as solvent (e.g. MeOH, EtOH) at elevated temperature (100°C) and pressure (100psi) to give the ester of formula (5).

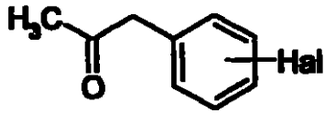
The ketone of formula (9) where n=2 may be prepared by reduction of an alkene of formula (17) :



(17)

In a typical procedure, a solution of the olefin of formula (17) in a suitable solvent (e.g. methanol, ethanol, ethyl acetate) is treated with a palladium catalyst (e.g. 10% palladium on charcoal) and stirred under an atmosphere of hydrogen, optionally at elevated pressure (e.g. 60 psi), at temperature between room temperature and 60°C for 8-24 hours.

The alkene of formula (17) may be prepared by a palladium mediated coupling of an activated olefin with an aryl halide of formula (18):



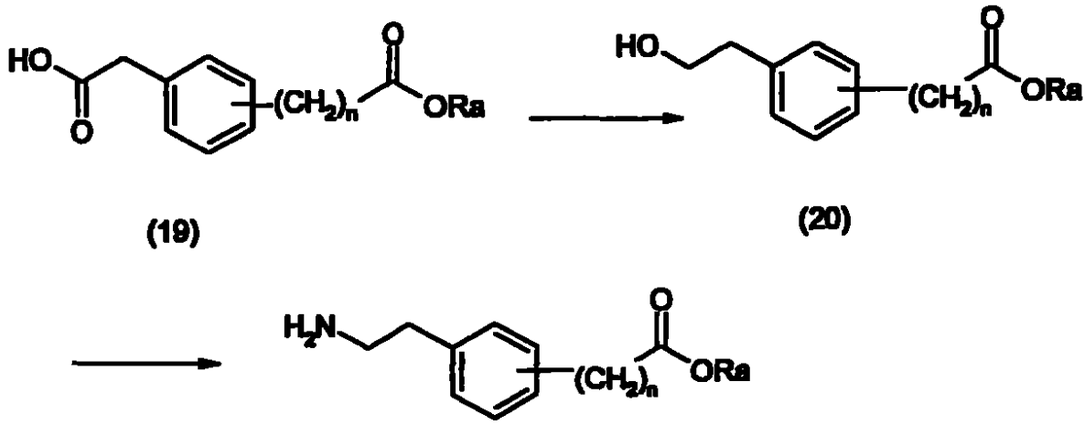
(18)

In a typical procedure, the aryl halide (18) is coupled with a vinyl ester (e.g. methyl acrylate) in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) of formula $Pd(PPh_3)_4$, palladium acetate/tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ or (diphenylphosphino)ferrocenyl palladium chloride of formula $dppfPdCl_2$) in a suitable solvent (e.g. acetonitrile, *N*, *N*-dimethylformamide, toluene), optionally in the presence of a base such as triethylamine at a temperature between 40°C and 110°C for 8 to 24 hours.

The ketone of formula (18) is a commercial product.

The amine of formula (5), where R^1 and R^2 are both H, may be prepared according to the following scheme:

Scheme 3



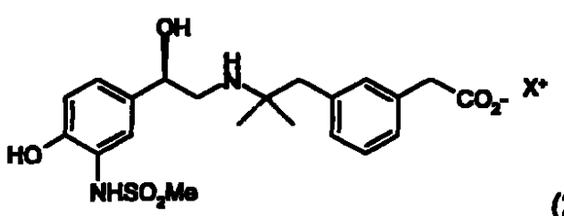
(19) (20)

wherein R^1, R^2 and Ra are as previously defined.

In a typical procedure, the acid of formula (19) is preferentially reduced to the corresponding alcohol (20) in the presence of the ester. This may be performed by formation of the acyl imidazole or mixed anhydride and subsequent reduction with sodium borohydride or another suitable reducing agent.

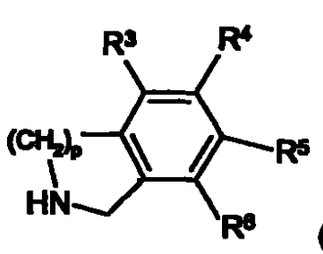
Said primary alcohol of formula (20) is then converted into a leaving group such as mesylate, tosylate, bromide or iodide and displaced with appropriate amine nucleophile. The preferred nucleophile is azide ion which can then be reduced to the primary amine *via* hydrogenation or triphenylphosphine. Alternative nucleophiles could include ammonia or alkylamines such as benzylamine or allylamine and subsequent cleavage of the alkyl group to furnish the amine.

In a typical procedure, the compounds of formula (I) wherein R^1 and R^2 are both methyl and n is 1, may be prepared by reacting a compound of formula (21)

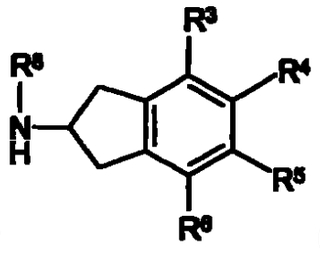


(21)

where X is H, K, Na, Li and potentially an organic amine base or other metal salt,, with a suitable amine of formula NHR^8-Q^2-A (3)

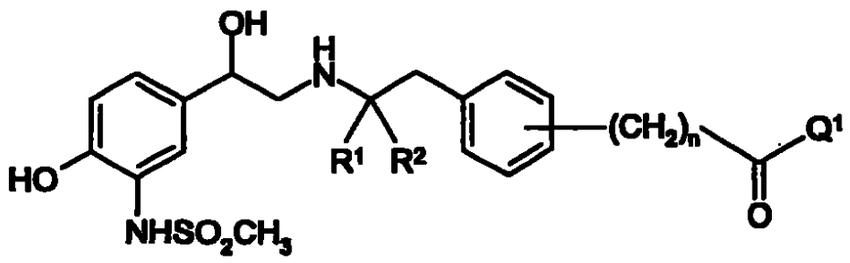


(3'), or



(3")

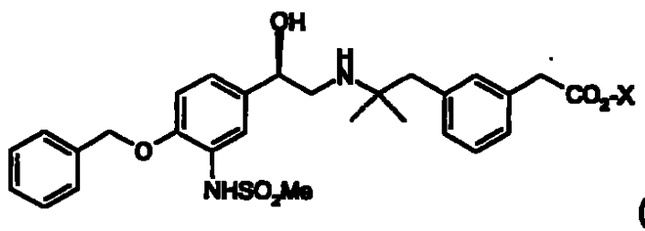
in the presence of a conventional coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or dicyclohexylcarbodiimide in a suitable solvent such as pyridine dimethylformamide and dimethylacetamide optionally in the presence of an organic base (such as Hunig's base) and an additive (such as 1-hydroxybenzotriazole) in order to obtain a compound of formula (1):



(1)

wherein R^1 and R^2 are methyl and n is 1.

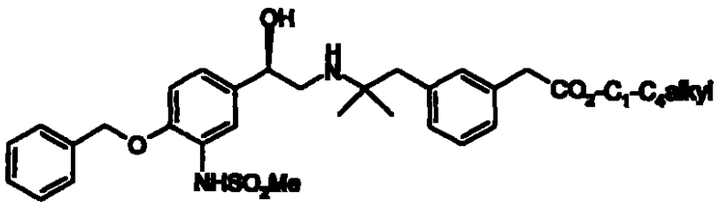
Said compound of formula (21) may be obtained by hydrogenation of a compound of formula (22)



(22)

wherein X is H, Na, Li or K and an potentially an organic amine or other metal salts, in the presence of a suitable solvent such as methanol, IPA, THF and water and in the presence of a suitable catalyst such as palladium hydroxide on carbon or palladium on carbon.

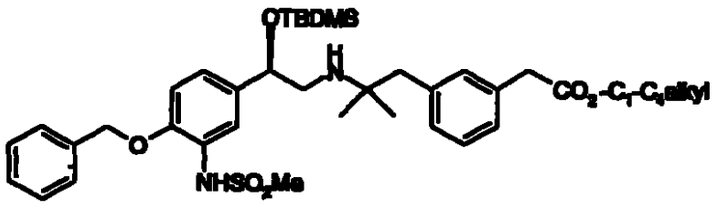
Said compound of formula (22) may be obtained by reacting a compound of formula (23)



(23)

with M-OH wherein M is selected from Na, K or Li, optionally in the presence of a suitable solvent such as propionitrile, tetrahydrofunan or dioxane, preferably propionitrile.

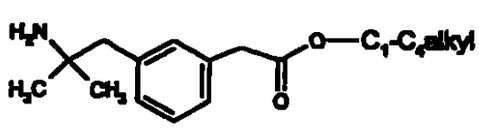
Said compound of formula (23) may be obtained by deprotecting a compound of formula (24)



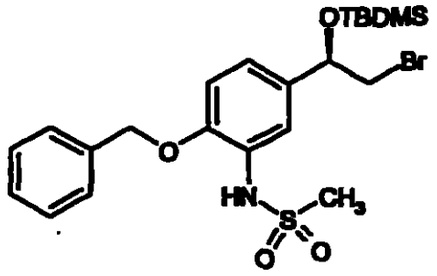
,(24)

using a deprotecting agent such as tetrabutylammonium fluoride, HF, or triethylamine trihydrofluoride in the presence of a suitable solvent such as propionitrile.

Said compound of formula (24) may be obtained by reacting a compound of formula



with a compound of formula



in the presence of a suitable solvent such as propionitrile, THF, toluene, ethyl acetate, acetonitrile, propionitrile, dioxane, DMF, DMSO, and optionally in the presence of a base such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, Hunig's base or triethylamine, at a temperature between 50°C and 150°C for 12 to 36 hours.

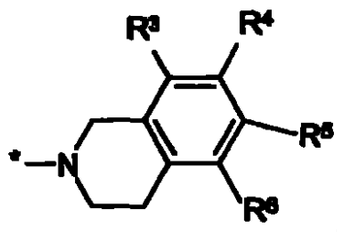
For some of the steps of the here above described process of preparation of the compounds of formula (1), it may be necessary to protect potential reactive functions that are not wished to react, and to cleave said protecting groups in consequence. In such a case, any compatible protecting radical can 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.

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.

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

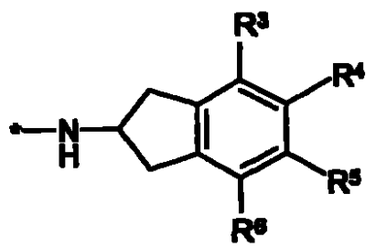
Preferably Q^2 is $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH(CH_2OH))-$.

Preferably, Q^1 is



, wherein one of R_3, R_4, R_5 and R_6 is OH and the others are H.

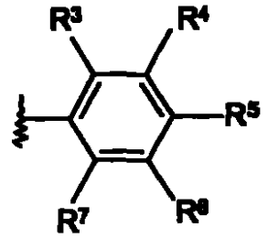
Preferably Q^1 is



, wherein one of R_3, R_4, R_5 and R_6 is OH and the others are H.

Preferably Q^1 is a group *-NR^8-Q^2-A, wherein R^8 is H, CH_3 or CH_2CH_3, Q^2 is a C_1-C_4 alkylene and A is naphtyl substituted by one hydroxy.

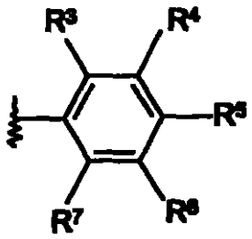
Preferably, Q^1 is a group *-NR^8-Q^2-A, wherein R^8 is H, CH_3 or CH_2CH_3, Q^2 is a C_1-C_4 alkylene and A is a group



wherein one of R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 is OH and the others are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, halo, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$, provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H;

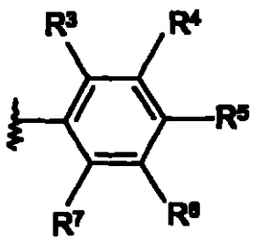
wherein R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1-C_4 alkyl.

More preferably, Q^1 is a group *-NH-Q^2-A, wherein Q^2 is a $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ preferably $-CH_2-$, and A is a group



wherein one of R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 is OH and the others are the same or different and are selected from H, OH, CH_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, halo, CF_3, OCF_3, provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H.

Preferably, Q^1 is a group *-NR^8-Q^2-A, wherein R^8 is H, CH_3 or CH_2CH_3, Q^2 is a C_1-C_4 alkylene and A is a group



wherein one of R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 is phenyl substituted by OH and the others are H.

In the above groups of compounds, the following substituents are particularly preferred:

R^1 is H or C_1-C_4 alkyl and R^2 is C_1-C_4 alkyl. More preferably, R^1 is H or CH_3 and R^2 is CH_3.

n is 0 or 1. More preferably n is 1.

R^1 is H and R^2 is CH_3 and n is 1.

R^1 is CH_3, R^2 is CH_3 and n is 1.

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

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)acetamide;

N-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(4-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(6-hydroxy-2-naphthyl)methyl]acetamide;

N-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]acetamide;

N-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(6-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-*N*-methylacetamide;

N-[(2'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(6-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

N-(3,5-Dichloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2,3-Dichloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide ;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(4-hydroxy-1-naphthyl)methyl]acetamide ;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hhydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-methylacetamide;

N-(3-Fluoro-5-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-methylacetamide;

N-[(2'-Hydroxybiphenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-[(3'-Hydroxybiphenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-(4-Hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-(2-Hydroxy-5-{(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide;
N-(2-Hydroxy-5-{(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(5-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide;
2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]acetamide;
2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]acetamide;
N-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-[(2'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
N-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide; and,

3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamide.

According to one aspect of the present invention, the compounds of formula (I) wherein the $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 group is in the meta position are generally preferred.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (1) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate and xinafoate 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.
Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (1) may be prepared by one or more of three methods:

(i) by reacting the compound of formula (1) with the desired acid or base;

(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (1) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or

(iii) by converting one salt of the compound of formula (1) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and a stoichiometric amount of one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially

ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblian (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (1) include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (1) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (1).

As indicated, so-called 'pro-drugs' of the compounds of formula (1) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (1) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (1) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (1) 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).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

(i) where the compound of formula (1) contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of formula (1) is replaced by $(C_1$-$C_8)$alkyl;

(ii) where the compound of formula (1) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (1) is replaced by $(C_1$-$C_8)$alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of formula (1) contains a primary or secondary amino functionality ($-NH_2$ or -NHR where R ≠H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (1) is/are replaced by $(C_1$-$C_{10})$alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

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

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (1), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula (1) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$):

(ii) where the compound of formula (1) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR → -OH);

(iii) where the compound of formula (1) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ or $-NHR^2$);

(iv) where the compound of formula (1) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(v) where the compound of formula (1) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph → -PhOH); and

(vi) where the compound of formula (1) contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof ($-CONH_2 \rightarrow COOH$).

Compounds of formula (1) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (1) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (1) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (1), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *l*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

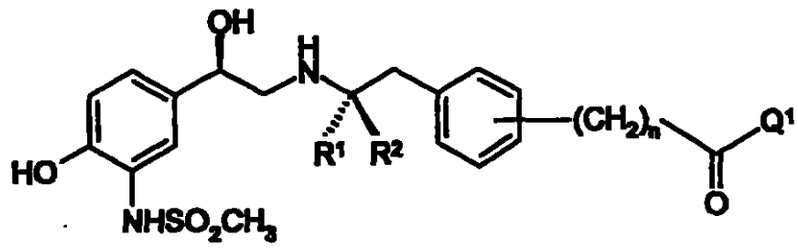
Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (1) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

According to one aspect of the present invention, the (R,R)-stereoisomer of the formula below, wherein R^1 is hydrogen and R^2 is C_1-C_4 alkyl, preferably methyl, and n and Q^1 are as defined above, is generally preferred:



The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (1) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled compounds of formula (1), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for exampl , increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (1) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

The compounds 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 β2 receptor is involved or in which agonism of this receptor may induce benefit, in particular the allergic and non-allergic airways diseases but also 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, proliferative skin diseases, glaucoma and in conditions where there is an advantage in lowering gastric acidity, particularly in gastric and peptic ulceration.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will 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(s) of the invention. The choice of excipient will to a large

extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention 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, 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 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.

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) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

59

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and poly(*dl*-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, 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, polyethylene glycol 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 electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (*e.g.* Powderject™, Bioject™, *etc.*) injection.

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

The compounds of the invention 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, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) 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 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

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

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.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges 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. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1μg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1μl to 100μl. A typical formulation may comprise a compound of formula (1), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative

61

solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

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

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.

The compounds of formula (1) are particularly suitable for an administration by inhalation

The compounds of the invention 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-, targeted and programmed release.

62
6D

The compounds of the invention 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 aural administration include ointments, biodegradable (*e.g.* absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (*e.g. silicone*) implants, wafers, lenses and 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, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

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

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

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 gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

63

Inasmuch as it may desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (1) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

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, an intravenous daily dose may only require from 0.001mg to 40mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg 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.

64
62

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

According to another embodiment of the present invention, the compounds 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 a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived forms or compositions thereof, or one or more β2 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 compounds 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 compound(s) of formula (1) 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,

- substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) 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 the same time to said patient,

63

- sequential administration of such combination compound(s) of formula (1) 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 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 compound(s) of formula (1) 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 in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlapingly administered at the same and/or different times by said patient,

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

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compound(s) of 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 LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,

(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,

(g) Theophylline,

(h) Sodium cromoglycate,

66

(i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),

(j) Oral and inhaled glucocorticosteroids, such as DAGR (dissociated agonists of the corticoid receptor)

(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-B_1- and B_2-receptor antagonists,

(o) Immunosuppressive agents,

(p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),

(q) Tachykinin NK_1, NK_2 and NK_3 receptor antagonists,

(r) Elastase inhibitors,

(s) Adenosine A2a receptor agonists,

(t) Inhibitors of urokinase,

(u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,

(v) Modulators of the NFκβ pathway, e.g. IKK inhibitors,

(w) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, syk kinase or JAK kinase inhibitor

(x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive, and

(y) Antibiotics.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (1) with :

- H3 antagonists,
- Muscarinic M3 receptor antagonists,
- PDE4 inhibitors,
- glucocorticosteroids,
- Adenosine A2a receptor agonists,
- Modulators of cytokine signalling pathyways such as p38 MAP kinase or syk kinase, or,
- Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,

are further preferred.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (1) with :

- glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, 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,

are further 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 compounds of formula (1) may be put.

The compounds of formula (1) have the ability to interact with the β2 receptor and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which the β2 receptor plays in the physiology of all mammals.

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds 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 β2 receptor is involved. More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for 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 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 bronchiolytis,

- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,

- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogeneels, 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,

- 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,

- acute lung injury,

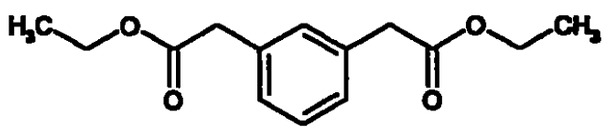
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogeneesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

A still further aspect of the present invention also relates to the use of the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the manufacture of a drug having a β2 agonist activity. In particular, the present inventions concerns the use of the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of β2-mediated diseases and/or conditions, in particular the diseases and/or conditions listed above.

As a consequence, the present invention provides a particularly interesting method to treat a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method for the treatment of a β2-mediated diseases and/or conditions in a mammal, including a human being, in particular the diseases and/or conditions listed above, comprising admidministering said mammal with an effective amount of a compound of formula (1), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms.

The following examples illustrate the preparation of the compounds of the formula (1):

Preparation 1 : Diethyl 2,2'-(1,3-phenylene)diacetate

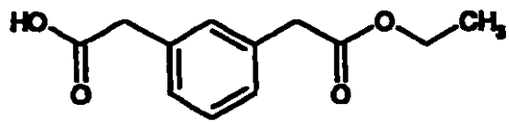


Acetyl chloride (12.5ml, 175mmol) was added to a suspension of 2,2'-(1,3-phenylene)diacetic acid (50.0g, 260mmol) in ethanol (500ml) and the resulting solution heated to reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed in vacuo. The residue was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (300ml) and ethyl acetate (500ml). The organic phase was washed with water (200ml), sat. aq. sodium chloride (300ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow oil (63.5g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.31 (t, 6H), 3.65 (s, 4H), 4.20 (q, 4H), 7.24-7.36 (m, 4H) ppm.

MS (electrospray) : m/z 251 $[M+H]^+$

Preparation 2 : [3-(2-Oxo-propyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester

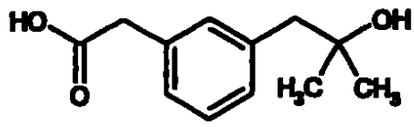


A solution of the diester from preparation 1 (44.3g, 177mmol) and 2,2'-(1,3-phenylene)diacetic acid (59.2, 308mmol) in ethanol (24ml) and dioxan (290ml) was treated dropwise with 12M hydrochloric acid (4.9ml, 58.8mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 hours before being allowed to cool and concentrated to low volume. The reaction mixture was diluted with toluene (125ml) and the resulting slurry filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in water and basified with sodium bicarbonate until pH neutral. The mixture was diluted with ethyl acetate (200ml) and the organic layer was separated and washed with sodium bicarbonate solution (5x30ml) and saturated aqueous sodium chloride (50ml). The combined aqueous extracts were acidified to pH 3 with 6M hydrochloric acid and extracted with ether (3x30ml). The organics were combined, dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with pentane giving the title compound as a colourless solid 10.8g.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.18-7.32 (m, 4H) ppm.

MS (electrospray) : m/z 245 $[MNa]^+$

Preparation 3 : [3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid

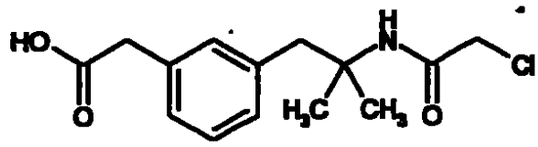


Methyl magnesium chloride (51ml of a 3M solution in tetrahydrofuran, 153mmol) was added dropwise to a stirred solution of the preparation 2 (11.6g, 51mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 1) in tetrahydrofuran (300ml) at 0°C under nitrogen. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight with the formation of a thick white precipitate and then water (50ml) and 2N hydrochloric acid (80ml) were cautiously added. The aqueous was extracted with ethyl acetate (2x300ml) and the combined organics washed with brine (50ml), dried (sodium sulfate), and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a golden oil (11.2g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m).

MS (ESI) : m/z 209 $[M+H]^+$

reparation 4 : {3-[2-(2-Chloro-acetylamino)-2-methyl-propyl]-phenyl]-acetic acid



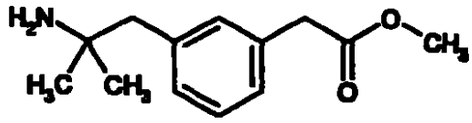
2-Chloroacetonitrile (8.8ml, 140mmol) was added to a solution of the alcohol from preparation 3 (16.0g, 70mmol), in acetic acid (33ml). The resulting solution was cooled to 0°C, treated with concentrated sulphuric acid (33ml), and the reaction mixture allowed to warm gradually to room temperature. After 4 hours the reaction mixture was poured onto ice and basified with solid sodium carbonate. The solution was extracted with ethyl acetate (2x500ml) and the

combined organic extracts dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo* to give the title product as a colourless solid (19.0g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.36 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.06-7.31 (m, 4H) ppm.

MS (electrospray) : m/z 282 $[M-H]^-$

Preparation 5 : [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

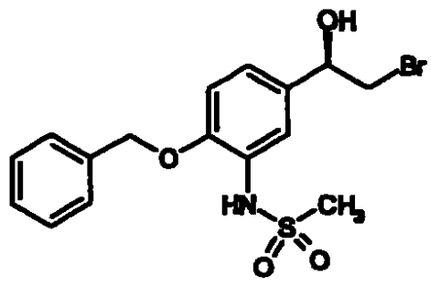


A solution of the amide from preparation 4 (5.1g, 18mmol), thiourea (1.6g, 21mmol) and acetic acid (18ml) in ethanol (80ml) was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*, the residue dissolved in methanol (150ml), saturated with hydrogen chloride gas and the resulting solution heated to reflux for 16 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (200ml) and 5% aqueous sodium carbonate solution (200ml). The organic phase was washed with brine(100ml), dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by strong cation exchange resin, eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol, to elute the product. The eluent was concentrated *in vacuo* giving the title compound as a yellow oil, 2.68g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.14 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H) ppm.

MS (electrospray) : m/z 222 $[M+H]^+$

Preparation 6 : *N*-{2-(benzyloxy)-5-[(1*R*)-2-bromo-1-hydroxyethyl] phenyl} methanesulfonamide

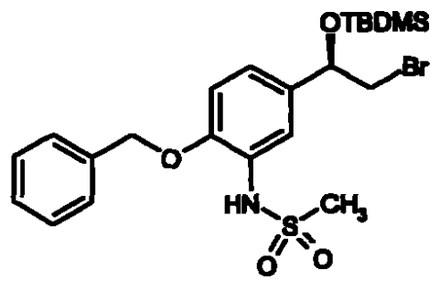


A solution of (1*R*)-1-[3-amino-4-(benzyloxy)phenyl]-2-bromoethanol (Org. Process Research and Development, 1998, 2, 96) (30.8g, 95.6mmol) in dichloromethane (300ml) was treated with pyridine (9.3ml, 115mmol). The resulting solution was cooled to 5°C and a solution of methanesulfonyl chloride (7.8ml, 100.7mmol) in dichloromethane (10ml) added dropwise. The mixture was stirred at 5°C for a further 30 minutes and then allowed to warm gradually to room temperature over a period of 16 hours. The reaction mixture was washed with 2N hydrochloric acid (110ml) and the organic phase separated, dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to give an orange oil. The residue was crystallized from hot toluene (100ml) to give the title compound as a pale pink solid (33.7g).

^{1}HNMR (DMSOd_6, 400MHz) δ: 2.93 (s, 3H), 3.52-3.66 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.95 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) : m/z 398 / 400 [M-H]-

Preparation 7 : *N*-[2-(benzyloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)phenyl]methanesulfonamide



A solution of the bromide of preparation 6 (21.5g, 53.7mmol) in N,N-dimethylformamide (125ml) was treated with imidazole (4.16g, 75.2mmol) and

74

tert-butyl(dimethyl)silylchloride (9.73g, 64.5mmol) and the resulting solution left to stir at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (200ml) and washed with water (2 x 100ml). The aqueous phases were combined and extracted with ethyl acetate (100ml). The combined organic extracts were washed with 2N hydrochloric acid (100ml), dried (magnesium sulphate) and reduced *in vacuo*. The residue was suspended in pentane :ethyl acetate (200ml, 1:1 by volume) and the solvent evaporated. The residue was triturated with further pentane:ethyl acetate (200ml, 1:1 by volume) and the resulting solid filtered off and dried *in vacuo* to give the title compound as a colourless solid (23.7g).

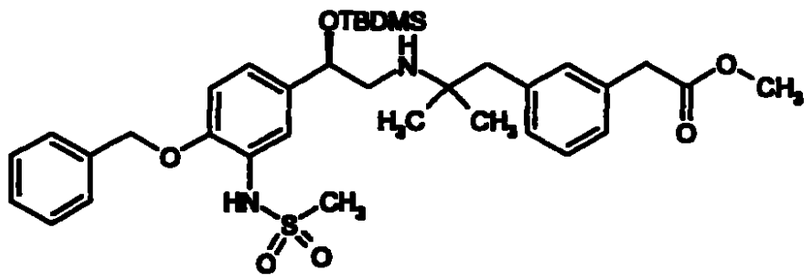
^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: -0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 2.91 (s, 3H0, 4.80-4.83 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 5H), 7.52-7.54 (m, 1H) ppm.

Alternative process for the preparation of preparation 7:

A solution of the bromide of preparation 6 (10g, 24.98mmol) was dissolved in DCM (20ml, 2ml/g) and then Imidazole (4.58g, 37.47mmol, 1.5eq) was added followed by TBDMSICl (5.27g, 34.97mmol, 1.4eq). The reaction mixture was heated to reflux for 1 hour and then allowed to cool to 30°C. The mixture was diluted with isopropyl acetate (80ml, 8ml/g) and then quenched with 2M HCl (50, 5ml/g) and stirred vigorously for 10 minutes. The phases were separated and the organic phase was washed with water (50ml, 5ml/g). The organic phase was then reduced in volume under reduced pressure at 45°C to 25-30ml. The solution was then cooled to room temperature and a suspension quickly formed and was stirred at room temperature for 30 minutes. Heptane (20ml, 2ml/g) was then added over 10 minutes and the suspension was cooled to 5-10°C and stirred for 1 hour. The suspension was then filtered and washed on the filter paper with heptane (2 X 10ml). The resulting filter cake was dried in a vacuum oven at 50°C for 12 hours to give the title compound as a white solid (11.05g, 86% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: -0.07 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 2.91 (s, 3H0, 4.80-4.83 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 5H), 7.52-7.54 (m, 1H) ppm.

Preparation 8 : Methyl (3-{2-[((2R)-2-{4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl) amino]phenyl}-2-hydroxyethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetate

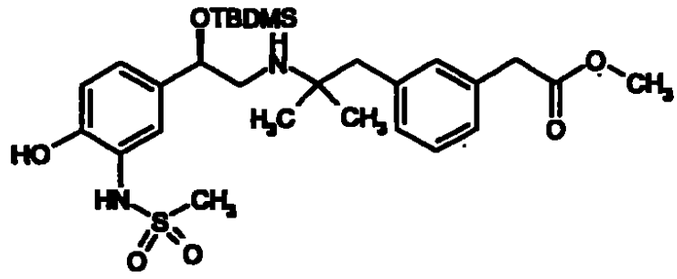


The bromide of preparation 7 (36.0g, 70.8mmol) and the amine of preparation 5 (36.0g, 153mmol) were heated at 85°C for 72 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate (50:50 by volume) to yield the title product as a pale yellow oil (37.2g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: -0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.57-2.97 (m, 7H), 3.59 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.68-4.72 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.79 (bs,1H), 6.95 (d, 1H), 7.04-7.21 (m, 7H), 7.37-7.44 (m, 5H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (APCI) : m/z 655 [M+H]+

Preparation 9 : methyl (3-{2-[((2*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetate

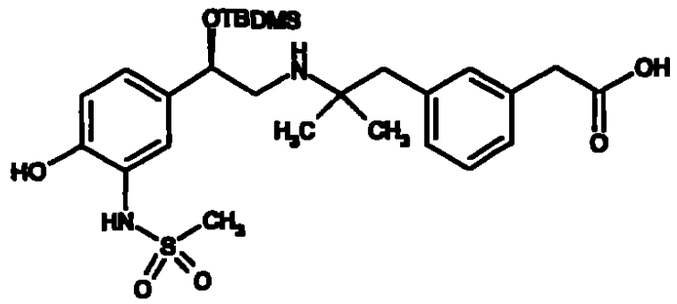


A solution of the benzyl protected alcohol of preparation 8 (36.8g, 56mmol) in ethanol (550ml) was treated with ammonium formate (16.0g, 254mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (1.5g). The resulting suspension heated to 85°C for 2 hours. After 2 hours further 20% palladium hydroxide on carbon (1.0g) was added and heating continued for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (500ml) and 2N aqueous ammonia (100ml). The organic phase was separated, dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (95:5:0.5 by volume) to yield the title product as a pale yellow oil (20.6g).

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$)δ: -0.17 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.66-2.91 (m, 7H), 3.62 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) : *m/z* 565 $[M+H]^+$

Preparation 10 : (3-{2-[(2*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(4-hydroxy-3-methanesulfonylamino-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetic acid

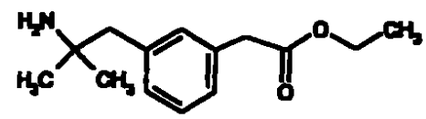


The ester of preparation 9 (20.6, 36mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (150ml) and the solution treated dropwise with 1M aqueous lithium hydroxide (72ml, 72mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was neutralised by addition of 1M hydrochloric acid (72ml, 72mmol) and concentrated to low volume. The aqueous phase was decanted and the residue washed with water (2x50ml). The residue was redicolved in tetrahydrofuran (50ml) and toluene (50ml) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as a pale brown foam (20.17g).

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): -0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 2.93 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.60 (m, 1H) ppm.

MS (electrospray) : m/z 236 $[M+H]^+$

Preparation 5a : [3-(2-amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester

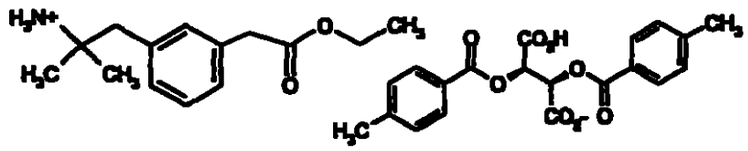


A mixture of the amide from preparation 4 (151.4g, 534mmol), thiourea (48.7g, 640mmol) and acetic acid (303ml) in ethanol (1.5L) was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the suspension concentrated *in vacuo*. The residues were azeotroped with toluene (2 x 900mL) then treated with ethanol (1.5L) and stirred for 1 hour. The solid precipitate was removed by filtration, and the filtrate cooled in an ice bath, treated with 98% sulphuric acid (227mL) and stirred for 1 hour at ambient temperature. The solution was concentrated *in*

vacuo to remove most of the ethanol and adjusted to pH9 using aqueous sodium bicarbonate. The solid precipitate was removed by filtration and washed with water (300mL) then ethyl acetate (1.0L). The layers of the combined biphasic filtrate and washes were separated and the aqueous layer re-extracted with ethyl acetate (1.0L + 500mL). The combined ethyl acetate extracts were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a brown oil (89.5g).

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400MHz) δ : 0.99 (s, 6H), 1.16 (t, 3H), 2.59 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.21 (m, 1H)

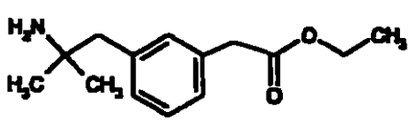
Preparation 5b : [3-(2-amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester, di-p-toluoyl-L-tartrate



A solution of the amine from preparation 5a (124.9g, 531mmol) in acetonitrile (1.0L) was treated with a solution of di-p-toluoyl-L-tartaric acid (194.8g, 504mmol) in acetonitrile (750mL). The resulting slurry was stirred for 3 hours and the solid precipitate isolated by filtration and washed with acetonitrile (2 x 250mL) to give the title compound as an off-white solid (210g).

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400MHz) δ : 1.13 (s, 6H), 1.17 (t, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.78 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.80 (d, 4H)

Preparation 5c: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester



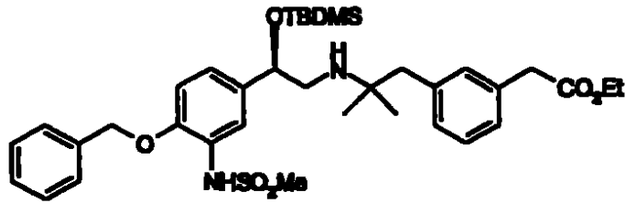
A solution of potassium carbonate (37.90g, 274.22mmol) in water (213ml) was added to a suspension of preparation 5b (42.62g, 68.56mmol) in propionitrile

(213ml) and stirred until all solid had dissolved. The phases were then separated and the propionitrile phase washed with water (107ml). The solution was reduced in volume under reduced pressure to approximately 30ml to give the title compound as a propionitrile solution. A sample was removed and concentrated to dryness to obtain a weight weight assay and yield was shown to be 81%.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400MHz) δ : 0.99 (s, 6H), 1.16 (t, 3H), 2.59 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.21 (m, 1H)

Preparation 8a :

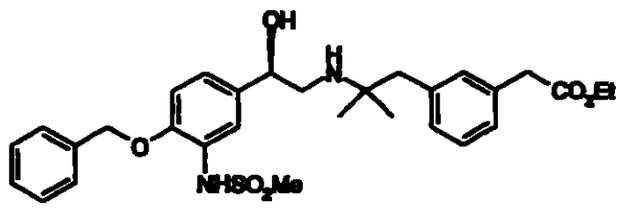
Ethyl (3-{2-[((2*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{4-benzyloxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetate



N-[2-(benzyloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-{[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy}ethyl)phenyl] methanesulfonamide (14.34g, 27.88mmol) was added to the solution of preparation 5c (13.12g, 55.75mmol) in propionitrile (15ml). The mixture was then heated at reflux for 3 days. The solution was diluted with propionitrile (55ml) and cooled to 20-25°C. The solution was washed with 1M $HCl_{(aq)}$ (70ml) then water (35ml) and the solution carried directly into the next step assuming 100% yield.

Preparation 9a :

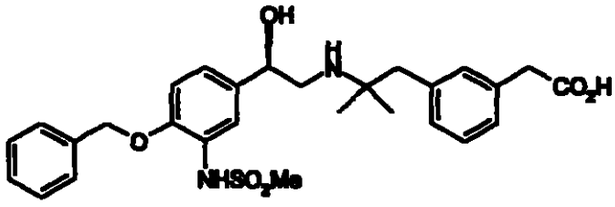
Ethyl (*R*)-2-{3-[2-[2-hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-methanesulfonamidophenyl) ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetate



Triethylamine trihydrofluoride (9.1ml, 8.99g, 55.76mmol) was added to the solution of preparation 8a (18.64g, 27.88mmol) in propionitrile (72ml). The solution was stirred at 20-25°C for 3 hours. The solution was then quenched with 5M $NH_{3(aq)}$ (72ml) stirred for 10 minutes and the phases separated. The propionitrile solution was then washed with water (72ml) and the solution carried directly into the next step assuming 100% yield.

Preparation 10a:

(*R*)-2-{3-[2-[2-hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-methanesulfonamidophenyl) ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetic acid



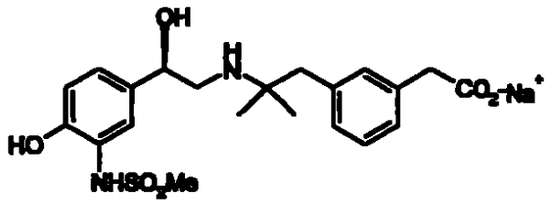
A solution of sodium hydroxide (6.69g, 167.28mmol) in water (72ml) was added to the solution of preparation 9a (15.47g, 27.88mmol) in propionitrile (72ml). The two phase mixture was then stirred vigorously for 3 hours. The phases were allowed to separate and the aqueous phase washed with fresh propionitrile (72ml), then diluted with 1,4-dioxane (72ml). The pH of the solution was then adjusted to pH 6-7 by the addition of 37% w/w $HCl_{(aq)}$ and the resulting suspension was stirred for one hour. The suspension was then

filtered and washed on the filter paper with water then dried giving the title compound as an off white solid (13.55g, 92% over 3 steps).

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.49 (s, 1H) ppm.

Preparation 10b :

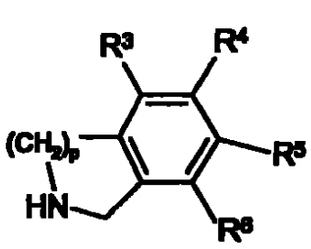
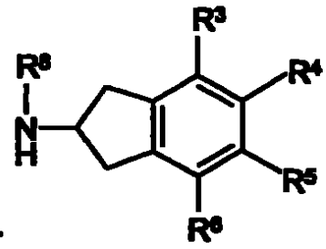
(*R*)-2-(3-[2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methanesulfonamidophenyl) ethylamino]-2-methylpropyl]phenyl)acetic acid sodium salt



A solution of sodium hydroxide (1.40g, 35.05mmol) in water (100ml) was added to a suspension of preparation 10a (18.46g, 35.05mmol) in methanol (600ml). The mixture was hydrogenated over 20wt% Palladium hydroxide on carbon at 150psi and 60°C for 5 hours. The mixture was filtered to remove catalyst residues and then reduced in volume at reduced pressure to 100ml. The mixture was distilled and replaced at reduced pressure to acetonitrile at constant volume. The resulting suspension was filtered and washed on the paper with acetonitrile then dried to provide the title compound as an off white solid (15.34g, 95%).

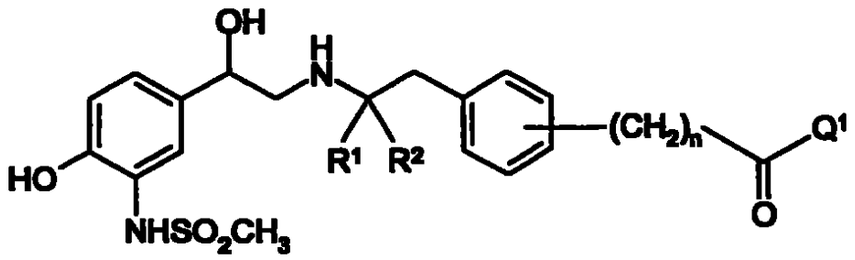
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.60-4.63 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.34 (s, 1H) ppm.

Said compounds of formula 10b can then be reacted with a suitable amine of formula NHR^8-Q^2-A (3)


(3'), or

(3")

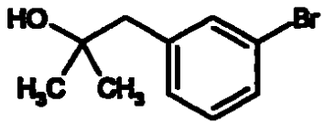
in the presence of a conventional coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or dicyclohexylcarbodiimide in a suitable solvent such as pyridine, dimethylformamide or dimethylacetamide.

In order to obtain a compound of formula (1):


(1)

wherein R^1 and R^2 are methyl and n is 1.

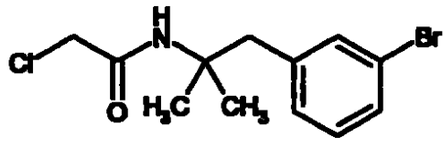
Preparation 11 : 1-(3-Bromophenyl)-2-methylpropan-2-ol



Methylmagnesium bromide (3M solution in diethylether, 51.6ml, 155mmol) was slowly added to a solution of 1-(3-bromo-phenyl)propan-2-one (15.0g, 70mmol) in dry diethylether (200ml) at 0°C. The resulting mixture was left for 3 hours, then cooled to 0°C and slowly quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic phase was washed with brine, dried (sodium sulfate). The yellow oil was then purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:pentane:methanol (90:5:5 by volume to afford a pale yellow oil (13.26 g).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.22 (s, 6H), 1.42 (bs, 1H), 2.74 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (m,. 2H) ppm.

Preparation 12: *N*-[2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chloroacetamide

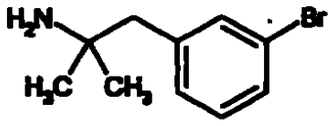


Chloroacetonitrile (6.63ml, 105mmol) was added to a stirred solution of the alcohol of preparation 11 (12.0g, 52.0mmol) in acetic acid (25ml) at room temperature. The resulting solution was cooled to 0°C and concentrated sulfuric acid (25ml) was added keeping the temperature <10°C. The resulting solution was left to stir for 1 hour and then poured onto ice and basified by the addition of solid potassium carbonate. The product was extracted with ethyl acetate (2x500ml), the organics combined and washed with water (50ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid (16.08 g).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.37 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.17 (bs, 1H), 7.03-7.08 (d, 1H), 7.11-7.13 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32-7.39 (d, 1H) ppm.

LRMS (electrospray) m/z 306 $[M+H]^+$

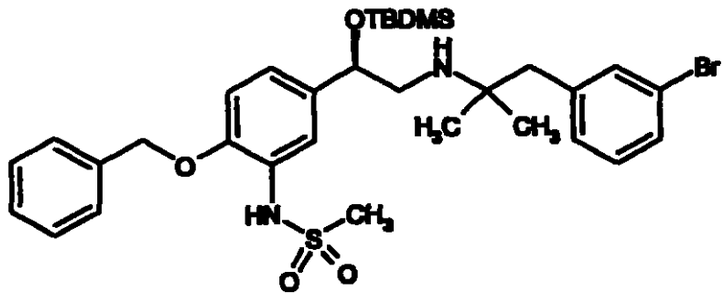
Preparation 13 : [2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]amine



A solution of the amide from preparation 12 (32.0g, 105mmol), thiourea (9.60g, 126mmol) and acetic acid (50ml) in ethanol (250ml) was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered, the filtrate was concentrated *in vacuo* and basified using aqueous sodium hydroxide solution (1M, 450ml). The product was extracted with dichloromethane (2x500ml) and the combined organics washed with brine (50ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to afford the title compound as a black oil (23g).

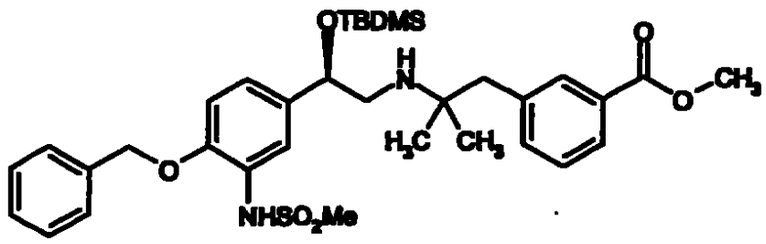
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.12 (s, 6H), 1.84 (bs, 1H), 2.62 (s, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H)) ppm.
LRMS (electrospray) m/z 228 $[M+H]^+$

Preparation 14 : *N*-[2-(Benzyloxy)-5-((1*R*)-2-{[2-(3-bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}-1-hydroxyethyl)phenyl]methanesulfonamide



The amine of preparation 13 (5.04g, 22.3mmol) was dissolved in dichloromethane (20ml) and treated with N-[2-(Benzyloxy)-5-((1*S*)-2-bromo-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-phenyl]methanesulphonamide (WO 02/06258, pg. 36, example 14a) (11.90g, 45.0mmol). The resulting solution heated at 90°C until the solvent evaporated and then stirred at 90°C for a further 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate (90:10) to yield the title product as a brown oil (8.36g).
^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: -0.14 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.67-2.90 (m, 4H), 4.73-4.77 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.12-7.23 (m, 4H), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.53-7.55 (m, 2H) ppm.
MS (electrospray) : m/z 661/663 $[M+H]^+$, 683/685 $[M+H]^+$

Preparation 15 : Methyl 3-{2-[((2*R*)-2-(4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl) amino]phenyl}-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzoate

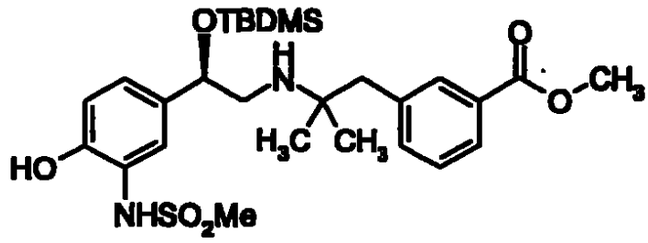


A solution of the bromide of preparation 14 (8.36g, 12.6mmol), (1,1'-bis(diphenylphophino)ferrocene)dichloropalladium(II) (1.03g, 1.26mmol) and triethylamine (3.5ml, 25.1mmol) in methanol was heated at 100°C under 100psi carbon monoxide for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and the solvent removed in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol: 0.880 ammonia (90:10:1) gave the title compound as an orange oil, 7.79g (trace contamination with catalyst residues).

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.67-2.92 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.73-4.77 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.54 (d, 2H), 7.91-7.93 (m, 2H) ppm.

MS (electrospray) m/z 641 $[M+H]^+$, 663 $[M+Na]^+$

Preparation 16 : Methyl 3-{2-[((2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzoate



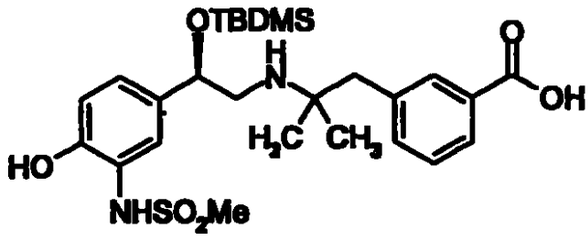
Prepared from the ester of preparation 15 using the method of preparation 7 to give the title compound as a colourless oil.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.21 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.62-2.88 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 4.64-4.69 (m, 1H), 6.84 (d,

1H), 7.03 (dd, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H) ppm.

MS (electrospray) m/z 551 $[M+H]^+$, 573 $[M+Na]^+$

Preparation 17 : 3-{2-[((2*R*)-2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl} benzoic acid



Prepared from the ester of preparation 16 to using the method of preparation 8 to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.14 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 5H), 3.00-3.14 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 537 $[M+H]^+$, 559 $[M+Na]^+$

Preparation 18 - 53

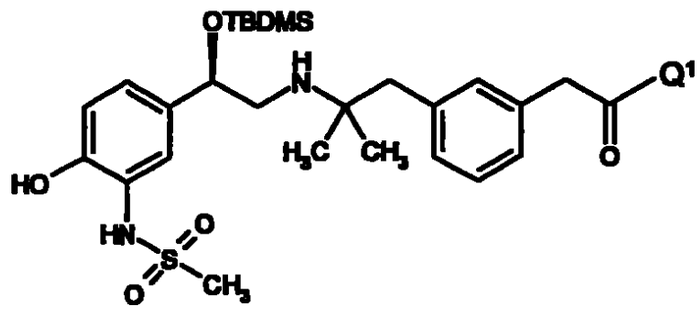
A solution of the appropriate carboxylic acid (preparation 10 or 17) (0.15mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (22mg, 0.16mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (34mg, 0.18mmol) and N-ethyldiisopropylamine (130µL, 0.73mmol) in N,N-dimethylformamide (2ml) was treated with the appropriate amine (0.23mmol) and the reaction mixture shaken at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (3ml) and water (1ml). The phases were separated and the organic layer washed with brine (1ml), dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with

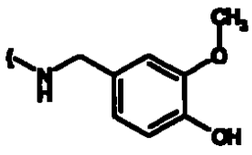
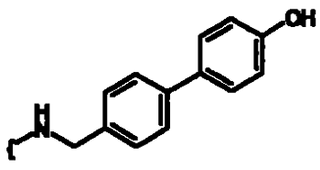
dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (98:2:0 changing to 94:6:0.5 by volume) to yield the desired product.

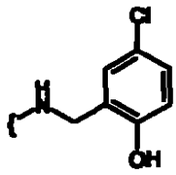
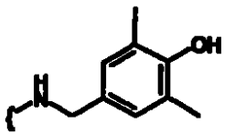
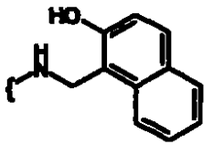
Alternatively, the following process can be used for the synthesis of preparations 18 to 53:

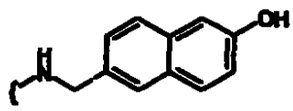
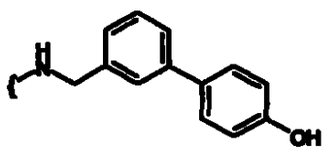
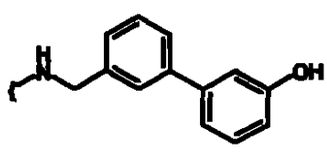
A solution of appropriate carboxylic acid from preparation 10 or 17 (5.08mmol) in *N,N*-dimethylformamide (60ml) is treated with 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.755g, 5.59mmol), the appropriate amine (5.08mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.07g, 5.59mmol) and triethlyamine (1.49ml, 10.67mmol). The resulting suspension is left to stir at room temperature for 18 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (100ml) and sat. aq. sodium bicarbonate (50ml). The organic phase is separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane:methanol (95:5 by volume, 2 x 20ml). The combined organic extracts are separated, washed with saturated aqueous sodium chloride (100ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (95:5:0.5 by volume) to yield the desired compound.

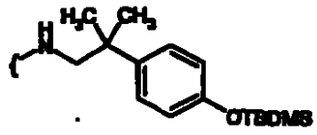
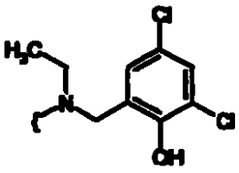
Preparations 18 to 47

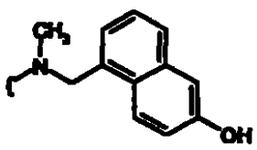
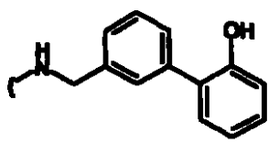
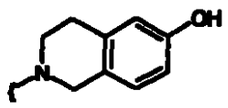


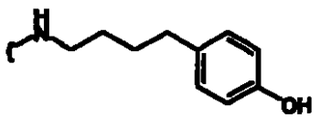
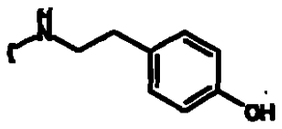
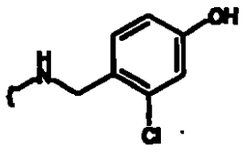
No	Q1	Data
18		1HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: -0.19 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.57-2.85 (m, 7H), 3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.34 (m, 1H) MS (electrospray) m/z 686 $[M+H]^+$
19		1HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 3H), 2.82-2.87 (4H, m), 3.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.24-7.26 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.45 (d, 2H). MS (electrospray) m/z 730 $[M-H]^-$, 732 $[M+H]^+$

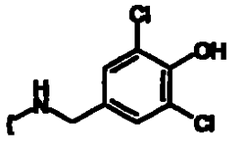
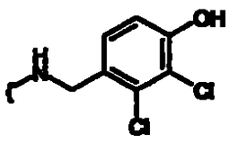
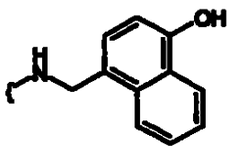
20		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.83-2.87 (4H, m), 3.52 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.00-7.05 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.35 (s, 1H) MS (APCI) m/z 688 $[M-H]^-$, 690 $[M+H]^+$
21		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.82-2.87 (4H, m), 3.48 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.35 (s, 1H). MS (APCI) m/z 684 $[M+H]^+$
22		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 3H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 4.64 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H). MS (electrospray) m/z 706 $[M+H]^+$, 704 $[M-H]^-$

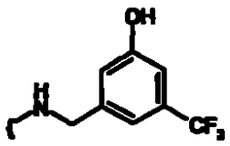
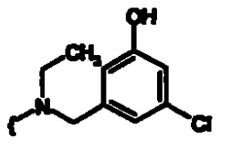
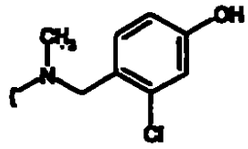
23		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 3H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.68 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 3H). MS (electrospray) m/z 704 $[M-H]^-$
24		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 2.56-2.66 (m, 3H), 2.80-2.83 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.67 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H). MS (electrospray) m/z 730 $[M-H]^-$, 732 $[M+H]^+$, 754 $[M+Na]^+$
25		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.31 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 730 $[M-H]^-$.

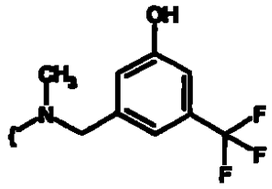
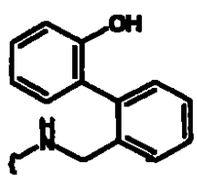
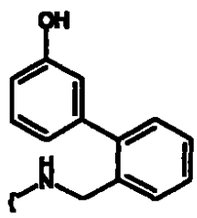
28		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.17 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 2.67-2.78 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.71-4.75 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.03-7.06 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.37 (d, 1H). MS (APCI) m/z 812 $[M+H]^+$
27		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.03 and 1.08 (2s, 3H), 1.01 and 1.07 (2s, 3H), 1.25-1.29 (2t, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.87 and 2.88 (2s, 3H), 2.92 (q, 2H), 3.75 and 3.82 (2s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.55 and 4.57 (2s, 2H), 4.68-4.71 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H). MS (electrospray) m/z 750/752 $[M-H]^-$

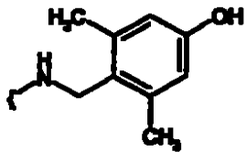
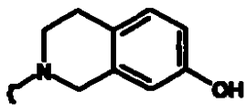
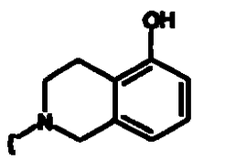
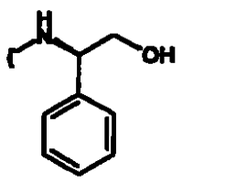
28		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.21 and –0.19 (2s, 3H), -0.05 and –0.03 (2s, 3H), 0.76 and 0.78 (2s, 9H), 0.96 and 0.98 (2s, 3H), 0.93 and 0.97 (2s, 3H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.60-2.64 (m , 2H), 2.86 (s, 3H), 2.85 and 3.02 (2s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.97 (d, 1H). MS (electrospray) m/z 750/752 [M-H]$^-$
29		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 6H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H). MS (electrospray) m/z 730 [M-H]$^-$
30		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.95-1.05 (m, 6H), 2.50-2.90 (m, 9H), 3.68 and 3.74 (2t, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.57 and 4.59 (2s, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 6.50-6.62 (m, 2H), 6.78-7.23 (m, 7H), 7.37-7.39 (m, 1H). MS (APCI) m/z 680 [M-H]$^-$

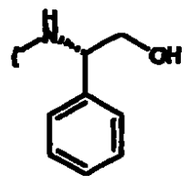
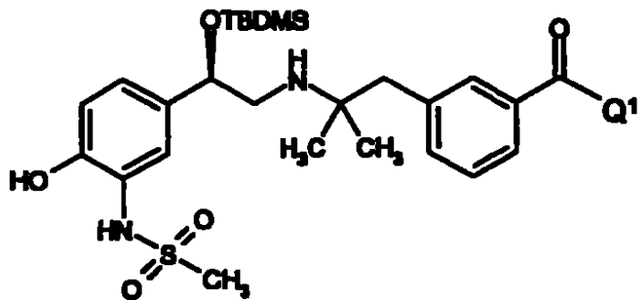
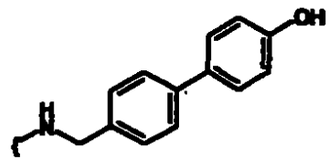
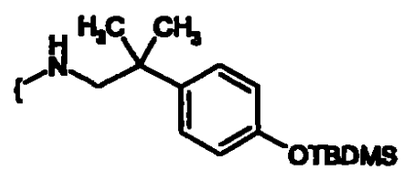
31		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.45-1.62 (m, 6H), 2.45-2.54 (m, 2H), 2.62-2.76 (2H, m), 2.86 (s, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.96-7.22 (m, 6H), 7.36 (s, 1H). MS (electrospray) m/z 698 $[M+H]^+$, 696 $[M-H]^-$
32		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.94 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.62-2.77 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 9.95 (d, 2H), 7.00-7.06 (3H, m), 7.09 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.37 (s, 1H). MS (electrospray) m/z 668 $[M-H]^-$
33		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.16 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 3H), 2.85-2.90 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 1H). MS (electrospray) m/z 688 $[M-H]^-$

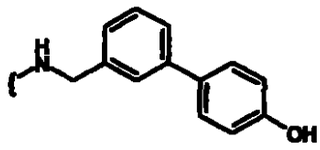
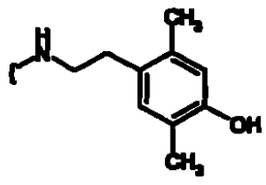
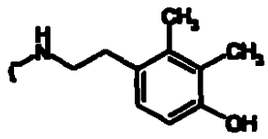
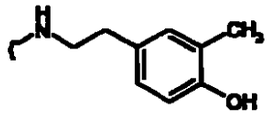
34		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.16 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03-7.07 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.36-7.37 (m, 1H). MS (APCI) m/z 724/726 $[M+H]^+$, 722/724 $[M-H]^-$
35		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.16 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.39 (s, 1H). MS (APCI) m/z 724/726 $[M+H]^+$, 722/724 $[M-H]^-$
36		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.20 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.63-4.67 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35-7.39 (m, 4H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H). MS (APCI) m/z 706 $[M+H]^+$, 728 $[M+Na]^+$, 704 $[M-H]^-$

37		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.35 (d, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 724 $[M+H]^+$, 746 $[M+Na]^+$
38		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.19and –0.18 (2s, 3H), -0.02 and –0.01 (2s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.03-1.07 (m, 6H), 1.09 (t, 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.37 (q, 2H), 3.61 and 3.69 (2s, 2H), 3.80 and 3.82 (2s, 2H), 4.50 and 4.53 (2s, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 6.48-6.51 (m, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.97-7.25 (m, 5H), 7.35 (d, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 718/720 $[M+H]^+$
39		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (rotamers) -0.21 and –0.18 (2s, 3H), -0.02 and –0.01 (2s, 3H), 0.76 (s, 9H), 1.24 (s, 6H), 2.88 (m, 3H), 2.94 and 2.95 (2s, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.69 and 3.76 (2s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.62-4.70 (m, 1H), 6.60-7.23 (m, 10H). LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 704, $[M+Na]^+$ 726.

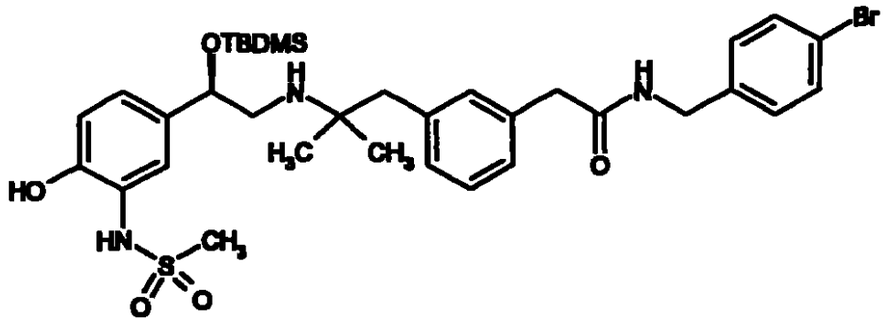
40		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: (rotamers) –0.18 and –0.19 (2s, 3H), -0.03 and –0.02 (2s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.00-1.05 (m, 6H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.92 and 2.97 (2s, 3H), 3.77 and 3.82 (2s, 2H), 4.58 and 4.65 (2s, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.35 (s, 1H) ppm. LRMS (electrospray) : m/z 738 $[M-H]^+$
41		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 3H), 2.89-2.94 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.28-4.29 (m, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.04-7.09 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.39 (d, 1H) ppm. LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 733, $[M-H]^-$ 731.
42		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ -0.12 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 6.74-6.81 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 7H), 7.40 (d, 1H) ppm. LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 733, $[M-H]^-$ 731.

43		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ -0.19 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.35 (d, 1H) ppm. LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 684
44		^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : -0.81 (s, 3H), 0.00 (d, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.95-1.05 (m, 6H), 2.50-2.90 (m, 9H), 3.60-3.82 (m, 4H), 4.48-4.70 (m, 3H), 6.40-6.60 (m, 2H), 6.80-7.41 (m, 8H) ppm. MS (electrospray) m/z 682 $[M+H]^+$, 704 $[M+Na]^+$
45		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : -0.90 (m, 3H), 0.05 (m, 3H), 0.8 (m, 9H), 1.21-1.29 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.71-4.00 (m, 4H), 4.61-4.81 (m, 2H), 4.89-4.91 (m, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 6.92-7.49 (m, 8H), 7.72-7.80 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 60 $[M-H]^-$
46		^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : -0.16 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.60 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.20 (m, 7H) ppm. MS (APCi) m/z 668 $[M-H]^-$

47		^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : -0.18 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 2.80 (m, 6H), 3.60 (d, 1H), 3.78 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.78 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (m, 8H) ppm. MS (APCI) m/z 670 $[M+H]^+$
Preparations 48-53		
48		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.16 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 2.68-2.93 (m, 7H), 4.64 (s, 2H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.30-7.47 (m, 7H), 7.54 (d, 2H), 7.75-7.78 (m, 3H) ppm. MS (electrospray) m/z 718 $[M+H]^+$
49		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.15 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.22 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H0, 1.41 (s, 6H), 2.67-2.92 (m, 7H), 3.59 (s, 2H), 4.70-4.73 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 3H), 7.07 (dd, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.55-7.58 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 799 $[M+H]^+$

50		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.19 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 2.67-2.92 (m, 7H), 4.68-4.71 (m, 3H), 6.86-6.88 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 7H), 7.61 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 718 $[M+H]^+$, 740 $[M+H]^+$
51		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.27 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.71 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.56-2.81 (m, 9H), 3.39-3.43 (m, 2H), 4.59-4.63 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 685 $[M+H]^+$
52		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.18 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.65-2.92 (m, 9H), 3.47-3.51 (m, 2H), 4.68-4.71 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 685 $[M+H]^+$
53		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : -0.27 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.60-2.85 (m, 9H), 3.47-3.51 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 671 $[M+H]^+$

Preparation 54 : *N*-(4-bromobenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

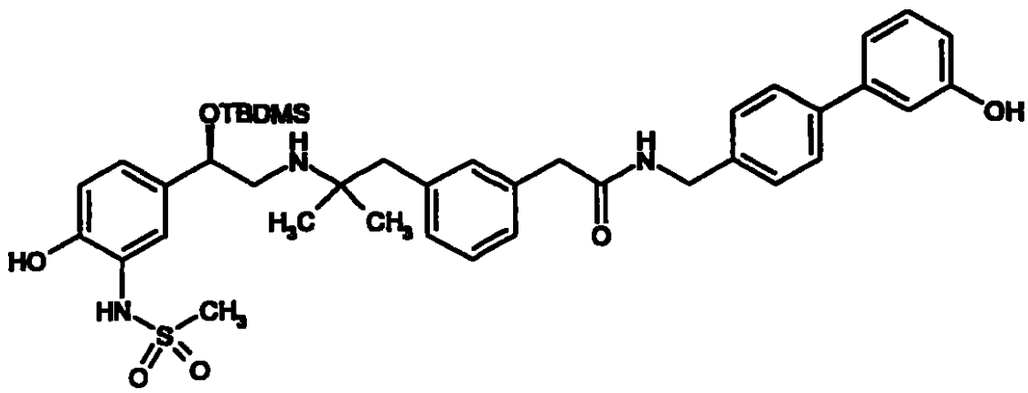


Prepared using the procedure for preparation 18 using the acid from preparation 10 and (4-bromobenzyl)amine to give the title compound as a yellow gum.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 7.00-7.44 (m, 10H) ppm.

MS (electrospray) m/z 720 $[M+H]^+$, 742 $[M+H]^+$

Preparation 55 : 2-(3-{2-[((2*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methyl propyl}phenyl)-*N*-[(3'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]acetamide



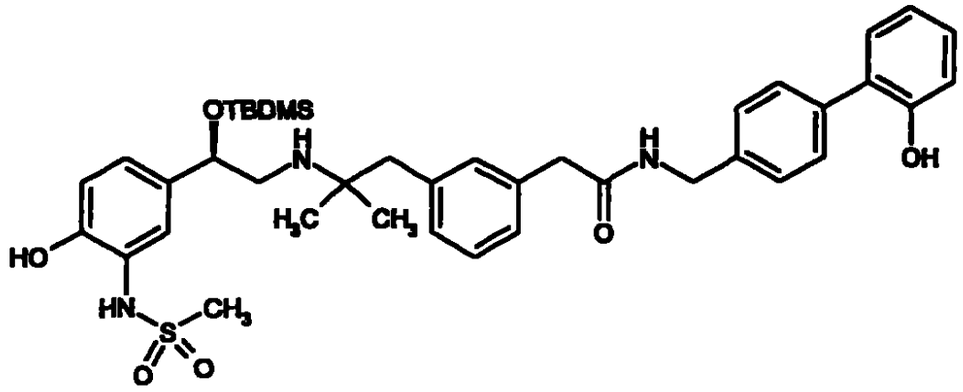
A solution of the bromide from preparation 56 (0.50g, 0.70mmol), (3-

hydroxyphenyl)boronic acid (0.19g, 1.4mmol), (1,1'-bis(diphenylphophino) ferrocene)dichloropalladium(II) (36mg, 0.04mmol) in N,N-dimethylformamide (8ml) was treated with 2M aqueous sodium carbonate (2ml) and the resulting suspension heated to 80°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed in vacuo. The residue was azeotroped with toluene (50ml), redissolved in ethyl acetate (50ml) and neutralised with 1N aqueous hydrochloric acid (to pH7). The organic layer was separated and the aqueous extracted with further ethyl acetate (2 x 50ml). The combined organic extracts were washed with water (100ml), saturated aqueous sodium chloride (100ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed in vacuo to give an orange gum (515mg) which was used without further purification.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): δ -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.74-2.97 (m, 7H), 3.55-3.63 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 9H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 732 $[M+H]^+$, 754 $[M+H]^+$

Preparation 56 : 2-{3-{2-[((2*R*)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methyl propyl}phenyl)-*N*-[(2'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]acetamide

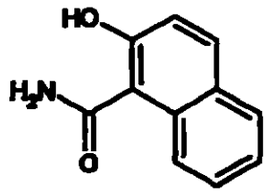


Prepared from (2-hydroxyphenyl)boronic acid using the method of preparation 55 to give the title compound as a brown oil.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): δ -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.72-2.99 (m, 7H), 3.58-3.61 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 4.74-4.78 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.15-7.39 (m, 8H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 755 $[M+H]^+$

Preparation 57 : 2-Hydroxy-1-naphthamide

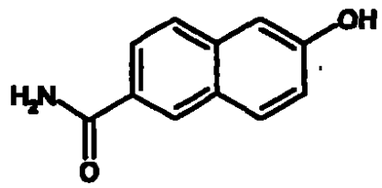


A solution of 2-hydroxy-1-naptholc acid (5.0g, 26.6mmmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (5.6g, 29.2mmol), and 1-hydroxybenzotriazole (3.95g, 29.2mmol) in tetrahydrofuran (70ml) was stirred at room temperature for 30 minutes prior to the addition of 0.880 NH_3 (6ml). The resulting suspension was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate diluted with water (80ml) and extracted with ethyl *acetate* (4 x 80ml). The combined organic extracts were washed with water (50ml x 2), saturated aqueous sodium chloride (50ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to give an orange oil. Purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia 95:5:0.5 gave the title compound as a pink solid (1.83g).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.11-6.35 (bs, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 11.70-11.88 (bs, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 186 $[M-H]^-$

Preparation 58: 6-Hydroxy-2-naphthamide

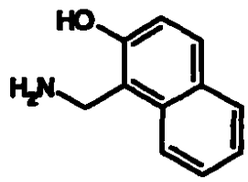


A solution of 6-hydroxy-2-napthoic acid (1.88g, 9.99mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.11g, 10.98mmol), 1-hydroxybenzotriazole (1.48g, 10.98mmol) and ammonium carbonate (4.80g, 49.95mmol) in *N,N*-dimethylformamide (70ml) was left to stir at room temperature under a nitrogen atmosphere for 3 days. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50ml) and ethyl acetate (6 x 50ml). The combined organic extracts were washed with water (25ml), saturated aqueous sodium chloride (25ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. The solid was absorbed onto silica gel and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia (95:5:0.5 changing to 90:10:1) to give the title compound as a pale yellow solid (1.1g).

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.14 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.32 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 186 $[M-H]^-$

Preparation 59 : 1-(Aminomethyl)-2-naphthol



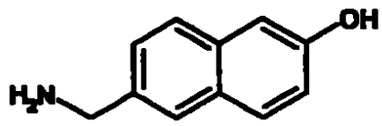
A solution of borane in tetrahydrofuran (19.23ml of a 1M solution, 19.23mmol) was added dropwise to a solution of the amide from preparation 57 (0.90g, 4.81mmol) in tetrahydrofuran (10ml) under a nitrogen atmosphere. The reaction was then heated to reflux for 2 hours. The solution was cooled, treated with 6M hydrochloric acid (10ml) and refluxed for a further 2 hours. The resulting suspension was cooled and the pH adjusted to pH9 by addition of 0.880 NH_3 and extracted with ethyl acetate (50ml x 3). The combined organic extracts

were washed with sat. aq. sodium chloride (20ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia (95:5:0.5 changing to 90:10:1) gave the title compound as a pink solid (0.19g).

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.41 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (1H, dd), 7.43 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray) *m/z* 174 $[M+H]^+$, 172 $[M-H]^-$

Preparation 60 : 6-(Aminomethyl)-2-naphthol

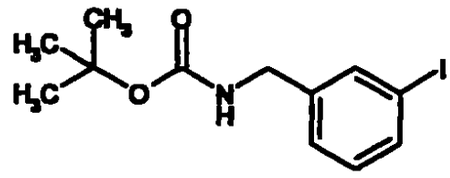


Prepared according to the method for preparation 59 using the amide from preparation 58.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 3.91 (s, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.69 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) *m/z* 172 $[M-H]^-$

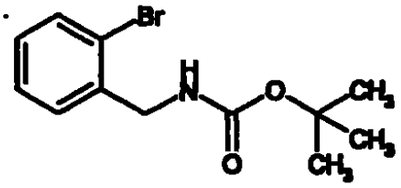
Preparation 61 : *tert*-Butyl (3-Iodobenzyl)carbamate



A suspension of 3-iodobenzylamine hydrochloride (4.95g, 18.4mmol) in dichloromethane (100ml) was treated with triethylamine (3.1ml, 22mmol) and di-*t*-butyl dicarbonate (4.40g, 20mmol) and the resulting solution left to stir at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1.5 hours. The reaction mixture was washed with 2M hydrochloric acid (30ml), water (30ml), dried (sodium sulfate), and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as a colourless solid (6.43g).

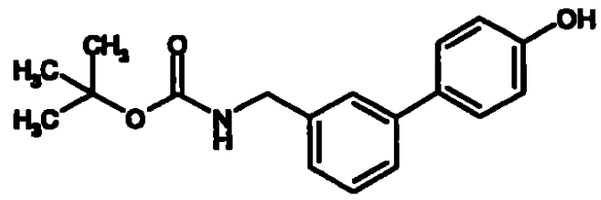
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.46 (s, 9H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.79-4.89 (bs, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.63 (s, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 332 $[M-H]^-$, 356 $[M+Na]^+$

Preparation 62 : *tert*-Butyl (2-bromobenzyl)carbamate



Prepared from 2-bromobenzylamine using the method of preparation 61 to give the title compound as a colourless solid.
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.50 (s, 9H), 4.33 (s, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.59 (d, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 308/310 $[M+Na]^+$

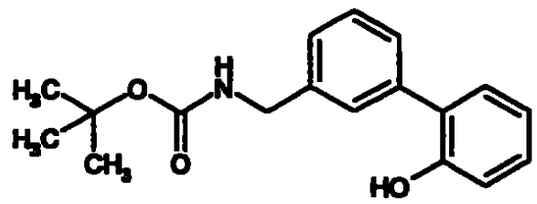
Preparation 63 : *tert*-Butyl [(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]carbamate



A solution of the iodide from preparation 61 (0.75g, 2.25mmol), 4-hydroxy phenylboronic acid (0.62g, 4.50mmol), 1,1'-*bis*(diphenylphosphino)ferrocenyl palladium(II)chloride (0.11g, 0.14mmol), in *N*,*N*-dimethylformamide (14ml) was treated with 2M aqueous sodium carbonate (4ml) and the resulting mixture heated at 80°C under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (1:3) to give the title compound as a pale pink crystalline solid (0.73g).
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (s, 9H), 4.33-4.41 (m, 2H), 4.87-4.94 (bs, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.43-7.45 (m, 4H) ppm.
MS (electrospray) m/z 298 $[M-H]^-$, 322 $[M+Na]^+$

106

Preparation 64 : *tert*-Butyl [(2'-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]carbamate

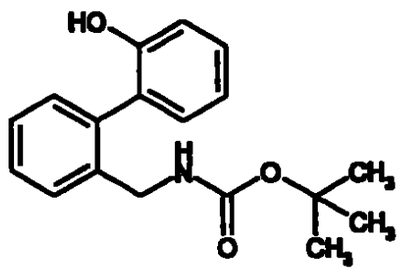


Prepared from the iodide of preparation 61 and 2-hydroxyboronic acid using the method of preparation 63 to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.46 (s, 9H), 4.38 (d, 2H), 4.90 (bs, 1H), 5.24 (bs, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.22-7.47 (m, 6H) ppm.

MS (electrospray) m/z 322 $[M+Na]^+$

Preparation 65 : *tert*-Butyl [(2'-hydroxybiphenyl-2-yl)methyl]carbamate

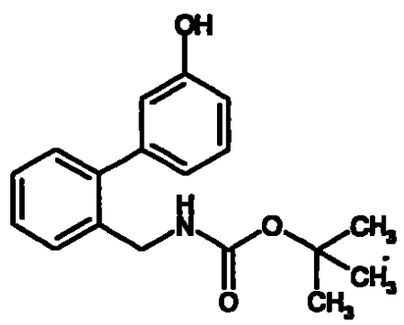


Prepared from the bromide of preparation 62 and 2-hydroxyboronic acid using the method of preparation 63 to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.46 (s, 9H), 4.15 (d, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.17-7.41 (m, 5H) ppm.

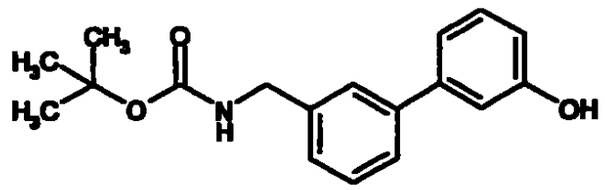
MS (electrospray) m/z 298 [M-H]

Preparation 66 : *tert*-Butyl [(3'-hydroxybiphenyl-2-yl)methyl]carbamate



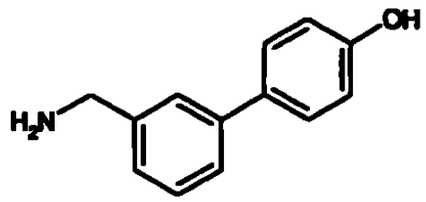
Prepared from the bromide of preparation 62 and 3-hydroxyboronic acid using the method of preparation 63 to give the title compound as a colourless solid.
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.48 (s, 9H), 4.21 (s, 2H), 6.76-6.83 (m, 3H), 7.21-7.43 (m, 5H) ppm.
MS (electrospray) m/z 298 $[M-H]^-$

Preparation 67 : *tert*-Butyl [(3'-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]carbamate



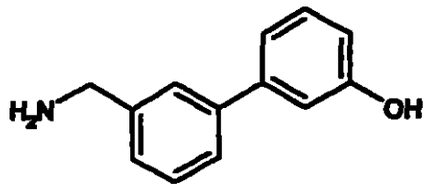
Prepared from the iodide of preparation 61 and 3-hydroxy phenylboronic acid using the method of preparation 63 to give the title compound as a brown gum.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (s, 9H), 4.37 (d, 2H), 4.86-4.91 (bs, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.45 (d, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 298 $[M-H]^-$, 597 $[2M-H]^-$

Preparation 68 : 3'-(Aminomethyl)biphenyl-4-ol



The phenol from preparation 63 (0.73g, 2.43mmol) was treated with 4M HCl in dioxan (6ml, 24.3mmol) and the resulting solution allowed to stir at room temperature for 3 hours. The solvent was removed *in vacuo* to give the title compound as a colourless solid.
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.17 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.65 (s, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 198 $[M-H]^-$, 200 $[M+H]^+$

Preparation 69 : 3'-(Aminomethyl)biphenyl-3-ol

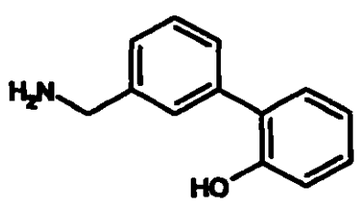


Prepared from the phenol of preparation 67 using the method of preparation 68 to give the title compound as a brown gum.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.17 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.69 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 198 $[M-H]^-$, 200 $[M+H]^+$

Preparation 70 : 3'-(Aminomethyl)biphenyl-2-ol

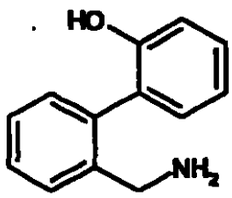


Prepared from the phenol of preparation 63using the method of preparation 68 to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.19 (s, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H) ppm.

MS (electrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

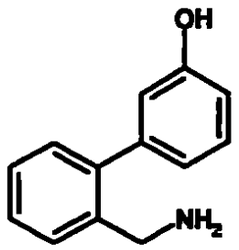
Preparation 71 : 2'-(Aminomethyl)biphenyl-2-ol



Prepared from preparation 65 using the method of preparation 68 to give the title compound as a colourless solid.

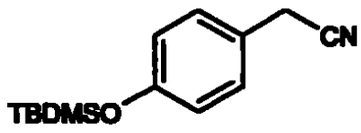
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.03 (s, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H) ppm.
MS (electrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

Preparation 72 : 2'-(Aminomethyl)biphenyl-3-ol



Prepared from preparation 66 using the method of preparation 68 to give the title compound as a colourless solid.
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.15 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

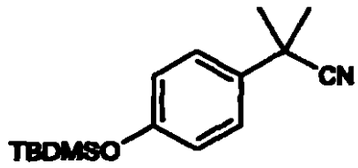
Preparation 73 : (4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)acetonitrile



A solution of (4-hydroxyphenyl)acetonitrile (6.01g, 45.1mmol) in *N,N*-dimethylformamide (60ml) was treated with imidazole (3.81g, 58.6mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (7.49g, 49.6mmol) and *N,N*-dimethylaminopyridine (20mg) and the resulting solution left to stir at room temperature under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The reaction mixture was diluted with water (200ml) and extracted with ethyl acetate (200ml x 2). The combined organic extracts were washed with sat. aq. sodium chloride (200ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (0:100 changing to 10:90) gave the title compound as a pale yellow oil (9.44g).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 3.66 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.17 (d, 2H) ppm.
MS (APCI) m/z 265 $[M+NH_4]^+$

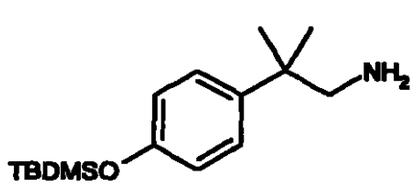
Preparation 74 : 2-(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methyl propanenitrile



A solution of the nitrile from preparation 73 (5.62g, 22.7mmol), methyl iodide (3.11ml, 50mmol), and 18-crown-6 (1.5g, 5.6mmol) in dry tetrahydrofuran (300ml) was cooled to -78°C under a nitrogen atmosphere. Potassium *tert*-butoxide (50ml of a 1M solution in tetrahydrofuran, 50 mmol) was added dropwise over 20 minutes and the reaction mixture then allowed to warm gradually to room temperature. After 2 hours the reaction was recooled to -78°C and quenched by addition of sat. aq. ammonium chloride (200ml) and allowed to warm to room temperature. The resulting solution was extracted with ethyl acetate (300ml x 2), the combined organics were dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (0:100 changing to 10:90) gave the title compound as a colourless oil (4.75 g).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.68 (s, 6H), 6.82 (d, 2H), 7.30 (d, 2H) ppm.
MS (APCI) m/z 293 $[M+NH_4]^+$

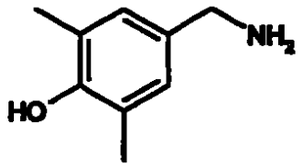
Preparation 75 : [2-(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methyl propyl]amine



A solution of the nitrile from preparation 74 (0.75g, 2.7mmol) in diethyl ether (5ml) was added dropwise to a cold (0°C) solution of lithium aluminium hydride in diethyl ether (2.98ml of a 1M solution). The resulting solution was stirred at 0°C for 3 hours and then quenched by addition of water (0.1ml), 2N aqueous sodium chloride (0.1ml), and further water (0.3ml). The resulting suspension was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol :0.880 ammonia (97:3:0.5 changing to 93:7:0.5) gave the title compound as a colourless oil (0.52g).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.00 (bs, 2H), 1.25 (s, 6H), 2.73 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.16 (d, 2H) ppm.
MS (APCI) m/z 280 $[M+H]^+$

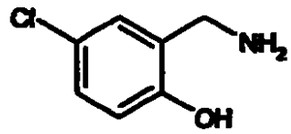
Preparation 76 : 4-(Aminomethyl)-2,6-dimethylphenol hydrochloride



A solution of borane in tetrahydrofuran (27.1ml of a 1M solution, 27.1mmol) was added dropwise to a solution of 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzonitrile (1.0g, 6.79mmol) in tetrahydrofuran (70ml) and the resulting solution heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and treated with 6N hydrochloric acid (20ml) and refluxed for a further 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. Purification using strong cation exchange resin, eluting biproducts with methanol followed by 2M ammonia in methanol to elute the product gave the title compound as an orange oil. The oil was treated with 1M hydrogen chrloide in methanol (20ml) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid (1.12g).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.22 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 6.90 (s, 2H).

Preparation 77: 2-(Aminomethyl)-4-chlorophenol hydrochloride

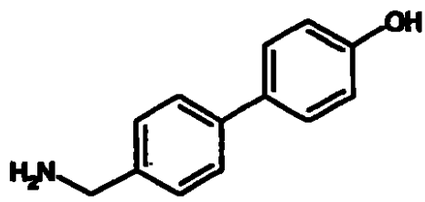


Prepared from 5-chloro-2-hydroxybenzonitrile using the procedure described in preparation 76.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 4.08 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 156 $[M-H]^-$, 158 $[M+H]^+$

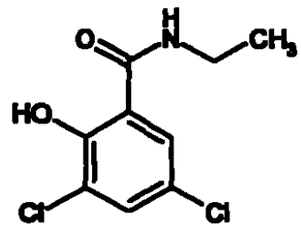
Preparation 77 : 4'-(Aminomethyl)biphenyl-4-ol hydrochloride



Prepared from 4'-hydroxybiphenyl-4-carbonitrile using the procedure described in preparation 76.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.10 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.44-7.46 (m, 4H), 7.60 (d, 2H) ppm.

Preparation 79 : 3,5-Dichloro-*N*-ethyl-2-hydroxybenzamide



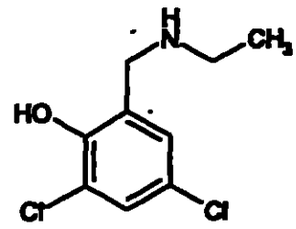
Prepared from 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoic acid and ethylamine using the method of preparation 57 to give the title compound as a pale yellow solid.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28 (t, 3H), 3.47-3.54 (m, 2H), 6.29-6.36 (bs, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.48 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 232 $[M-H]^-$

113
A47

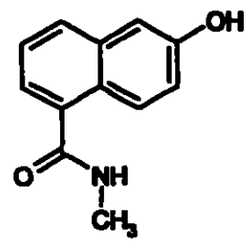
Preparation 80 : 2,4-Dichloro-6-[(ethylamino)methyl]phenol



A solution of the amide from preparation 79 (0.77g, 3.29mmol) in tetrahydrofuran (10ml) was cooled to 0°C and treated with borane.tetrahydrofuran complex (9.9ml of a 1M solution in tetrahydrofuran, 9.9mmol). The resulting solution was allowed to warm to room temperature aover 20 minutes and then heated to relux for 16 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched by addition of methanol (until effervescence ceased). The resulting solution was allowed to warm to room temperature over 2 hours and then the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (40ml) and washed with water (10ml x 2), sat. aq. sodium chloride (10ml), dried (sodium sulfate) and reduced *in vacuo* to give a colourless oil. Purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol (98:2 changing to 95:5) gave the title compound as a colourless solid (0.53g).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.17 (t, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.23 (d, 1H) ppm.

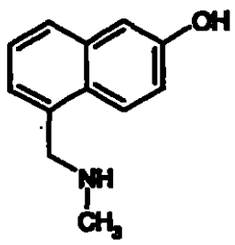
Preparation 81 : 6-Hydroxy-*N*-methyl-1-naphthamide



Prepared from 6-hydroxy-1-naphthoic acid and methylamine using the method of preparation 57 to give the title compound as a pale orange solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 2.97 (s, 3H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H) ppm.

Preparation 82 : 5-[(Methylamino)methyl]-2-naphthol

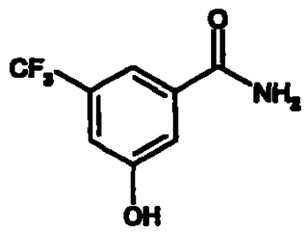


Prepared from the amide of preparation 81 using the method of preparation 80 to give the title compound as a pale pink solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 2.48 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.94 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 186 $[M-H]^-$, 188 $[M+H]^+$

Preparation 83 : 3-Hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzamide

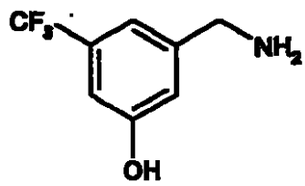


Prepared from 3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzoic acid using the method of preparation 58 to give the title compound as a pale yellow solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.18 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.60-7.61 (m, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 204 $[M-H]^-$

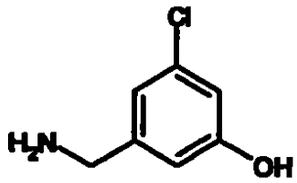
Preparation 84 : 3-(Aminomethyl)-5-(trifluoromethyl)phenol



Prepared from the amide of preparation 83 using the method of preparation 80 to give the title compound as a pale yellow oil.

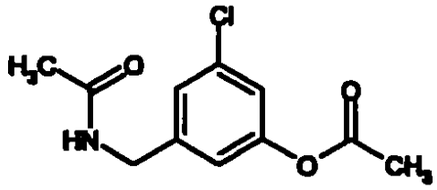
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 3.81 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (s, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 192 $[M+H]^+$

Preparation 85 : 3-(Aminomethyl)-5-chlorophenol



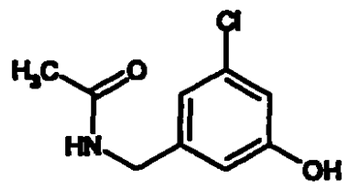
Prepared from 3-chloro-5-hydroxybenzonitrile using the method of preparation 76 to give the title compound as a pale yellow solid.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ :3.69 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.79 (t, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 158 $[M+H]^+$

Preparation 86 : 3-[(Acetylamino)methyl]-5-chlorophenyl acetate



A solution of the amine of preparation 85 (700mg, 4.46mmol) in tetrahydrofuran (20ml) was treated with triethylamine (1.3ml, 8.9mmol) and acetyl chloride (0.64ml, 8.9mmol). The resulting mixture was left to stir at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was filtered and the filtrate reduced *in vacuo* to give the title compound as a colourless solid (1.07g).
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 1H), 4.38-4.41 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13 (s, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 264 $[M+Na]^+$

Preparation 87 : *N*-(3-Chloro-5-hydroxybenzyl)acetamide

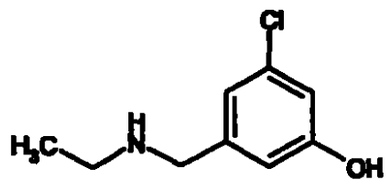


A solution of the diacetate of preparation 86 (1.07g, 4.44mmol) in methanol (10ml) was treated with sodium methoxide (30mg, 0.55mmol) and the resulting mixture left to stir at room temperature for 6 hours.The solvent was removed in vacuo and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (1:1 changing to 1:0) gave the title compound as a yellow solid (0.78g).

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.05 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 6.08-6.14 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.79 (t, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

Preparation 88 : 3-Chloro-5-[(ethylamino)methyl]phenol

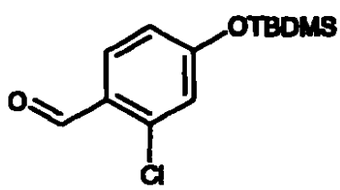


Prepared from the amide of preparation 87 (0.75g, 3.76mmol)) using the method of preparation 59 to give the title compound as a colourless solid (0.48g).

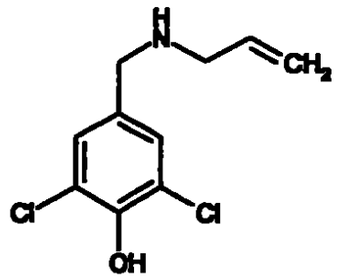
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.14 (t, 3H), 2.71 (q, 2H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.79 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z [M-H]

Preparation 89 : 4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chlorobenzaldehyde

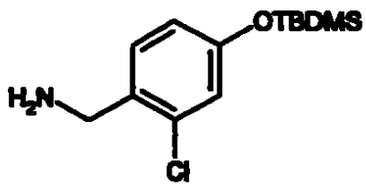


Preparation 91 : 4-[(Allylamino)methyl]-2,6-dichlorophenol



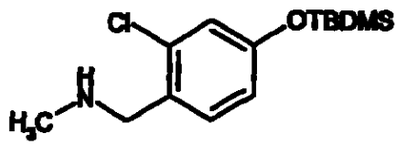
Prepared from 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde and allylamine using the method of preparation 90 to give the title compound as a colourless oil.
^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 3.11 (d, 2H), 3.50 (s, 2H), 5.06 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.77-5.90 (m, 1H), 7.10 (s, 2H) ppm.
MS (electrospray) m/z 232/234 $[M+H]^+$

Preparation 92 : (4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chlorobenzyl)amine



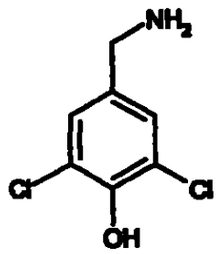
A solution of the amine from preparation 91 (2.8g, 9.0mmol), dimethyl barbituric acid (7.0g, 45mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (0.10g, 0.08mmol) in dichloromethane (80ml) was heated to reflux for 4 hours. The cooled solution was reduced *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (50ml) and 1N aqueous sodium hydroxide (50ml). The organic phase was separated, washed with sat. aq. sodium chloride (50ml), dried (sodium sulfate) and reduced *in vacuo*. Further purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia (98:2:0 changing to 95:5:0.5) gave the title compound as a colourless oil (1.70g).
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.89 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.85-6.86 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H) ppm.

Preparati n 93 : (4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}benzyl)methylamine



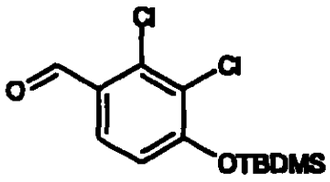
Prepared from the aldehyde of preparation 89 and methylamine using the method of preparation 90 to give the title compound as a yellow oil.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.20 (d, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 286/288 $[M+H]^+$

Preparation 94 : 4-(Aminomethyl)-2,6-dichlorophenol barbiturate



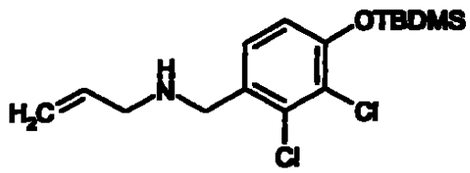
Prepared from the amine from preparation 91 using the method of preparation 92 to give the title compound as the barbituric acid salt.
^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 2.60-4.40 (broad multiplet, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.93 (s, 2H), 7.49 (s, 2H) ppm.
MS (electrospray) m/z 192/194$[M+H]^+$

Preparation 95 : 4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,3-dichloro benzaldehyde



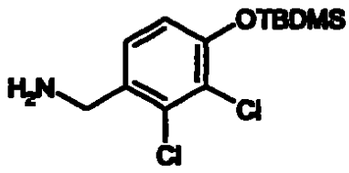
Prepared from 2,3-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde according to the method for preparation 89 to give the title compound as yellow oil.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.29 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 6.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 10.32 (s, 1H) ppm.

Preparation 96 : *N*-(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2,3-dichlorobenzyl) prop-2-en-1-amine



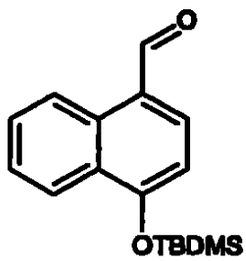
Prepared according to preparation 90 using allylamine and the aldehyde from preparation 95 to give the title compound as a colourless oil.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.20 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.25 (d, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H), 5.18 (dd, 1H), 5.85-5.93 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.13 (d, 1H) ppm.
MS (electrospray) m/z 346/348 $[M+H]^+$

Preparation 97 : (4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2,3-dichlorobenzyl) amine



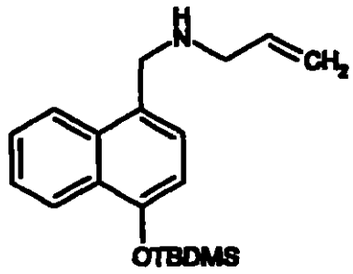
Prepared according to preparation 92 using amine from preparation 96 to give the title compound as a colourless oil.
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 0.23 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 3.92 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.12 (d, 1H) ppm.

Preparation 98 : 4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-naphthaldehyde



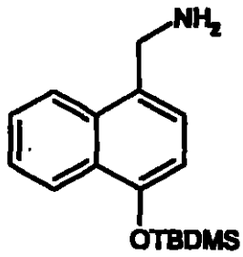
Prepared from 2,3-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde according to the method for preparation 89 to give the title compound as brown solid.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.36 (s, 6H), 1.10 (s, 9H), 6.94 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 9.30 (dd, 1H), 10.21 (s, 1H) ppm.

Preparation 99 : *N*-[(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-naphthyl)methyl] prop-2-en-1-amine



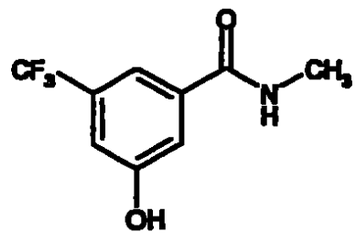
Prepared according to preparation 90 using allylamine and the aldehyde from preparation 98 to give the title compound as a yellow oil.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.30 (s, 6H), 1.11 (s, 9H), 1.97 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (dd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.25 (d, 1H) ppm.
MS (electrospray) *m/z* 328 $[M+H]^+$, 655 $[2M+H]^+$

Preparation 100 : [(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-naphthyl)methyl] amine



Prepared according to preparation 92 using amine from preparation 99 to give the title compound as a colourless oil.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 0.28 (s, 6H), 1.09 (s, 9H), 2.31 (bs, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.46-7.55 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

Preparation 101 : 3-Hydroxy-*N*-methyl-5-(trifluoromethyl)benzamide

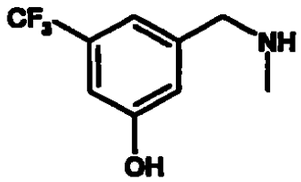


Prepared from 3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzoic acid and methylamine using the method of preparation 58 to give the title compound as a pale orange solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 2.99 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 218 $[M-H]^-$

Preparation 102 : 3-[(Methylamino)methyl]-5-(trifluoromethyl)phenol

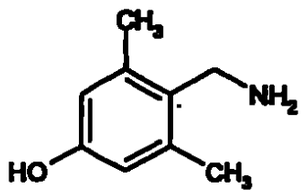


Prepared from the amide of preparation 101 using the method of preparation 59 to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 2.41 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 206 $[M+H]^+$

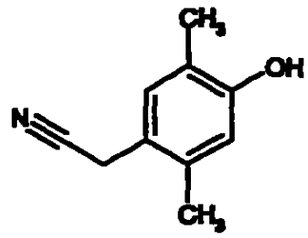
Preparation 103 : 4-(Aminomethyl)-3,5-dimethylphenol



Prepared from 4-hydroxy-2,6-dimethylbenzonitrile using the method of preparation 76 to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, D_2O) δ : 2.09 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 6.95 (s, 2H) ppm.

Preparation 104 : (4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)acetonitrile

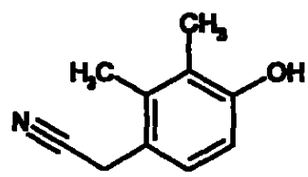


A solution of (4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)acetonitrile (0.5g, 2.9mmol) in dichloromethane (10ml) was cooled to -80°C and treated with a solution of boron tribromide in dichloromethane (14.3ml of a 1M solution, 14.3mmol). The reaction mixture was stirred at -80°C for a further 30 minutes and then gradually allowed to warm to room temperature over a period of 2 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate (20ml) and the organic phase separated. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium chloride (20ml), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to give a pale brown solid. Purification by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (1:4 changing to 1:2) gave the title compound as a colourless solid (0.28g).

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 160 [M-H]$^-$

Preparation 105 : (4-Hydroxy-2,3-dimethylphenyl)acetonitrile

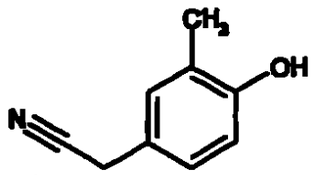


Prepared from (4-methoxy-2,3-dimethylphenyl)acetonitrile using the method from preparation 104 to give the title compound as a pale yellow solid.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.20 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.91 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.03 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 160 [M-H]$^-$

Preparation 106 : (4-Hydroxy-3-methylphenyl)acetonitrile

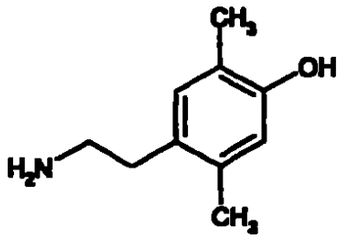


Prepared from (4-methoxy-3-methylphenyl)acetonitrile using the method from preparation 104 to give the title compound as a pale yellow solid.

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.25 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.98 (bs, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (s, 1H) ppm.

MS (electroepray) m/z 146 $[M-H]^-$

Preparation 107 : 4-(2-Aminoethyl)-2,5-dimethylphenol

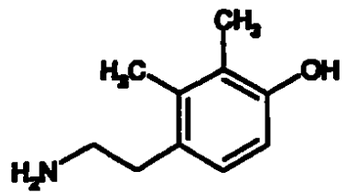


A solution of the nitrile from preparation 104 (0.28g, 1.74mmol) in ethanol (15ml) was hydrogenated at 60psi over Raney Nickel (0.1g, 50% w/w) for 16 hours. The reaction mixture was filtered and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by strong cation exchange resin eluting non-basic impurities with methanol and then 1M ammonia in methanol to give the title compound as a colourless oil.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.81 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 166 $[M+H]^+$

Preparation 108 : 4-(2-Aminoethyl)-2,3-dimethylphenol

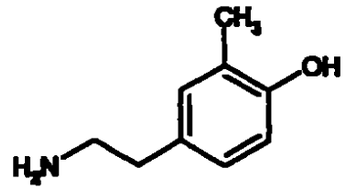


Prepared from the nitrile of preparation 105 using the method of preparation 107 to give the title compound as a colourless oil.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.12 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.68-2.75 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 166 $[M+H]^+$

Preparation 109 : 4-(2-Aminoethyl)-2-methylphenol



Prepared from the nitrile of preparation 106 using the method of preparation 107 to give the title compound as a colourless oil.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.15 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H),.6.66 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 152 $[M+H]^+$

Examples 1 - 38

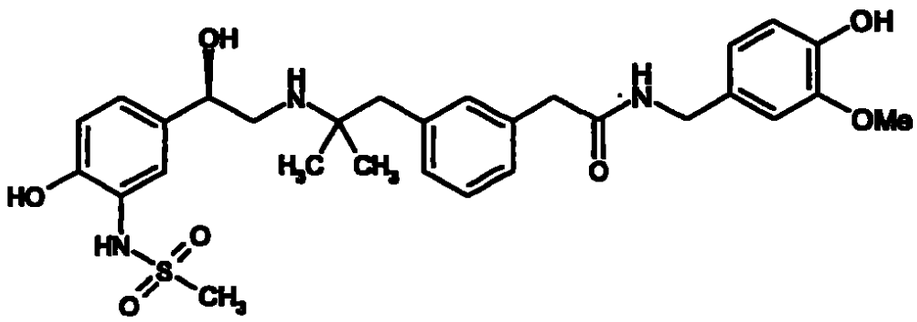
The appropriate protected alcohol (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. If a solid product precipitated the reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound. If no product precipitated the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 98:2:0 to 95:5:0.5 to 90:10:1 to yield the title product.

125
A23

Alternatively, the following process can be used for the synthesis of examples 1 to 38:

A solution of the appropriate protected alcohol (2.87mmol) in methanol (80ml) is treated with a solution of ammonium fluoride (1.06g, 28.7mmol) in water (53ml) and the resulting mixture heated at 40°C for 16 hours. The reaction is cooled to room temperature and filtered, washing with a mixture of water and methanol (1:1 by volume, 3 x 10ml), methanol (2 x 10ml). The solid is dried *in vacuo* to give the desired compound.

Example 1: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino] phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl) acetamide



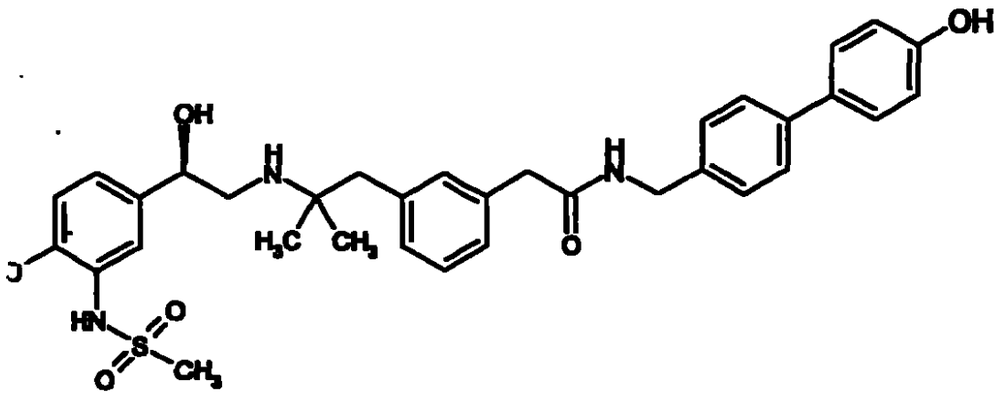
Preparation 18 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 98:2:0 to 95:5:0.5 to 90:10:1 to yield the title product as a colourless solid.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.68-2.90 (m, 7H), 3.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.01-7.22 (m, 6H), 7.37 (m, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 572 $[M+H]^+$

126
1774

Example 2: *N*-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide

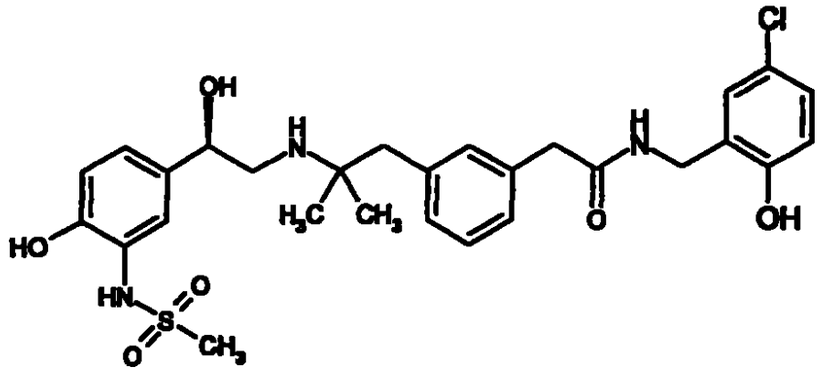


Preparation 19 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium chloride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and the solid washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.25 (2H, d), 4.40-4.43 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 3H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.42-7.48 (m, 4H), 8.47 (t, 1H).

MS (electrospray) m/z 618 $[M+H]^+$

Example 3: *N*-(4-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide

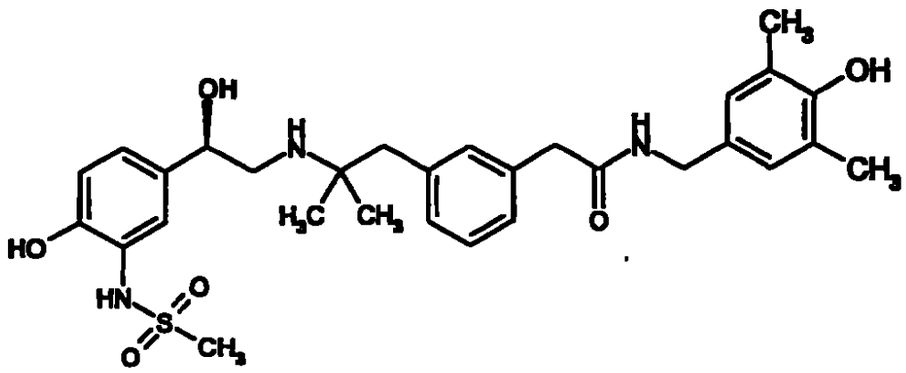


Preparation 20 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300μL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.96-7.18 (m, 8H), 8.42 (s, 1H).

MS (electrospray) m/z 574 $[M-H]^-$, 576 $[M+H]^+$

Example 4: *N*-(4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-{3-[2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide

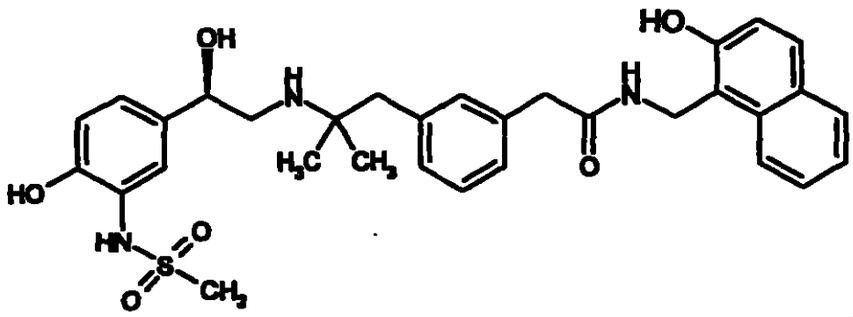


Preparation 21 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300μL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before

being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.55 (s, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.38 (s, 2H partially obscured by H_2O), 4.05 (d, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 8.28-8.31 (t, 1H).

Example 5: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]acetamide

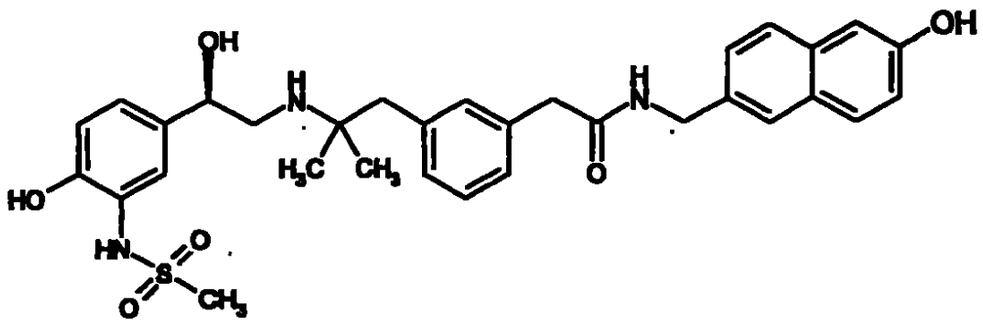


Preparation 22 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300μL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 98:2:0 to 95:5:0.5 to 90:10:1 to yield the title product as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.86 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.63 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.48-8.52 (bs, 1H).

MS (electrospray) m/z 590 $[M-H]^-$

Example 6: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(6-hydroxy-2-naphthyl)methyl]acetamide

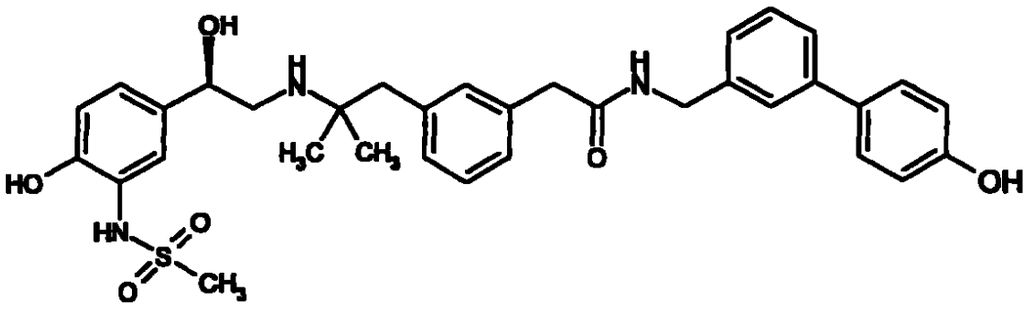


Preparation 23 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 2.49-2.68 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.96-7.17 (m, 7H), 7.23 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H).

MS (electrospray) m/z 590 $[M-H]^-$, 592 $[M+H]^+$, 614 $[M+Na]^+$

Example 7: *N*-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide

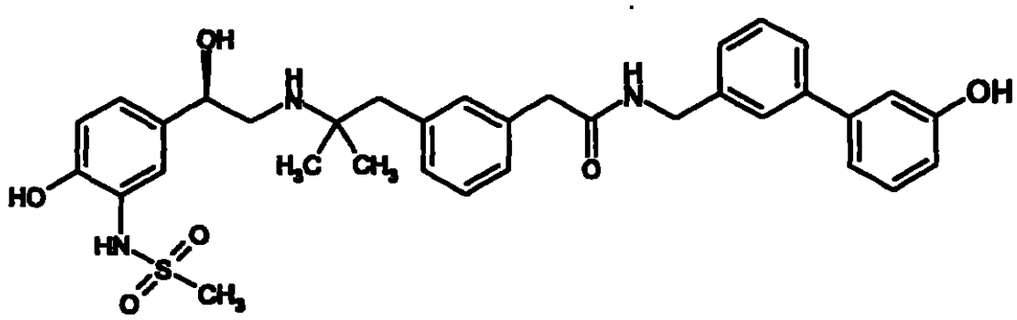


Preparation 24 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.39-4.43 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 6.96-7.01 (dd, 2H), 7.07-7.17 (m, 5H), 7.27-7.31 (dd, 1H), 7.36-7.41 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H) ppm.

MS (electrospray) m/z 618 $[M+H]^+$

Example 8: *N*-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-{3-[2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide



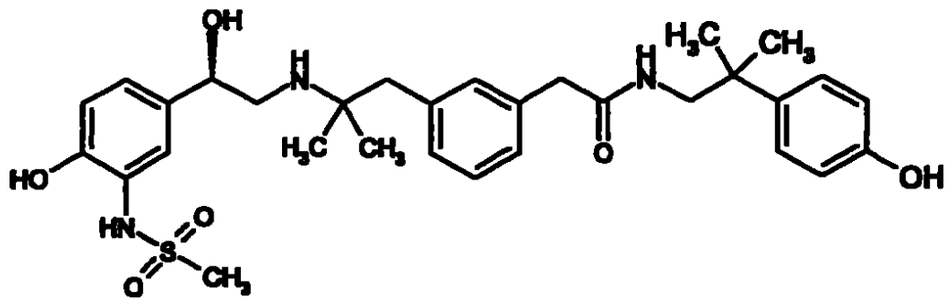
Preparation 25 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 1.16 (s, 6H), 2.85 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H),3.57 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.77-4.79 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.09-7.27 (m, 7H), 7.32 (t, 1H), 7.41-7.42 (m, 3H) ppm.

MS (electrospray) m/z 618 $[M+H]^+$, 6401$[M+Na]^+$, 616 $[M-H]^-$

131
A24

Example 9: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]acetamide

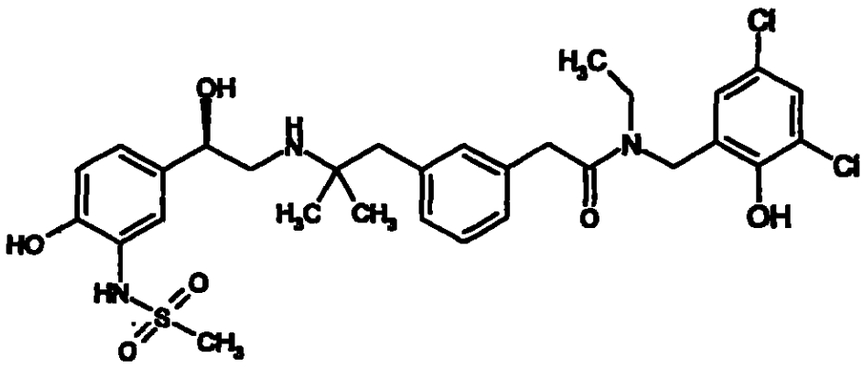


Preparation 26 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (16mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 98:2:0 to 95:5:0.5 to 90:10:1 to yield the title product as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.91 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.11 (s, 6H), 2.56 (s, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 4.42-4.45 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.94-7.03 (m, 4H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.60 (t, 1H).

MS (APCI) m/z 582 $[M-H]^-$, 584 $[M+H]^+$

Example 10: *N*-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

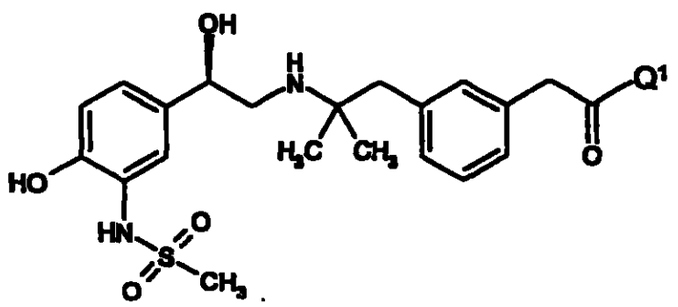


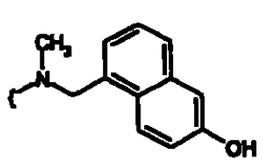
Preparation 27 (0.075mmol) was dissolved in ethanol (4ml) and the solution treated with a solution of ammonium fluoride (18mg, 0.43mmol) in water (300µL). The reaction mixture was then stirred at 50°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was filtered and washed with methanol:water (2ml, 1:1 by volume) to give the title compound as a colourless solid.

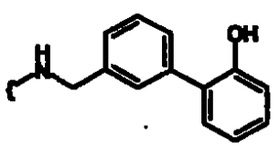
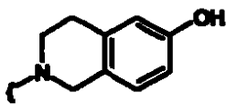
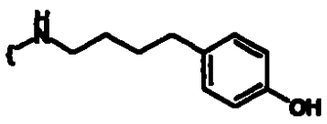
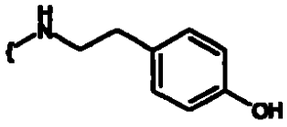
^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.05-1.16 (m, 9H), 2.70-2.96 (m, 7H), 3.32 and 3.34 (2t, 2H), 3.74 and 3.83 (2s, 2H), 4.56 and 4.58 (2s, 2H), 4.64-4.66 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.01-7.26 (m, 7H), 7.36 (dd, 1H).

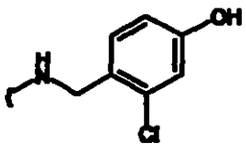
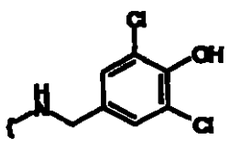
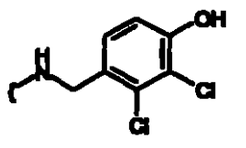
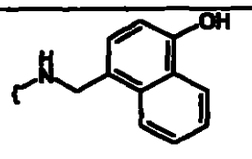
MS (electrospray) m/z 637 [M-H]$^-$

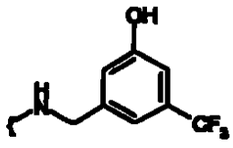
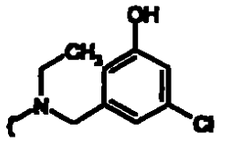
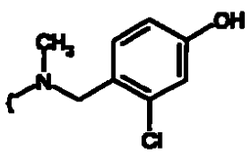
Examples 11 to 32



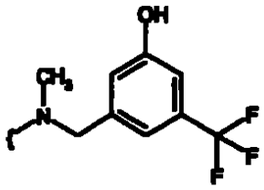
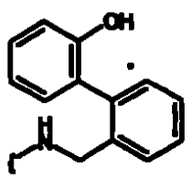
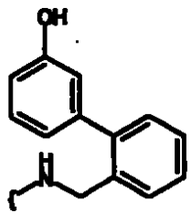
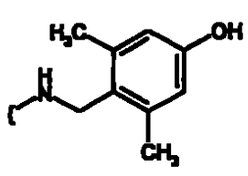
No	Q^1	Data
11		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.85 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.60-2.63 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.61 and 3.75 (2s, 2H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.89 and 5.03 (2s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.93-7.18 (m,

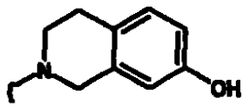
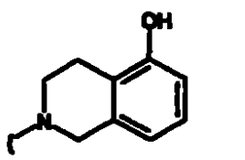
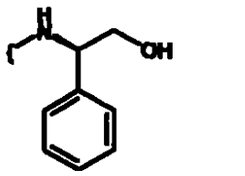
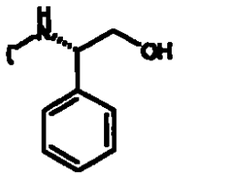
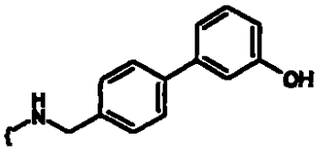
		9H), 7.28 and 7.33 (2t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.92 and 7.74 (2d, 1H). MS (electrospray) m/z 604 [M-H]⁻
12		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.40-4.43 (m, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 616 [M-H]⁻
13		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.89-0.93 (m, 6H), 2.51-2.54 (m, 2H, partially obscured by solvent), 2.58 (s, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.50 and 4.56 (2s, 2H), 6.51-6.60 (m, 2H), 6.73-7.21 (m, 8H) ppm. MS (electrospray) m/z 568 $[M+H]^+$
14		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.90-7.06 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.94 (t, 1H). MS (electrospray) m/z 582 $[M-H]^-$, 584 $[M+H]^+$
15		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 2.48-2.64 (m ,4H), 2.87 (s, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.40-4.43

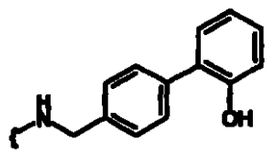
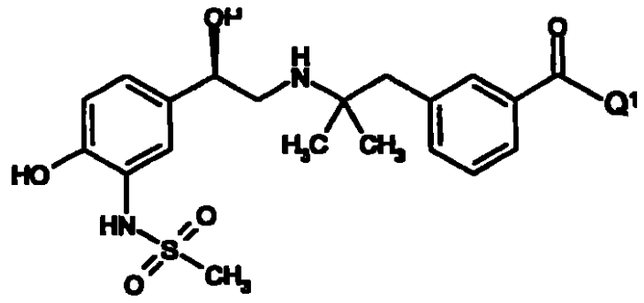
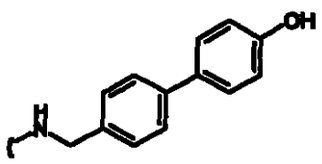
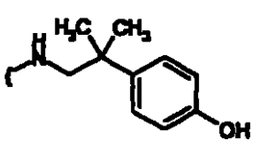
		(m, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.98 (t, 1H). MS (electrospray) m/z 554 $[M-H]^-$
16		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.68-2.92 (m, 7H), 3.51 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.64-4.66 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03-7.22 (m, 6H), 7.36-7.37 (m, 1H). MS (electrospray) m/z 574 $[M-H]^-$, 576 $[M+H]^+$, 598 $[M+Na]^+$
17		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.00 (d, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05-7.18 (m, 5H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.40 (s, 1H). MS (electrospray) m/z 610/612 $[M+H]^+$, 608/610 $[M-H]^-$
18		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.69-4.72 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.38-7.39 (m, 1H) MS (electrospray) m/z 610/612 $[M+H]^+$, 632/634 $[M+Na]^+$, 608/610 $[M-H]^-$
19		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 1.12 (s, 6H), 2.91-2.98 (m, 7H), 3.43 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.75-4.78 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.91

		(d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.09-7.24 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 592 $[M+H]^+$, 614 $[M+Na]^+$, 590 $[M-H]^-$
20		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.65-2.66 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.26-4.27 (m, 2H), 4.42-4.46 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 610 $[M+H]^+$, 632 $[M+Na]^+$, 608 $[M-H]^-$
21		^{1}HNMR (400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.88-0.91 (m, 6H), 0.95-0.98 (m, 3H), 2.50-2.63 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.58 and 3.72 (2s, 2H), 4.39 and 4.47 (2s, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.61-6.67 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.92-7.02 (m, 3H), 7.08 (2, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 604 $[M+H]^+$, 626 $[M+Na]^+$
22		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : rotamers δ 1.16-1.25 (m, 6H), 2.85-3.10 (m, 10H), 3.79 and 3.84 (2s, 2H), 4.62 and 4.63 (2s, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.08-7.31 (m, 4H). LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 590, $[M+Na]^+$ 612.

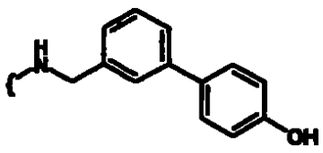
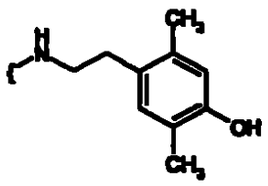
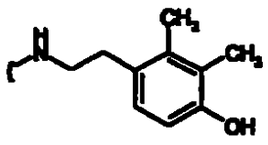
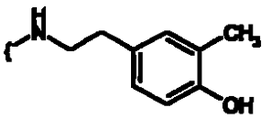
136
134

23		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ: (rotamers) 0.86-0.90 (m, 6H), 2.51 and 2.55 (2s, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.77 and 2.90 (2s, 3H), 3.66 and 3.73 (2s, 2H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.48 and 4.61 (2s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 3H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H) ppm. LRMS (electrospray) : m/z 624 $[M+H]^+$.
24		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.32 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.82-4.86 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.17-7.24 (m, 6H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.46 (d, 1H) ppm. LRMS (electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 618, $[M+Na]^+$ 640, $[M-H]^-$ 616.
25		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.83-4.86 (dd, 1H), 6.75-6.81 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.18-7.25 (m, 6H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.45 (d, 1H) ppm. LRMS (Electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 618, $[M+Na]^+$ 640.
26		^{1}H NMR (400MHz, DMSO$_{d6}$) δ : 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.57 (s, 2H), 2.65-2.66 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 4.33-4.46 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 8.28-8.31 (m, 1H) ppm.

		LRMS (APCI) : m/z 570 $[M+H]^+$
27		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.90 (m, 6H), 2.41-2.72 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.40-4.60 (m, 3H), 6.41-6.59 (m, 2H), 6.81-7.18 (m, 8H) ppm. MS (electrospray) m/z 590 $[M+Na]^+$, 566 $[M-Na]^-$
28		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.9 (m, 6H), 2.41-2.46 (2H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 2.60-2.67 (2H,m), 2.85 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 6.50-6.61 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.91-7.23 (m, 7H) ppm. MS (electrospray) m/z 568 $[M+H]^+$, 590 $[M+Na]^+$
29		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.41 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.58 (d, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.80-7.20 (m, 11H), 8.40 (d, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 578 $[M+Na]^+$
30		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.81 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.00 (m, 9H), 8.40 (d, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 554 $[M-H]^-$
31		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.44 (s,

		2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H) ppm. LRMS (Electrospray) : m/z $[M+H]^+$ 618, $[M+Na]^+$ 640.
32		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 3h), 1.16 (s, 3H), 2.77-3.00 (m, 7H), 3.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.69-4.72 (dd, 1H), 6.89-6.93 (m, 3H), 7.09-7.30 (m, 9H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (s, 1H) ppm. LRMS (Electrospray) : m/z $[M-H]^-$ 616
Examples 34-38 		
33		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.95 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 4.46-4.52 (m, 3H), 6.83-6.86 (m, 3H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.47 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.96-8.99 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 604 $[M+H]^+$
34		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.26 (s, 6H), 2.63-2.70 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.39-3.40 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.84 (d, 1H),

139
F27

		7.05 (d, 1H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.58-7.60 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 570 $[M+H]^+$
35		^{1}HNMR(400MHz, $DMSO_{d6}$) δ : 0.95 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 2.64-2.71 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 8.98-9.01 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 604 $[M+H]^+$
36		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.05 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.70-2.97 (m, 9H), 3.46-3.50 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.66 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 570 $[M+H]^+$
37		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.05 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.70-2.97 (m, 9H), 3.45-3.49 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.66 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 570 $[M+H]^+$, 569 $[M-H]^-$
38		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ : 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.70-2.96 (m, 9H), 3.51-3.54 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm.

		MS (electrospray) m/z 556 $[M+H]^+$

Unless otherwise stated all reactions were carried out under a nitrogen atmosphere.

Abbreviations

TBDMS = *tert*-butyl(dimethyl)allyl

IPA: isopropyl alcohol

THF: Tetrahydrofuran

s = singlet

d = doublet

dd = double doublet

t = triplet

q = quartet

m = multiplet

bs = broad singlet e.g. NH, or OH

The ability of the compounds of the formula (1) to act as potent β2 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 CO_2 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 μM Indomethacin (Sigma I7378), 10 μM Guanethidine (Sigma G8520) and 10 μM Atenolol (Sigma A7655), heated at 37°C and gassed with 95% O_2/5% CO_2, 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 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, bolus addition to the bath using half log increments in concentration. The concentration range used is 1^{e-9} to $1^{e}/3^{e-6}$ 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 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 the present invention are then expressed as relative potency to isoprenaline defined by the ratio (EC_{50} beta-2 agonist)/(EC50 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 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.

According to another alternative, the agonist potency for the β2 receptor of the compounds 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 β2 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 β2 adrenergic receptor (from Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 and Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHOhβ2) 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 µg/ml geneticin (Sigma, G7034) and 10 µg/ml puromycin (Sigma, P8833). Cells were seeded to give about 90 % confluency for testing.

Assay Method

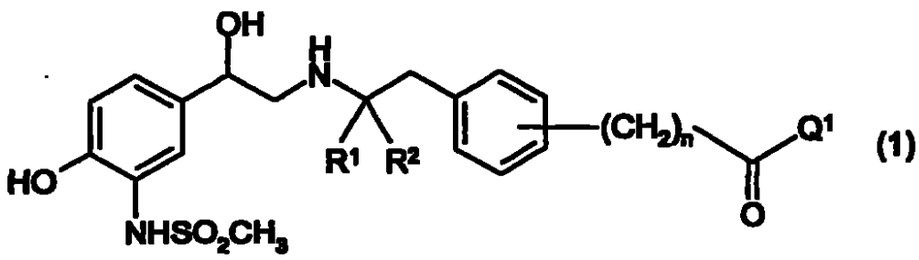
25 µl / well each dose of compound was transferred into a cAMP- Flashplate® (NEN, SMP004B), with 1% DMSO as basal controls and 100 nM Isoprenaline as max controls. This was diluted 1:2 by the addition of 25 µl / well PBS. Cells were trypainised (0.25% Sigma, T4049), washed with PBS (Gibco, 14040-174) and resuspended in stimulation buffer (NEN, SMP004B) to give $1x10^6$ cells / ml CHOhB2. Compounds were incubated with 50 µl / well cells for 1 hour. Cells were then lysed by the addition of 100 µl / well detection buffer (NEN, SMP004B) containing 0.18 µCi / ml ^{125}I-cAMP (NEN, NEX-130) and plates were incubated at room temperature for a further 2 hours. The amount of ^{125}I-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 compounds of formula (1) according to the present invention that are illustrated in examples 1 to 38 above show a β2 cAMP EC_{50} between 0.02 nM and 3.03 nM. The following table illustrate the activity of the compounds of the invention:

Example	EC_{50} (nM)
1	0.03
2	0.24
3	0.02
6	0.16
7	0.26
9	0.45
13	0.08
15	0.09
20	0.29

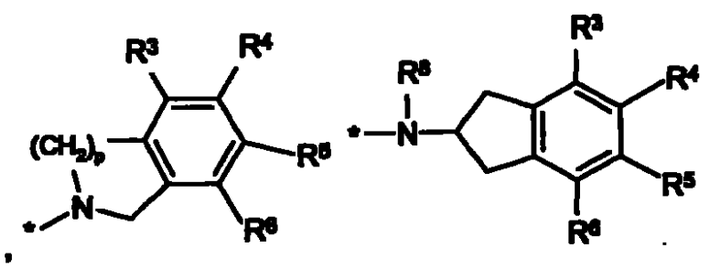
CLAIMS

1. A compound of general formula (1):

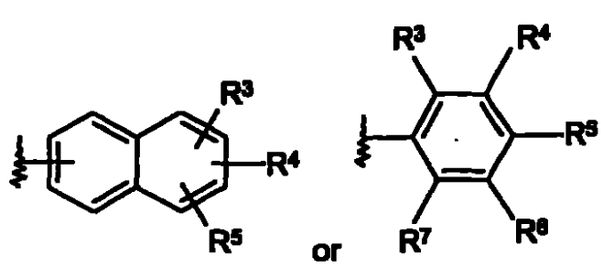


(1)

wherein the $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 group is in the meta or para position, R^1 and R^2 are independently selected from H and C_1-C_4 alkyl, n is 0, 1 or 2 and Q^1 is a group selected from:



and a group *-NR^8-Q^2-A, wherein p is 1 or 2, Q^2 is a C_1-C_4 alkylene optionally substituted with one hydroxy group, R^8 is H or C_1-C_4 alkyl and A is pyridyl optionally substituted with OH, C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with OH, or a group



wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, halo, CN, CF_3, OCF_3, $COOR^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups selected from OR^8, halo and C_1-C_4 alkyl,

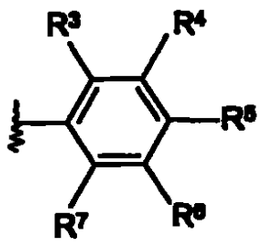
wherein R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1-C_4 alkyl and the * represent the attachment point to the carbonyl group;

wherein the group Q^1 is substituted at least with one hydroxy group;

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

2. A compound according to claim 1 wherein Q^1 is a group *-NR^8-Q^2-A, wherein R^8 is H, CH_3 or CH_2CH_3 and and A is naphtyl substituted by one hydroxy.

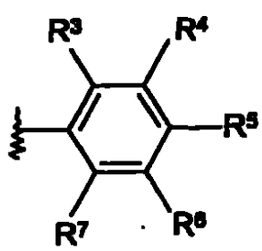
3. A compound according to claim 1 wherein Q^1 is a group *-NR^8-Q^2-A, wherein R^8 is H, CH_3 or CH_2CH_3 and A is a group



wherein one of R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 is OH and the others are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, halo, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H;

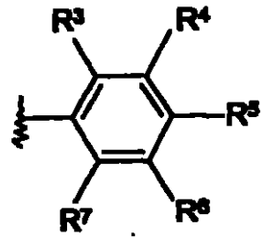
wherein R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1-C_4 alkyl.

4. A compound according to claim 3 wherein Q^1 is a group *-NH-Q^2-A and A is a group



wherein one of R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 is OH and the others are the same or different and are selected from H, OH, CH_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, halo, CF_3, OCF_3, provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H.

5. A compound according to claim 1 wherein Q^1 is a group *-NR^8-Q^2-A, wherein R^8 is H, CH_3 or CH_2CH_3 and A is a group

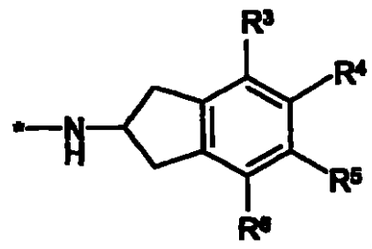


wherein one of R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 is phenyl substituted by OH and the others are H.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein Q^2 is -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, $(C(CH_3)_2)$-, $(CH_2)_4$- or -(CH(CH_2OH))-.

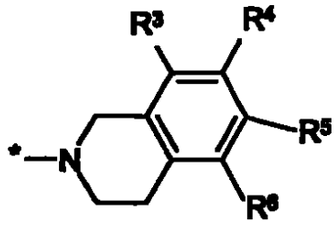
7. A compound according to claim 6 wherein Q^2 is -CH_2-.

8. A compound according to claim 1 wherein Q^1 is



, wherein one of R_3, R_4, R_5 and R_6 is OH and the others are H.

9. A compound according to claim 1 wherein Q^1 is



, wherein one of R_3, R_4, R_5 and R_6 is OH and the others are H.

10. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R^1 is H or C_1-C_4 alkyl and R^2 is C_1-C_4 alkyl.

11. A compound according to claim 11 wherein R^1 is H or CH_3 and R^2 is CH_3.

12. A compound according to claim 12 wherein n is 1.

13. The (R,R)-stereoisomer of a compound according to any one of claims 1 to 12.

14. A compound according to any one of claim 1 to 13 wherein the $(CH_2)_n$-$C(=O)Q^1$ group is in the meta position.

15. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)acetamide;
N-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-(4-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-(4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]acetamide;

148
146

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(6-hydroxy-2-naphthyl)methyl]acetamide;

N-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]acetamide;

N-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(6-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-*N*-methylacetamide;

N-[(2'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(6-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

N-(3,5-Dichloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2,3-Dichloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide ;

149
149

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(4-hydroxy-1-naphthyl)methyl]acetamide ;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hhydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-methylacetamide;

N-(3-Fluoro-5-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-methylacetamide;

N-[(2'-Hydroxybiphenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-[(3'-Hydroxybiphenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(4-Hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(5-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}phenyl)methanesulfonamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]acetamide;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]acetamide;

150
148

N-[(3'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-[(2'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
N-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]-3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide; and,
3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamide.

16. *N*-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide.

17. *N*-[(4'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide.

18. 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]acetamide

19. *N*-[(3'-Hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetamide

20. *N*-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

21. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 or a pharmaceutically acceptable salt or

151
149

derived form thereof, together with customary pharmaceutically innocuous excipients and/or additives.

22. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use as a medicament.

23. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the β2 receptor is involved.

24. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for 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 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 bronchiolytis,

- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,

- 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,

- 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,

- acute lung injury,

- 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.

25 The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 or of a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for the manufacture of a drug having a β2 agonist activity.

26. The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 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 24.

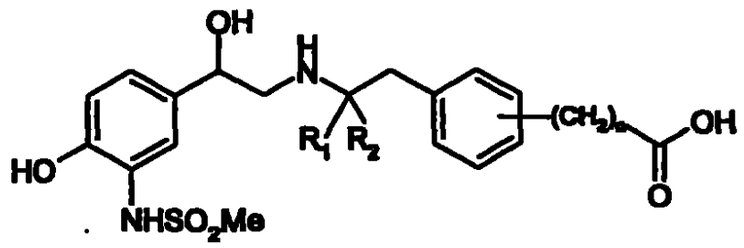
27. A method of treatment of a mammal, including a human being, with a β2 agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound

153
151

of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 20 or with a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof.

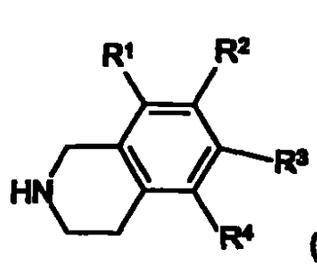
28. A method according to claim 26 where the disease, disorder or condition is selected from the group as described in claim 24.

29. A process for the preparation of a compound of formula (1) according to any one of claims 1 to 20, said process comprising the following steps:
(a) coupling an acid of formula (2):

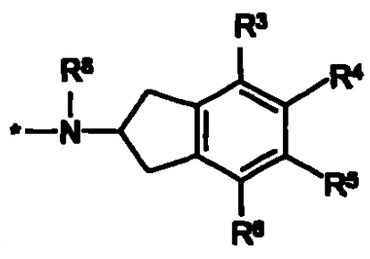


(2)

wherein R^1, R^2 and n are as defined in claim 1,
with an amine of formula NR^5-Q^2-A (3),



(3'), or



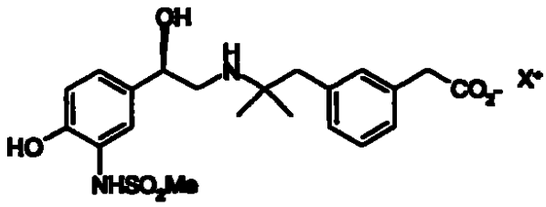
(3''),

wherein R^3 to R^6, R^6, Q^2 and A are as defined in claim 1,

(b) isolating said compound of formula (1).

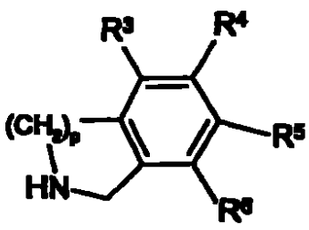
30. A process for the preparation of a compound of formula (1) according to claim 1 wherein R^1 and R^2 are methyl and n is 1, said process comprising the following steps

(a) reacting a compound of formula (21)

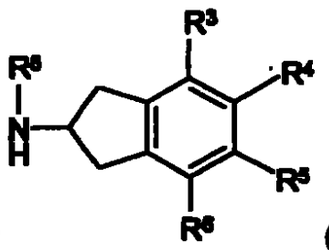


(21)

where X is H, K, Na, Li and potentially an organic amine base or other metal salt,, with a suitable amine of formula NHR^8-Q^2-A (3),



(3'), or

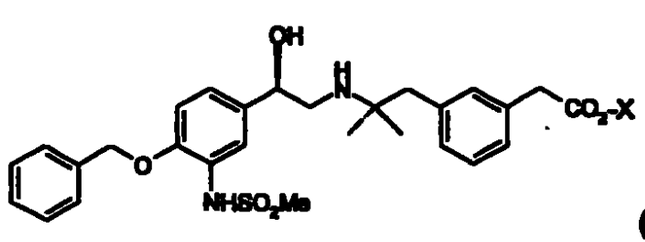


(3")

in the presence of a conventional coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or dicyclohexylcarbodiimide in a suitable solvent such as pyridine dimethylformamide and dimethylacetamide optionally in the presence of an organic base and an additive in order to obtain said compound of formula (1).

(b) isiolating said compound of formula (1).

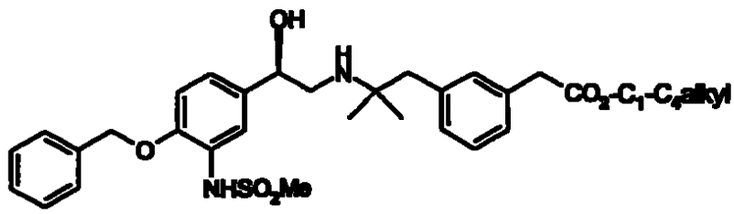
31. A process according to claim 30 where said compound of formula (21) is obtained by hydrogenation of a compound of formula (22)



(22)

wherein X is H, Na, Li or K and an potentially an organic amine or other metal salts, in the presence of a suitable solvent such as methanol, IPA, THF and water and in the presence of a suitable catalyst such as palladium hydroxide n carbon or palladium on carbon.

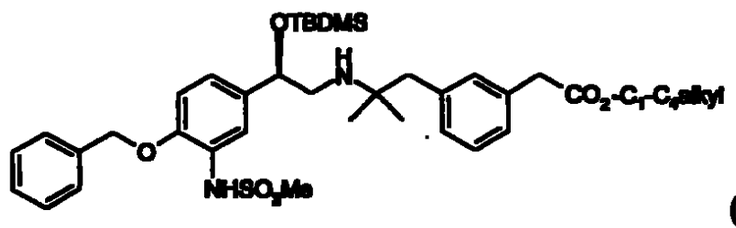
32. A process according to claim 31 where said compound of formula (22) is obtained by by reacting a compound of formula (23)



(23)

with M-OH wherein M is selected from Na, or LIK, optionally in the presence of a suitable solvent such as propionitrile, tetrahydrofunan or dioxane.

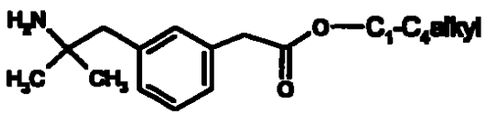
33. A process according to claim 32 wherein said compound of formula (23) is obtained by deprotecting a compound of formula (24)



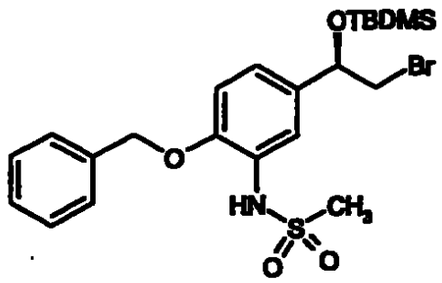
(24)

using a deprotecting agent such as tetrabutylammonium fluoride, HF, or triethylamine trihydrofluoride in the presence of a suitable solvent such as propionitrile.

34. A process according to claim 33 wherein said compound of formula (24) is by reacting a compound of formula



with a compound of formula



in the presence of a suitable solvent such as propionitrile, THF, toluene, ethyl acetate, acetonitrile, propionitrile, dioxane, DMF, DMSO, and optionally in the presence of a base such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, Hunig's base or triethylamine, at a temperature between 50°C and 150°C for 12 to 36 hours.

35. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 20 with other therapeutic agent(s) selected from:

(a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,

(b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,

(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,

(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, such as DAGR (dissociated agonists of the corticoid receptor)

(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-B_1 - and B_2 -receptor antagonists,

(o) Immunosuppressive agents,

(p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),

(q) Tachykinin NK_1, NK_2 and NK_3 receptor antagonists,

(r) Elastase inhibitors,

(s) Adenosine A2a receptor agonists,

(t) Inhibitors of urokinase,

(u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,

(v) Modulators of the NFκβ pathway, e.g. IKK inhibitors,

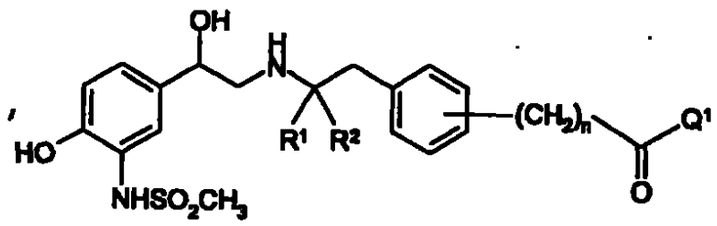
(w) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, syk kinase or JAK kinase inhibitor

(x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive, and

(y) Antibiotics.

DERIVADOS DE SULFONAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

Esta invención se refiere a agonistas β2 de fórmula general:



(1)

en la que R^1, R^2, n y Q^1 tienen los significados que se indican a continuación, y a procedimientos para la preparación de, composiciones que contienen y a los usos de tales derivados.

Los adrenoceptores son miembros de la gran superfamilia de receptores unidos a la proteína G. La subfamilia de adrenoceptores está a su vez dividida en las subfamilias α y β estando la subfamilia β compuesta de al menos 3 subtipos de receptores: β1, β2 y β3. Estos receptores muestran patrones de expresión diferenciales en tejidos de diversos sistemas y órganos de mamíferos. Los receptores adrenérgicos β2 (β2) se expresan principalmente en células de músculo liso (por ejemplo células de músculo liso vascular, bronquial, uterino o intestinal), mientras que los receptores adrenérgicos β3 se expresan principalmente en tejidos grasos (por lo tanto los agonistas de β3 podrían ser potencialmente útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes) y los receptores adrenérgicos β1 se expresan principalmente en tejidos cardiacos (por lo tanto los agonistas β1 se usan principalmente como estimulantes cardiacos).

La patofisiología y tratamientos de enfermedades de las vías respiratorias se ha revisado de forma extensiva en la bibliografía (como referencia véase Barnes, P.J. Chest, 1997, 111:2, p 17S-26S y Bryan, S.A. et al, Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, p 25-42) y por lo tanto sólo se incluirá en este documento un breve resumen para proporcionar información sobre los antecedentes.

Los glucocorticosteroides, anti-leucotrienos, teofilina, cromonas, anti-colinérgicos y agonistas β2 constituyen clases de fármacos que se usan en la actualidad para tratar enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas tales como asma y enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias (COPD). Las pautas de tratamiento para estas enfermedades incluyen agonistas β2 inhalados de actuación a corto y largo plazo. Los agonistas β2 de actuación a corto plazo y comienzo rápido se usan para broncodilatación "de rescate" mientras que las formas de actuación prolongada proporcionan un alivio sostenido y se usan como terapia de mantenimiento.

La broncodilatación está mediada por el agonismo del adrenoreceptor β2 expresado en las células del músculo liso de las vías respiratorias, lo que tiene como resultado la relajación y por tanto la broncodilatación. De esta forma, como antagonistas funcionales, los agonistas β2 pueden evitar e invertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo leucotrieno D4 (LTD4), acetilcolina, bradiquinina, prostaglandinas, histamina y endotelinas. Como los receptores β2 están tan ampliamente distribuidos en las vías respiratorias, los agonistas β2 también pueden afectar a otros tipos de células que juegan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha informado de que los agonistas β2 pueden estabilizar a los mastocitos. La inhibición de la liberación

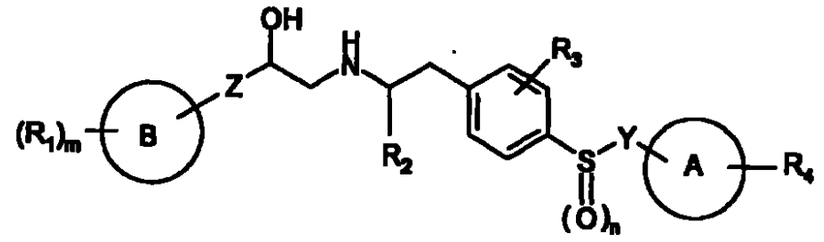
de sustancias broncoconstrictoras puede ser la forma en la que los agonistas β2 bloquean la broncoconstricción inducida por los alergenos, ejercicio y aire frío. Además, los agonistas β2 muestran neurotransmisión colinérgica en las vías respiratorias de seres humanos, lo que puede tener como resultado un menor reflejo colinérgico de broncoconstricción.

Además de las vías respiratorias, también se ha establecido que los adrenoceptores β2 se expresan también en otros órganos y tejidos y de esta forma los agonistas β2, tales como aquellos descritos en la presente invención, pueden tener aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, aquellas del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardiaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, psoriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en afecciones en las que es positivo reducir la acidez gástrica, particularmente en úlceras gástricas y pépticas.

Sin embargo, numerosos agonistas β2 están limitados en su uso, debido a su baja selectividad o sus efectos secundarios adversos producidos por una alta exposición sistémica y mediados principalmente por la acción sobre adrenorreceptores β2 expresados fuera de las vías respiratorias (temblor muscular, taquicardia, palpitaciones, fatiga). Por lo tanto, existe una necesidad de mejores agentes de esta clase.

En consecuencia, todavía existe una necesidad de nuevos agonistas β2 que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en términos de potencia, farmacocitnética o duración de la acción. En este contexto, la presente invención se refiere a nuevos agonistas β2.

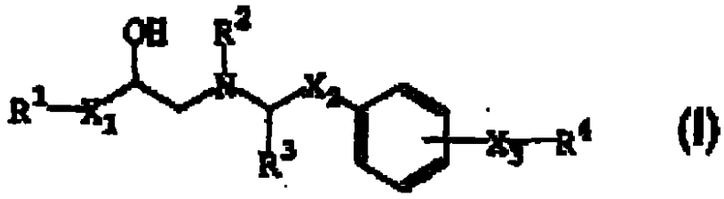
Ya se han descrito diversos derivados de sulfonamida. Por ejemplo, el documento WO02066250 describe compuestos activos como agonistas β3, selectivos sobre β2 de fórmula:



(I)

en la que m puede ser 2, R_1 puede ser H, OH o $NR_5SO_2R_6$ (siendo R_5 H o alquilo C_1-C_8), Z puede ser un enlace, R_2 puede ser H o alquilo C_1-C_8, R_4 puede ser alquilo C_1-C_8, B puede ser fenilo, Y es alquilo C_1-C_8 y A puede ser fenilo.

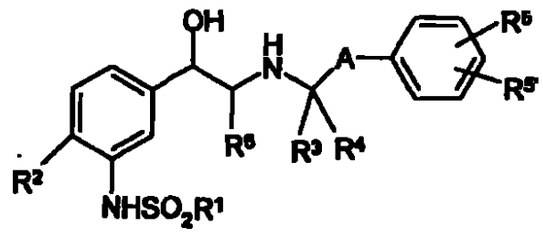
El documento WO02/000622 describe agonistas β3 selectivos de fórmula:



(I)

en la que R^1 puede ser fenilo sustituido con hidroxi y alquilsulfonilamino, X_1 puede ser un enlace, R^2 puede ser hidrógeno, R^3 es hidrógeno o hidroxialquilo, X_2 puede ser CH_2, X_3 es un enlace, O o NH y R^4 es un grupo cíclico.

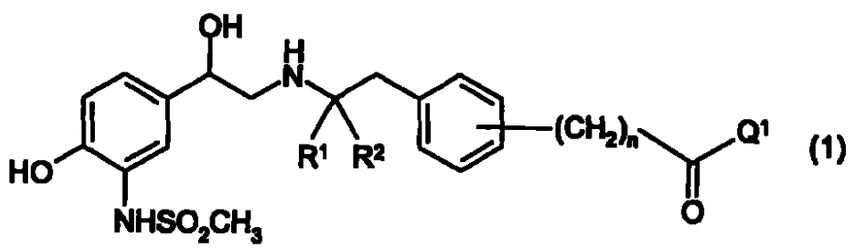
También se describen otros derivados de sulfonamida en la Patente de Estados Unidos 5.776.983 como agonistas de β3. Más específicamente son compuestos de fórmula:



en la que R^1 puede ser CH_3, R^2 puede ser OH, R^5 puede ser H, R^3 puede ser H o alquilo, R^4 puede ser H, alquilo, R^5 puede ser H, $R^{5'}$ puede ser $C(O)NR^{6}R^{6'}$ donde R^6 y $R^{6'}$ pueden ser H o alquilo inferior.

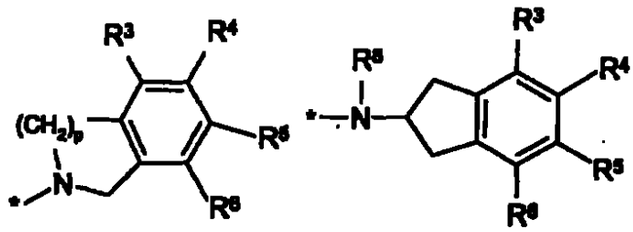
Sin embargo, ninguno de los derivados de sulfonamida anterior ha mostrado una actividad agonista β2 y un perfil farmacológico que le permita ser usado como fármaco eficaz en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β2, en particular enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias u otras enfermedades tales como las citadas anteriormente.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (1):

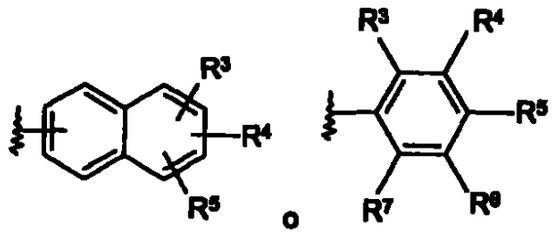


(1)

en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en posición meta o para, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_4, n es 0, 1 o 2 y Q^1 es un grupo seleccionado entre:



y un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde p es 1 o 2, Q^2 es un alquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con OH o un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, halo, CN, CF_3, OCF_3, $COOR^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4;

donde R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

donde el grupo Q^1 está sustituido al menos con un grupo hidroxi;

o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (1) son agonistas de los receptores β2, que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones

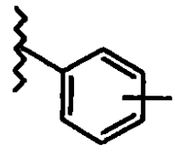
mediadas por β2, mostrando una excelente potencia, en particular cuando se administran vía inhalación.

En la fórmula general (1) proporcionada anteriormente en este documento, alquilo C_1-C_4 y alquileno C_1-C_4 denotan un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Esto también se aplica si llevan sustituyentes o existen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales O-alquilo (C_1-C_4), radicales S-alquilo (C_1-C_4), etc ... Son ejemplos de radicales alquilo (C_1-C_4) adecuados metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo ... Son ejemplos de radicales alcoxi (C_1-C_4) adecuados metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *iso*-propiloxi, *n*-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

El cicloalquilo C_3-C_7 incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los cicloalquilo C_3-C_7 preferidos se sustituyen con OH.

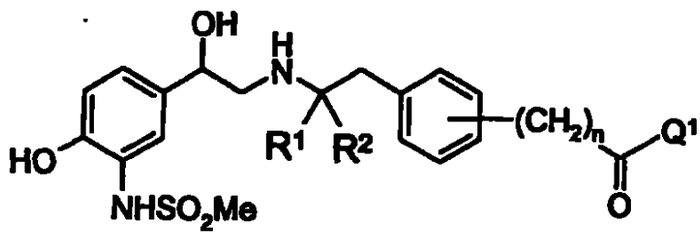
Finalmente, halo denota un átomo halógeno seleccionado entre el grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo, en particular, flúor o cloro.

A continuación, el enlace libre en el grupo fenilo tal como en la estructura que se indica a continuación,



. significa que el fenilo puede sustituirse en posición meta o para.

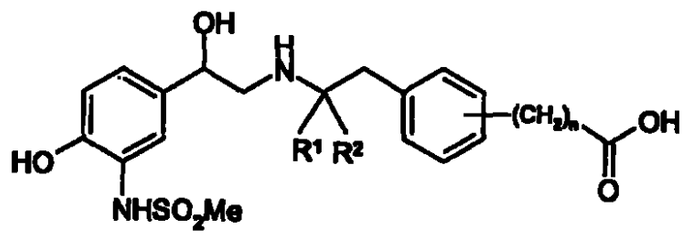
Los compuestos de fórmula (1)



(1)

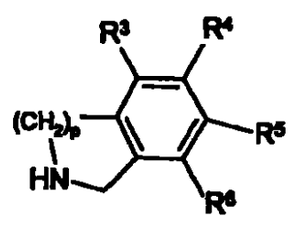
pueden prepararse usando procedimientos convencionales tales como los siguientes procedimientos ilustrativos en los que R^1, R^2, Q^1, y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (1) a menos que se indique lo contrario.

Los derivados amida de fórmula (1) pueden prepararse uniendo un ácido de fórmula (2) o una sal del mismo:

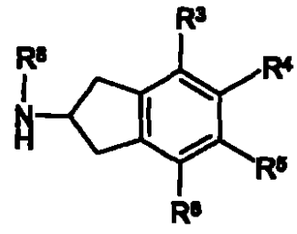


(2)

con una amina de fórmula NHR^6-Q^2-A (3),



(3'), o



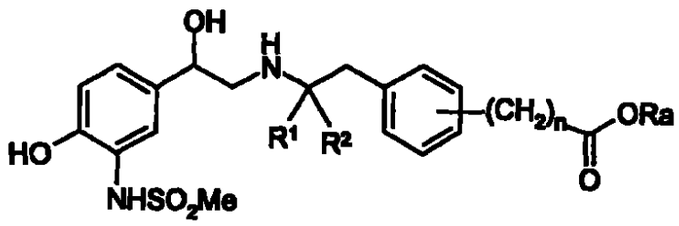
(3'').

El acoplamiento se realiza generalmente en un exceso de dicha amina como receptor del ácido, con un agente de acoplamiento convencional (por 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 *N,N*-diisopropiletilamina). La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado tal como piridina, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo y a una temperatura comprendida entre 10ºC y 40ºC (temperatura ambiente) durante un periodo de 1-24 horas.

Dicha amina (3), (3') o (3") está disponible en el mercado o puede prepararse por procedimientos convencionales bien conocidos por los especialistas (por ejemplo, reducción, oxidación, alquilación, unión mediada por metal de transición, protección, desprotección etc) a partir de materiales disponibles en el mercado.

El ácido de fórmula (2) puede prepararse a partir del correspondiente éster de fórmula (4):

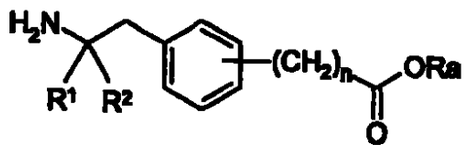


(4)

donde Ra es un grupo protector ácido adecuado, preferiblemente un grupo alquilo (C_1-C_4), que incluye, pero sin limitación, metilo y etilo, de acuerdo con cualquier procedimiento conocido por el especialista 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 por tratamiento con ácido o base acuosa (por ejemplo,

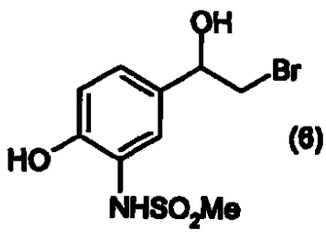
cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo agua, propionitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua) a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C durante un periodo de 1 a 40 horas.

El éster de fórmula (4) puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (5):



(5)

en la que Ra y n son como se han definido anteriormente, con un bromuro de fórmula (6):

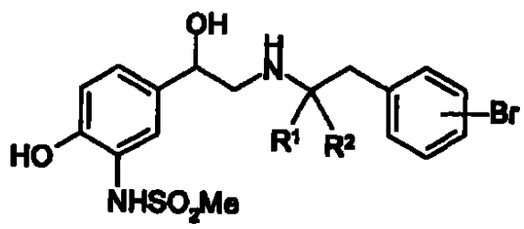


(6)

En un procedimiento típico, la amia 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, propionitrilo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante un periodo de 12 a 48 horas.

El bromuro de fórmula (6) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento del documento WO 02/06258 (p. 36, ejemplo 14a).

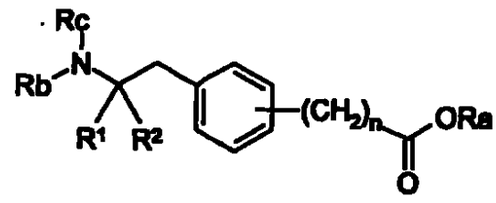
Alternativamente, el éster de fórmula (4) en el que n=1 puede prepararse a partir del bromuro de fórmula (7):



(7)

En un procedimiento típico el bromuro (7) se trata con un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II)) en una atmósfera de monóxido de carbono usando RaOH como disolvente (por ejemplo MeOH, EtOH) a alta temperatura (100ºC) y presión (hasta 100 psi (690 kPa)) dando el éster de fórmula (4).

La amina de fórmula (5), en la que R_1 es Me y R_2 es H, puede prepararse como el enantiómero (R) o (S) a partir de la amina protegida correspondiente de fórmula (8):

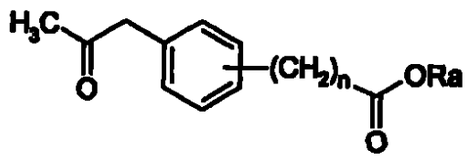


(8)

en la que Ra y n son como se han definido anteriormente y Rb y Rc representan cualquier sustituyente adecuado de forma que HNRbRc es una amina quiral (por ejemplo, Rb puede ser hidrógeno y Rc puede ser α-metilbencilo), con la condición de que los enlaces entre N y Rb y N y Rc

puedan escindirse fácilmente dando la amina libre de fórmula (5) usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno, tal como la que se encuentra en el libro de texto T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis , A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

La amina de fórmula (8) puede prepararse como diastereómero individual por reacción de una amina de fórmula HNRbRc con una cetona de fórmula (9):

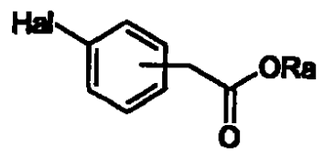


(9)

en la que Ra, Rb, Rc y n son como se han definido anteriormente.

En un procedimiento típico, la reacción de la cetona de fórmula (9) con la amina de fórmula HNRbRc conduce a un intermedio quiral que a su vez se reduce con un agente reductor adecuado (por ejemplo cianoborohidruro sódico de fórmula $NaCNBH_3$ o triacetoxiborohidruro sódico de fórmula $Na(OAc)_3BH$) 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) dando la amina de fórmula (8) como una mezcla de diastereómeros. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 20ºC y 80ºC durante un periodo de 3 a 72 horas. El producto resultante se transforma posteriormente en la sal clorhidrato y se cristaliza selectivamente en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados (por ejemplo isopropanol, etanol, metanol, éter diisopropílico o éter diisopropílico/metanol) dando (8) como diastereómero indivudual.

La cetona de fórmula (9) en la que n=1 puede prepararse mediante un acoplamiento mediado con paladio de un haluro de arilo de fórmula (10):

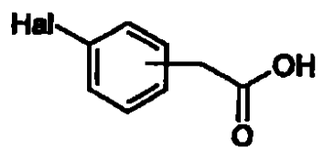


(10)

en la que Ra es como se ha definido anteriormente y Hal representa un átomo halógeno, que incluye, pero sin limitación, bromo y yodo, con un enolato o equivalente a enolato.

En un procedimiento típico, el haluro de arilo de fórmula (10) se hace reaccionar con un enolato de estaño generado in-situ por 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 $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}Tol)_3$) en un disolvente no polar (por ejemplo tolueno, benceno, hexano). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80ºC y 110ºC durante un periodo de 6 a 16 horas.

El haluro de arilo de fórmula (10) puede obtenerse por esterificación del correspondiente ácido de fórmula (11):



(11)

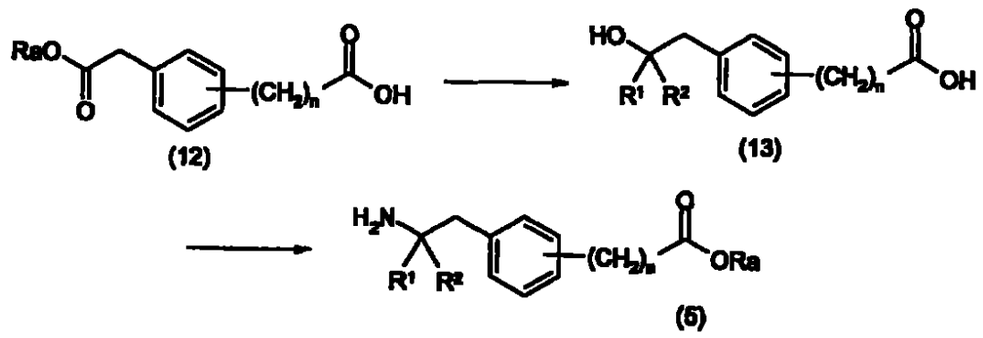
donde Hal es como se ha definido anteriormente, de acuerdo con cualquier procedimiento que conoce bien el especialista en la técnica para preparar un éster a partir de un ácido, sin modificar el resto de la molécula.

En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (11) se hace reaccionar con un disolvente alcohólico de fórmula RaOH, donde Ra es como se ha definido anteriormente, en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno a una temperatura de entre 10ºC y 40ºC (temperatura ambiente) durante 8 a 16 horas.

El ácido de fórmula (11) es un producto comercial.

La amina de fórmula (5), en la que $R_1 = R_2$ = alquilo, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 1



donde R^1, R^2 y Ra son como se han definido anteriormente.

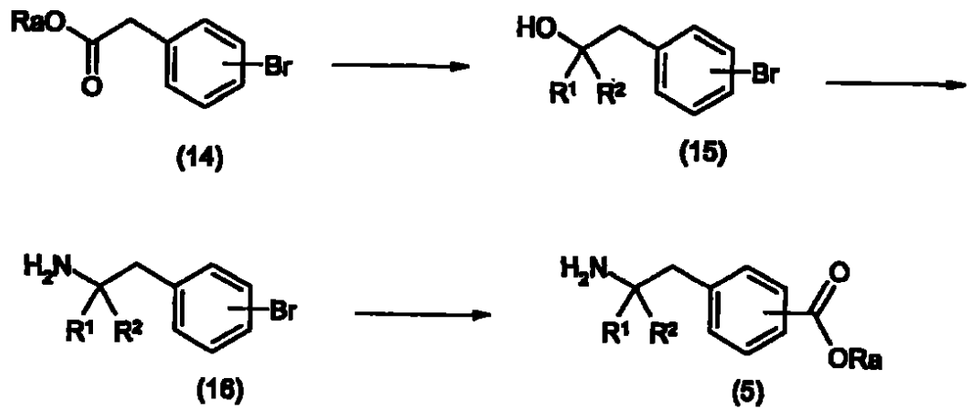
En un procedimiento típico, el éster de fórmula (12) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R^2MgBr, R^2MgCl o R^2Li) dando el correspondiente alcohol terciario de fórmula (13) usando el procedimiento descrito anteriormente.

Dicho alcohol terciario de fórmula (13) se trata después con un alquil nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) dando un intermedio protegido que a su vez se escinde usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la que se menciona en libros de texto. El

aminoácido resultante se esterifica después usando el procedimiento descrito en este documento dando la amina de fórmula (5).

Alternativamente, la amina de fórmula (5), en la que $R^1 = R^2$ = alquilo C_1-C_4 y n=0, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 2



donde R^1, R^2 y Ra son como se han definido anteriormente.

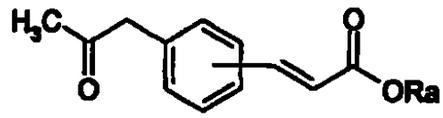
En un procedimiento típico, el éster de fórmula (14) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R^2MgBr, R^2MgCl o R^2Li) dado el correspondiente alcohol terciario de fórmula (15) usando el procedimiento descrito anteriormente.

Dicho alcohol terciario de fórmula (15) se trata después con un alquil nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) dando un intermedio protegido que a su vez se escinde usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la que se menciona en libros de texto dando la bromo amina (16).

La bromo amina resultante (16) se trata con un catalizador de paladio

adecuado (por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroncen]dicloropaladio(II)) en una atmósfera de monóxido de carbono usando RaOH como disolvente (por ejemplo, MeOH, EtOH) a alta temperatura (100ºC) y presión (100 psi (690 kPa)) dando el éster de fórmula (5).

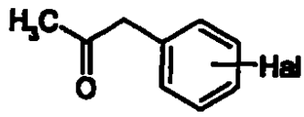
La cetona de fórmula (9) en la que n=2 puede prepararse por reducción de un alqueno de fórmula (17):



(17)

En un procedimiento típico, una solución de la olefina de fórmula (17) en un disolvente adecuado (por ejemplo metanol, etanol, acetato de etilo) se trata con un catalizador de paladio (por ejemplo paladio al 10% sobre carbón) y se agita en una atmósfera de hidrógeno, opcionalmente a alta presión (por ejemplo 60 psi (414 kPa)), a temperatura entre temperatura ambiente y 60ºC durante un periodo de 8-24 horas.

El alqueno de fórmula (17) puede prepararse mediante un acoplamiento mediado con paladio de una olefina activada con un haluro de arilo de fórmula (18):



(18)

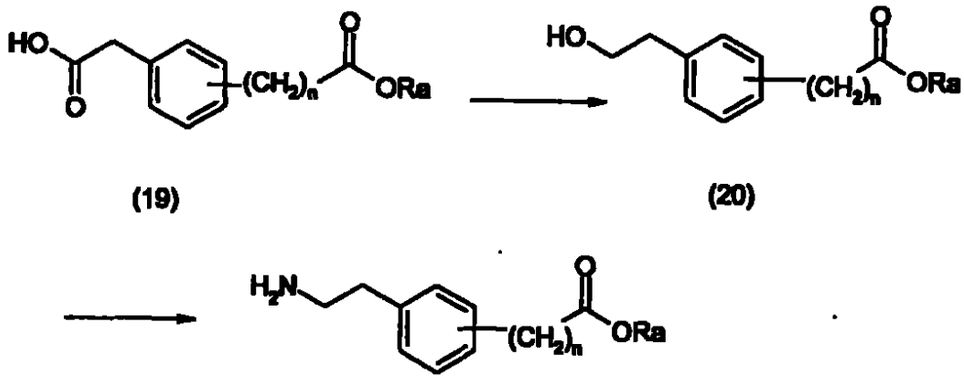
En un procedimiento típico, el haluro de arilo (18) se acopla con un éster de vinilo (por ejemplo acrilato de metilo) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) de fórmula $Pd(PPh_3)_4$, acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de fórmula $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$

o cloruro de (difenilfosfino)ferrocenil paladio de fórmula dppfPdCl$_2$) en un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tolueno), opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura de entre 40ºC y 110ºC durante un periodo de 8 a 24 horas.

La cetona de fórmula (18) es un producto comercial.

La amina de fórmula (5), en la que R^1 y R^2 son ambos H, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 3



(19) (20)

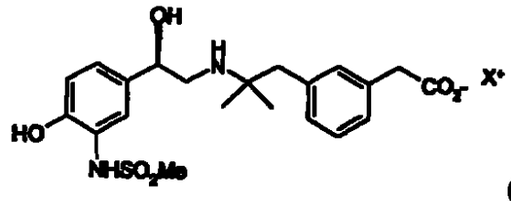
donde R^1, R^2 y Ra son como se han definido anteriormente.

En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (19) se reduce preferiblemente al alcohol correspondiente (20) en presencia del éster. Esto se puede realizar por formación del acil imidazol o anhídrido mixto y reducción posterior con borohidruro sódico u otro agente reductor adecuado.

Dicho alcohol primario de fórmula (20) se convierte después en un grupo saliente tal como mesilato, tosilato, bromuro o yoduro y se desplaza con una amina nucleófila apropiada. El nucleófilo preferido es el ión azida que puede reducirse después a la amina primaria por hidrogenación o trifenilfosfina. Otros nucleófilos alternativos podrían incluir amoniaco o alquilaminas tales como

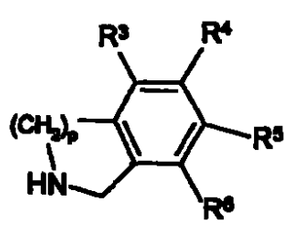
bencilamina o alilamina y escisión posterior del grupo alquilo para proporcionar la amina.

En un procedimiento típico, los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 y R^2 son metilo y n es 1, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (21)

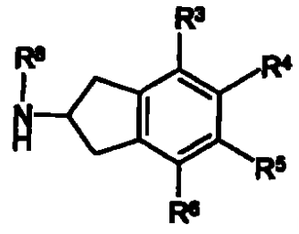


(21)

en la que X es H, K, Na, Li y potencialmente una base amina orgánica u otra sal de metal, con una amina adecuada de fórmula NHR^5-Q^2-A(3)

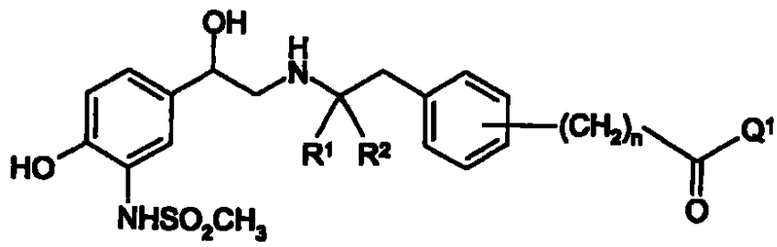


(3'), o



(3")

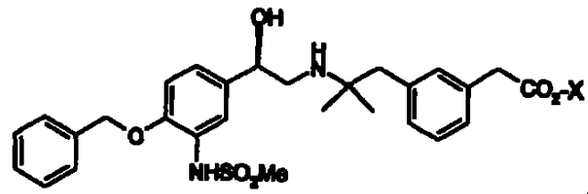
en presencia de un agente de acoplamiento concencional tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diciclohexilcarbodiimida en un disolvente adecuado tal como piridindimetilformamida y dimetilacetamida opcionalmente en presencia de una base orgánica (tal como base de Hunig) y un aditivo (tal como 1-hidroxibenzotriazol) para obtener un compuesto de fórmula (1):



(1)

en la que R^1 y R^2 son metilo y n es 1.

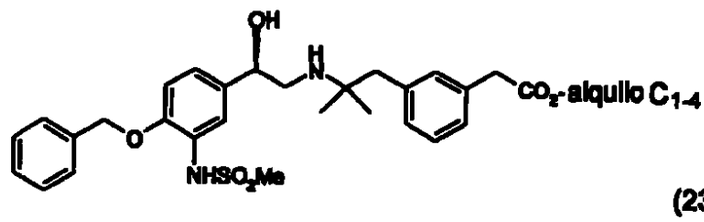
Dicho compuesto de fórmula (21) puede obtenerse por hidrogenación de un compuesto de fórmula (22)



(22)

en la que X es H, Na, Li o K y potencialmente una amina orgánica u otras sales de metales, en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol, IPA, THF y agua y en presencia de un catalizador adecuado tal como hidróxido de paladio sobre carbono o paladio sobre carbono.

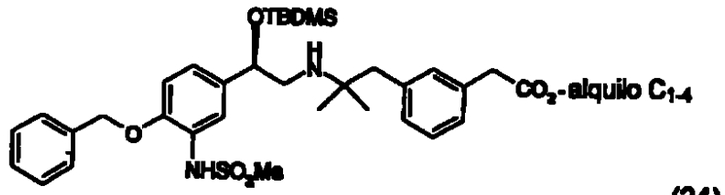
Dicho compuesto de fórmula (22) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (23)



(23)

con M-OH donde M se selecciona entre Na, K o Li, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, tetrahidrofurano o dioxano, preferiblemente propionitrilo.

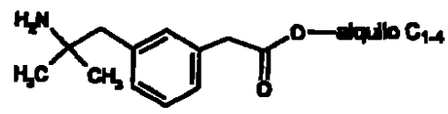
Dicho compuesto de fórmula (23) puede obtenerse desprotegiendo un compuesto de fórmula (24)



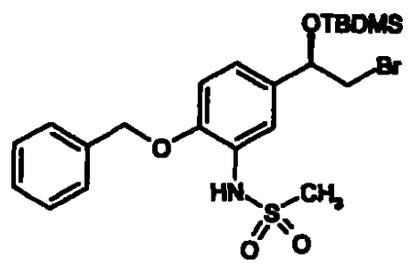
.(24)

usando un agente desprotector tal como fluoruro tetrabutilamónico, HF, o trifluorhidrato de trietilamina en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo.

Dicho compuesto de fórmula (24) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, THF, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, propionitrilo, dioxano, DMF, DMSO, y opcionalmente en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, base de Hunig o trietilamina, a una temperatura

de entre 50ºC y 150ºC durante 12 a 36 horas.

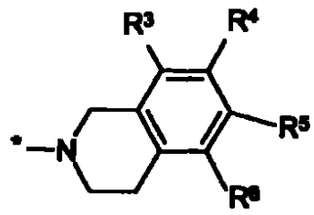
Para algunas de las etapas de los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (1) descritos anteriormente en esta memoria, puede ser necesario proteger funciones potencialmente reactivas que no se desee que reaccionen y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse procedimientos de protección y desprotección tales como los descritos en T.W. GREENE *(Protective Groups in Organic Synthesis, A.* Wiley-Interscience Publication, 1981) o en P. J. Kocienski *(Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones anteriores y preparaciones de nuevos materiales de partida usados en los procedimientos precedentes son convencionales y los especialistas en la técnica conocerán las condiciones de reacción y los reactivos apropiados para su realización o preparación así como procedimientos para aislar los productos deseados, con referencia a precedentes en la bibliografía y ejemplos y preparaciones adjuntos.

Además, los compuestos de fórmula (1) así como los intermedios para la preparación de los mismos pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

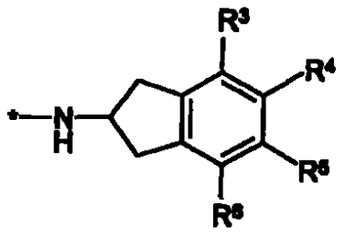
Preferiblemente Q^2 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH(CH_2OH))-$.

Preferiblemente, Q^1 es



, donde uno de R_3, R_4, R_5 y R_6 es OH y los demás son H.

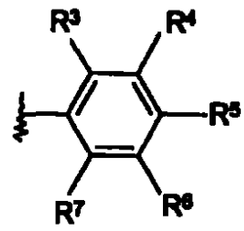
Preferiblemente Q^1 es



, donde uno de R_3, R_4, R_5 y R_6 es OH y los demás son H.

Preferiblemente Q^1 es un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde R^8 es H, CH_3 o CH_2CH_3, Q^2 es un alquileno C_1-C_4 y A es naftilo sustituido con un hidroxi.

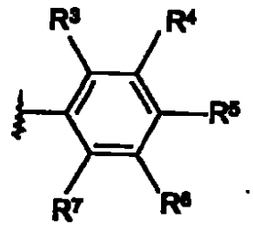
Preferiblemente, Q^1 es un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde R^8 es H, CH_3 o CH_2CH_3, Q^2 es un alquileno C_1-C_4 y A es un grupo



en la que uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es OH y los demás son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, halo, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H;

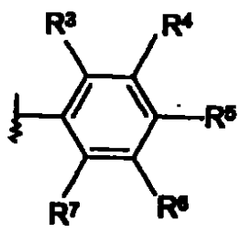
donde R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4.

Más preferiblemente, Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, donde Q^2 es -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_4$-, -CH_2-$C(CH_3)_2$- preferiblemente -CH_2-, y A es un grupo



en la que uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es OH y los demás son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, OH, CH_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, halo, CF_3, OCF_3, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H.

Preferiblemente, Q^1 es un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde R^8 es H, CH_3 o CH_2CH_3, Q^2 es un alquileno C_1-C_4 y A es un grupo



en la que uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es fenilo sustituido con OH y los demás son H.

En los grupos anteriores de compuestos, se prefieren particularmente los siguientes sustituyentes:

R^1 es H o alquilo C_1-C_4 y R^2 es alquilo C_1-C_4. Más preferiblemente, R^1 es H o CH_3 y

R^2 es CH_3.

n es 0 ó 1. Más preferiblemente n es 1.

R^1 es H y R^2 es CH_3 y n es 1.

R^1 es CH_3, R^2 es CH_3 y n es 1.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula (1) como se describe posteriormente en la sección de Ejemplos de este documento, es decir:

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)acetamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(4-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(4-Hidroxi-3,5-dimetilbencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(2-hidroxi-1-naftil)metil]acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(6-hidroxi-2-naftil)metil]acetamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]acetamida;

N-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-N-etil-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(6-hidroxi-1-naftil)metil]-N-metilacetamida;

N-[(2'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Hidroxi-5-{(*1R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[2-(6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]etil}fenil)metanosulfonamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(3,5-Dicloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2,3-Dicloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-

[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(4-hidroxi-1-naftil)metil]acetamida ;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil]acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-N-etil-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-metilacetamida;

N-(3-Fluoro-5-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-metilacetamida;

N-[(2'-Hidroxibifenil-2-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(3'-Hidroxibifenil-2-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(4-Hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Hidroxi-5-{(*1R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[2-(7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]etil}fenil)metanosulfonamida;

N-(2-Hidroxi-5-{(*1R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[2-(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]etil}fenil)metanosulfonamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-

feniletil]acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida;

N-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(2'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(4-Hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(4-Hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida; y,

3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se prefieren generalmente los compuestos de fórmula (I) en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en posición meta.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácidos y sales de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato y xinafoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, dolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcicas.

Como revisión de las sales adecuadas, véase Stahl y Wermuth, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (1) pueden prepararse por uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o base deseado;

(ii) retirando un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (1) o abriendo el anillo de un precursor

cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada y en forma solvatada. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, al contrario que los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Como revisión de tales complejos véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (Agosto, 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se han definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los hábitos polimórficos y cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen a continuación en este documento y compuestos marcados con isótopos de fórmula (1).

Como se ha indicado, los denominados "pro-fármacos" de los compuestos de fórmula (1) también están dentro del alcance de la invención. De esta forma, ciertos derivados de compuestos de fórmula (1) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, al administrarse en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (1) con la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "pro-fármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (1) con ciertos restos que los especialistas en la técnica conocen como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de fórmula (1) se reemplaza por alquilo (C_1-C_8);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (1) se reemplaza con alcanoiloximetilo (C_1-C_8); y

(iii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR donde R≠H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o los dos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (1) se reemplazan por alcanoílo (C_1-C_{10}).

Otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Además, ciertos compuestos de fórmula (1) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (1).

También están incluidos dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (1), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH_3 → -CH_2OH);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-OR → -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ o $-NHR^2$);

(iv) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(v) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph → -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ($-CONH_2 \rightarrow -COOH$).

Los compuestos de fórmula (1) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula (1) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (1), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o mas de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente

activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales que conocen bien los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC).

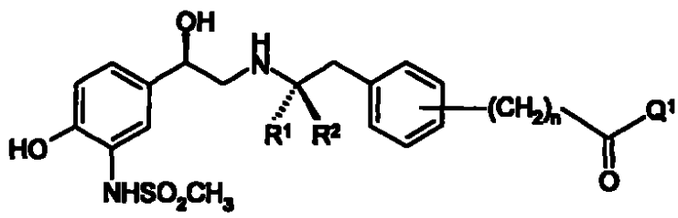
Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (1) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros pueden convertirse en el/los correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios que conocen bien los especialistas.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de un 0 a un 50% en volumen de isopropanol, típicamente de un 2% a un 20% y de un 0 a un 5% en volumen de una alquilamina, típicamente un

0,1% de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se prefiere generalmente el estereoisómero *(R,R)* de la fórmula que se proporciona a continuación, en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo, y n y Q^1 son como se han definido anteriormente:



La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (1) en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico distinto de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro tales como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (1), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono 14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H puede producir ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (1) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas, son compuestos farmacéuticamente activos valiosos, que son adecuados para la terapia y profilaxis de diversos trastornos en los que está implicado el receptor β2 o en los que el agonismo de este receptor puede

inducir algún beneficio, en particular en enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias pero también en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, las del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardiaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, psoriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en afecciones en las que es positivo reducir la acidez gástrica, particularmente en úlceras gástricas y pépticas.

Los compuestos de la invención para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como lechos cortos sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por nebulización o secado por evaporación. Se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia para este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación

194
A-692

serán evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el flujo sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales que conocen bien los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (1) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos de fármaco y microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar de forma tópica en la piel o mucosa, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse agentes que mejoran la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (Octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.)

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación

modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solo o en forma de mezcla por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o en forma de partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) con un inhalador de polvo seco o en forma de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, nebulizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del componente activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante cualquier procedimiento de trituración adecuado, tal como por trituración por chorro en espiral, trituración por chorro en lecho fluido,

procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por nebulización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la actuación, tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de la actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (1), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Otros disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica a aquellas formulaciones de la invención que se van a administrar por inhalación o por vía intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se preparan típicamente para administrar una cantidad medida o "ráfaga" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (1). La dosis total diaria estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (1) son particularmente adecuados para una administración por inhalación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorios, supositorios vaginales o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio convencional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido

hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles generalmente para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más utilizadas habitualmente para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las Solicitudes de Patentes Internacionales Nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Siempre que sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta forma, el kit de la invención comprende dos o mas composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la invención y medios para mantener separadas dichas composiciones, tal como un recipiente, un bote dividido o un envase con papel de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase blister familiar que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo parenteral, para administrar las distintas composiciones en distintos intervalos de dosificación o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para mejorar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con el denominado recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis total diaria de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, de la vía de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir solamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis total diaria puede administrarse en una única dosis o en dosis

divididas puede, a discreción del médico, estar fuera del intervalo típico que se proporciona en este documento.

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente dosis para sujetos cuyos pesos están fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, pueden usarse también como combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para co-administrarse a un paciente para obtener algún resultado terapéutico deseado tal como el tratamiento de procesos de enfermedades patofisiológicamente significativos que incluyen, pero sin limitación (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii) alergia, (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como falta de aliento, tos. El segundo y los demás agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, formas derivadas o composiciones de la misma, o uno o más agonistas de β2 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y los demás agentes terapéuticos se seleccionarán entre una clase distinta de agentes terapéuticos.

Como se usa en este documento, los términos "co-administración", "co-administrado" y "en combinación con", en referencia a los compuestos de

fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos distintos, significa, se refiere e incluye lo siguiente:

- administración simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en un única forma de dosificación que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo en dicho paciente,
- administración sustancialmente simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan por separado en formas de dosificación distintas que el paciente toma sustancialmente al mismo tiempo, tras lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo en el paciente,
- administración secuencial de tal combinación de compuestos de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan por separado en formas de dosificación distintas que el paciente toma en momentos consecutivos con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras lo cual dichos componentes se liberan en momentos sustancialmente distintos en el paciente,
- administración concurrente de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en un única forma de dosificación que libera dichos componentes de una forma controlada tras lo cual se liberan de forma concurrente, consecutiva y/o solapada en el paciente al mismo tiempo o en momentos diferentes,

donde cada parte puede administrarse por la misma o distinta ruta.

Algunos ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con el/los compuesto(s) de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de la misma incluyen, pero sin limitación:

(a) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) Antagonistas del leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) Antagonistas del receptor de la histamina, incluyendo antagonistas de H1 y H3,

(d) Agentes agonistas vasoconstrictores y simpatomiméticos del adrenorreceptor α_1 y α_2 para uso descongestionante,

(e) Antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,

(f) Inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

(g) Teofilina

(h) Cromoglicato sódico,

(i) Inhibidores COX, tanto inhibidores selectivos como no selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),

(j) Glucocorticoesteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor corticoide)

(k) Anticuerpos monoclonales activos frente a entidades inflamatorias endógenas,

(l) Agentes anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α)

(m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas VLA-4

(n) Antagonistas del receptor de quinina-B_1- y B_2

(o) Agentes inmunosupresores,

(p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) Antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) Inhibidores de elastasa,

(s) Agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) Inhibidores de la uroquinasa,

(u) Compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D2,

(v) Moduladores de la ruta $NF_k\beta$, por ejemplo inhibidores IKK

(w) Moduladores de las rutas de señalización de citoquina tales como inhibidores de la quinasa p38 MAP, quinasa syk o quinasa JAK,

(x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos, y

(y) Antibióticos.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- Antagonistas de H3,
- Antagonistas del receptor muscarínico M3,
- Inhibidores de PDE4
- Glucocorticosteroides,
- Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- Moduladores de las rutas de señalización de citoquina tales como la quinasa p38 MAP o la quinasa syk,

- Antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- Glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con pocos efectos secundarios sistémicos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona, acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona, o

- Antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular sales de ipratropio, particularmente bromuro, sales de tiotropio, particularmente bromuro, sales de oxitropio, particularmente bromuro, perenzepine y telenzepine.

Debe apreciarse que todas las referencias de este documento a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción que se proporciona a continuación, se refiere a las aplicaciones terapéuticas en las que se pueden usar los compuestos de fórmula (1).

Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el receptor β2 y por lo tanto tienen un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe adicionalmente a continuación, dado el papel esencial que juega el receptor β2 en la fisiología de todos los mamíferos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor β2. Más específicamente, la presente invención también se refiere a los

compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados entre el grupo compuesto por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de origen desconocido o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección por bacterias, hongos, protozoos o virus, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome sibilante infantil y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por neumonía crónica eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD caracterizada por obstrucción irreversible progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARD),

exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias posterior a terapia con otros fármacos y enfermedad de las vías respiratorias asociada con hipertensión pulmonar.

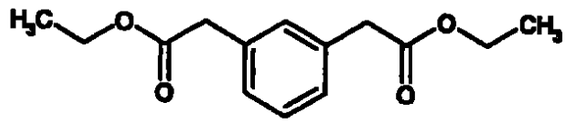
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- daño agudo en el pulmón,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia saculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

Otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad agonista de β2. En particular, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β2, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Como consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para tratar un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición del mismo. Más precisamente, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β2 en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (1):

Preparación 1: 2,2'-(1,3-fenilen)diacetato de dietilo

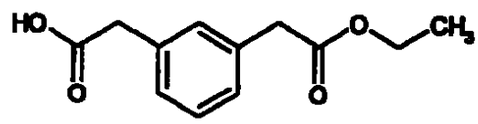


Se añadió cloruro de acetilo (12,5 ml, 175 mmol) a una suspensión de ácido 2,2'-(1,3-fenilen)diacético (50,0 g, 260 mmol) en etanol (500 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se dividió entre hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (300 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml), cloruro sódico acuoso saturado (300 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (63,5 g).

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,31 (t, 6H), 3,65 (s, 4H), 4,20 (c, 4H), 7,24-7,36 (m, 4H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 251 $[M+H]^+$

Preparación 2: Éster etílico del ácido [3-(2-Oxo-propil)-fenil]-acético

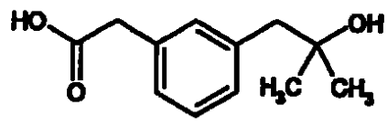


Una solución del diéster de la preparación 1 (44,3 g, 177 mmol) y ácido 2,2'-(1,3-fenilen)diacético (59,2 g, 308 mmol) en etanol (24 ml) y dioxano (290 ml) se trató gota a gota con ácido clorhídrico 12 M (4,9 ml, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejarse enfriar y concentrarse hasta bajo volumen. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (125 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se recogió en agua y se basificó con bicarbonato sódico hasta pH neutro. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución de bicarbonato sódico (5x30 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajeron con éter (3x30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *al vacío*. El residuo se trituró con pentano dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro 10,8 g.

^{1}HRMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (c, 2H), 7,18-7,32 (m, 4H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 245 $[MNa]^+$

Preparación 3: Ácido [3-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-acético

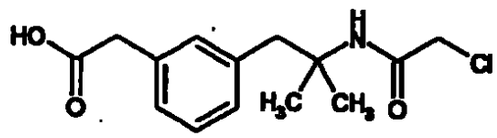


Se añadió gota a gota cloruro de metil magnesio (51 ml de una solución 3 M en tetrahidrofurano, 153 mmol) a una solución agitada de la preparación 2 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0ºC en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche con formación de un precipitado blanco espeso y después se añadió con precaución agua (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite dorado (11,2 g).

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m).

EM (IEN): m/z 209 $[M+H]^+$

Preparación 4: Ácido [3-[2-(2-Cloro-acetilamino)-2-metil-propil]-fenil]-acético



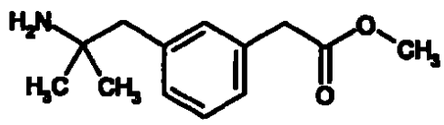
Se añadió 2-cloroacetonitrilo (8,8 ml, 140 mmol) a una solución del alcohol de la preparación 3 (16,0 g, 70 mmol) en ácido acético (33 ml). La solución resultante se enfrió a 0ºC, se trató con ácido sulfúrico concentrado (33 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura

ambiente. Después de 4 horas la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se basificó con carbonato sódico sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2x500 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron *al vacío* dando el producto del título en forma de un sólido incoloro (19,0 g).

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 7,06-7,31 (m, 4H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 282 $[M-H]^-$

Preparación 5: Éster metílico del ácido [3-(2-amino-2-metil-propil)-fenil]-acético



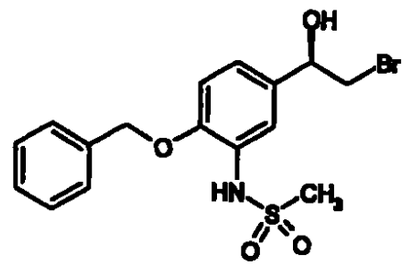
Una solución de la amida de la preparación 4 (5,1 g, 18 mmol), tiourea (1,6 g, 21 mmol) y ácido acético (18 ml) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en metanol (150 ml), se saturó con gas cloruro de hidrógeno y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y solución de carbonato sódico acuoso al 5% (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por resina de intercambio catiónico fuerte, eluyendo con metanol y después con una solución 2 M de amoniaco en metanol, para eluir el

producto. El eluyente se concentró *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 2,68 g.

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,14 (s, 6H), 2,68 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 1H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 222 $[M+H]^+$

Preparación 6: *N*-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-hidroxietil]fenil] metanosulfonamida

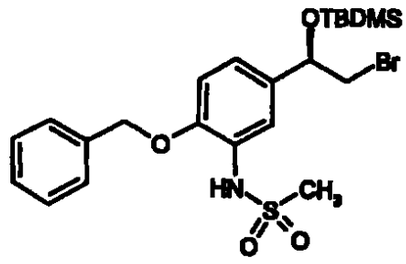


Una solución de (1R)-1-[3-amino-4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanol (Org. Process Research and Development, 1998, 2, 96) (30,8 g, 95,6 mmol) en diclorometano (300 ml) se trató con piridina (9,3 ml, 115 mmol). La solución resultante se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (7,8 ml, 100,7 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos más y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un periodo de 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 2 N (110 ml) y la fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró *al vacío* dando un aceite naranja. El residuo se cristalizó en tolueno caliente (100 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido (33,7 g).

^{1}HRMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,93 (s, 3H), 3,52-3,66 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,95 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 398 / 400 $[M-H]^-$

Preparación 7: *N*-[2-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-bromo-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil]metanosulfonamida



Una solución del bromuro de la preparación 6 (21,5 g, 53,7 mmol) en N,*N*-dimetilformamida (125 ml) se trató con imidazol (4,16 g, 75,2 mmol) y cloruro de terc-butil(dimetil)sililo (9,73 g, 64,5 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases acuosas se combinaron y extrajeron con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 N (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron *al vacío*. El residuo se suspendió en pentano:acetato de etilo (200 ml, 1:1 en volumen) y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con más pentano:acetato de etilo (200 ml, 1:1 en volumen) y el sólido resultante se retiró por filtración y se secó *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (23,7 g).

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,80 (sa, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m,

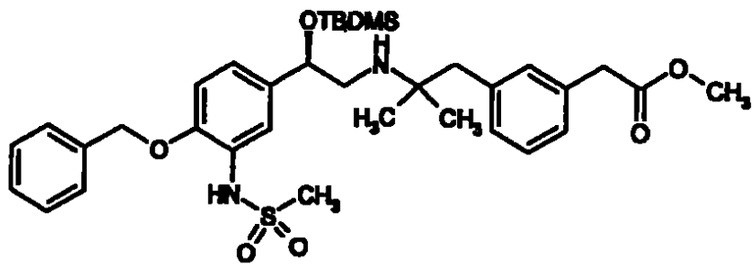
5H), 7,52-7,54 (m, 1H) ppm.

Procedimiento alternativo para la preparación de la preparación 7:

Una solución del bromuro de la preparación 6 (10 g, 24,98 mmol) se disolvió en DCM (20 ml, 2 ml/g) y después se añadió imidazol (4,58 g, 37,47 mmol, 1,5 eq) seguido de TBDMSiCl (5,27 g, 34,97 mmol, 1,4 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar a 30ºC. La mezcla se diluyó con acetato de isopropilo (80 ml, 8 ml/g) y después se inactivó con HCl 2M (50 ml, 5 ml/g) y se agitó enérgicamente durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 5 ml/g). La fase orgánica se redujo posteriormente en volumen a presión reducida a 45ºC hasta 25-30 ml. La solución se enfrió después a temperatura ambiente y se formó rápidamente una suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió heptano (20 ml, 2 ml/g) durante 10 minutos y la suspensión se enfrió a 5-10ºC y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró posteriormente y se lavó sobre el papel del filtro con heptano (2 X 10 ml). La torta del filtro resultante se secó en un horno de vacío a 50ºC durante 12 horas dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11,05 g, rendimiento del 86%).

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,80 (sa, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 1H) ppm.

Preparación 8: (3-{2-[((2*R*)-2-(4-(Benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-hidroxietil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetato de metilo

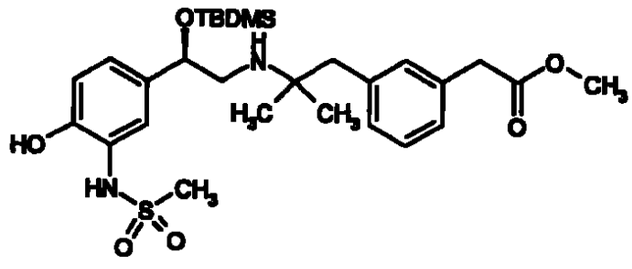


El bromuro de la preparación 7 (36,0 g, 70,8 mmol) y la amina de la preparación 5 (36,0 g, 153 mmol) se calentaron a 85°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50 en volumen) produciendo el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido (37,2 g).

^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,57-2,97 (m, 7H), 3,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,79 (sa, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04-7,21 (m, 7H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,56 (d, 1H) ppm.

EM (IQPA): m/z 655 $[M+H]^+$

Preparación 9: (3-{2-[((2*R*)-2-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetato de metilo

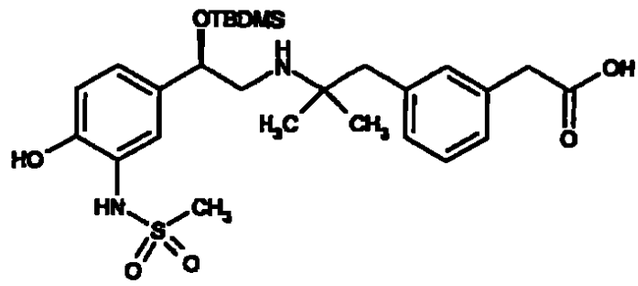


Una solución del alcohol del bencilo protegido de la preparación 8 (36,8 g, 56 mmol) en etanol (550 ml) se trató con formiato amónico (16,0 g, 254 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (1,5 g). La suspensión resultante se calentó a 85ºC durante 2 horas. Después de 2 horas se añadió más hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (1,0 g) y se siguió calentando durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se dividió entre acetato de etilo (500 ml) y amoniaco acuoso 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol: 0,88 amoniaco (95:5:0,5 en volumen) produciendo el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido (20,6 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,62 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 565 $[M+H]^+$

Preparación 10: Ácido (3-{2-[(2*R*)-2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonilamino-fenil)-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acético

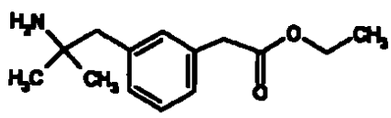


El éster de la preparación 9 (20,6 g, 36 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y la solución se trató gota a gota con hidróxido de litio acuoso 1 M (72 ml, 72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de ácido clorhídrico 1 M (72 ml, 72 mmol) y se concentró a bajo volumen. La fase acuosa se decantó y el residuo se lavó con agua (2x50 ml). El residuo se redisolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y tolueno (50 ml) y el disolvente se retiró *al vacío* dando el compuesto del título en forma de una espuma parda pálida (20,17 g).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,14 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,32 (m, 6H), 2,93 (m, 5H), 3,23 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03-7,16 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,60 (m, 1H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 236 $[M+H]^+$

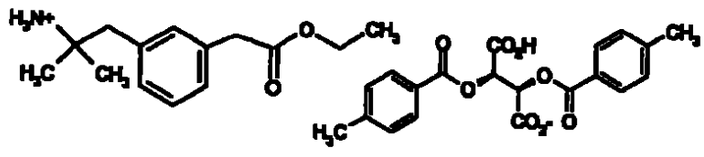
Preparación 5a: Éster etílico del ácido [3-(2-amino-2-metil-propil)-fenil]-acético



Una mezcla de la amida de la preparación 4 (151,4 g, 534 mmol), tiourea (48,7 g, 640 mmol) y ácido acético (303 ml) en etanol (1,5 l) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la suspensión se concentró *al vacío*. Los residuos se destilaron azeotrópicamente con tolueno (2 x 900 ml) y después se trató con etanol (1,5 l) y se agitó durante 1 hora. El precipitado sólido se retiró por filtración y el filtrado se enfrió en un baño de hielo, se trató con ácido sulfúrico al 98% (227 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró *al vacío* para retirar la mayor parte del etanol y se ajustó a pH 9 usando bicarbonato sódico acuoso. El precipitado sólido se retiró por filtración y se lavó con agua (300 ml) y después con acetato de etilo (1,0 l). Las fases del filtrado bifásico combinado y los lavabos se separaron y la fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (1,0 l + 500 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (89,5 g).

^{1}H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) δ: 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (c, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H)

Preparación 5b: Éster etílico del ácido [3-(2-amino-2-metil-propil)-fenil]-acético, di-p-tolil-L-tartrato

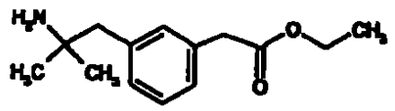


Una solución de la amina de la preparación 5a (124,9 g, 531 mmol) en acetonitrilo (1.0 l) se trató con una solución de ácido di-p-tolil-L-tartárico (194,8

g, 504 mmol) en acetonitrilo (750 ml). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas y el precipitado sólido se aisló por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 250 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (210 g).

^{1}H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 6H), 1,17 (t, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,06 (c, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,80 (d, 4H)

Preparación 5c: Éster etílico del ácido [3-(2-Amino-2-metil-propil)-fenil]-acético

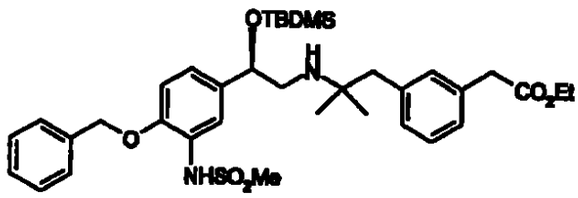


Una solución de carbonato potásico (37,90 g, 274,22 mmol) en agua (213 ml) se añadió a una suspensión de la preparación 5b (42,62 g, 68,56 mmol) en propionitrilo (213 ml) y se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Las fases se separaron y la fase de propionitrilo se lavó con agua (107 ml). La solución se redujo en volumen a presión reducida a aproximadamente 30 ml dando el compuesto del título en forma de una solución en propionitrilo. Se retiró una muestra y se concentró a sequedad obteniendo un ensayo peso peso y se demostró un rendimiento de 81%.

^{1}H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) δ: 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (c, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H)

Preparación 8a:

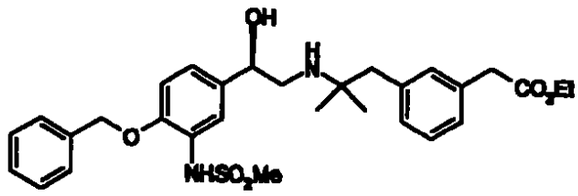
(3-{2-[((2*R*)-2-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-{4-benciloxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil} fenil)acetato de etilo



Se añadió *N*-[2-(benciloxi)-5-((*1R*)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil]metanosulfonamida (14,34 g, 27,88 mmol) a la solución de la preparación 5c (13,12 g, 55,75 mmol) en propionitrilo (15 ml). La mezcla se calentó después a reflujo durante 3 días. La solución se diluyó con propionitrilo (55 ml) y se enfrió a 20-25ºC. La solución se lavó con HCl 1 M (ac) (70 ml) y después con agua (35 ml) y la solución se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo un rendimiento del 100%.

Preparación 9a:

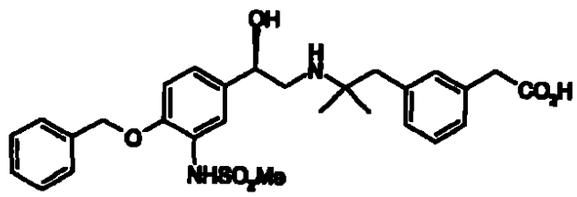
(*R*)-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-metanosulfonamidofenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)acetato de etilo



Se añadió trifluorhidrato de trietilamina (9,1 ml, 8,99 g, 55,76 mmol) a la solución de la preparación 8a (18,64 g, 27,88 mmol) en propionitrilo (72 ml). La solución se agitó a 20-25ºC durante 3 horas. La solución se inactivó después con NH_3(ac) 5 M (72 ml) y se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La solución de propionitrilo se lavó posteriormente con agua (72 ml) y la

solución se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo un rendimiento del 100%.

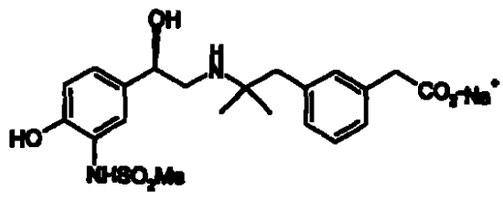
Preparación 10a: Ácido (*R*)-2-(3-[2-[2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-metanosulfonamidofenil)etilamino]-2-metilpropil]fenil)acético



Una solución de hidróxido sódico (6,69 g, 167,28 mmol) en agua (72 ml) se añadió a la solución de la preparación 9a (15,47 g, 27,88 mmol) en propionitrilo (72 ml). Después, la mezcla bifásica se agitó enérgicamente durante 3 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con propionitrilo reciente (72 ml), después se diluyó con 1,4-dioxano (72 ml). Después, el pH de la solución se ajustó a pH 6-7 por adición de HCl (ac) al 37% p/p y la suspensión resultante se agitó durante una hora. Después, la suspensión se filtró y se lavó sobre el papel del filtro con agua y después se secó dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13,55 g, 92% en 3 etapas).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,49 (s, 1H) ppm.

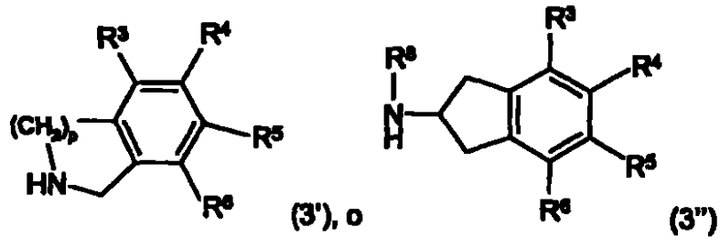
Preparación 10b: Sal sódica del ácido (*R*)-2-(3-[2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonamidofenil)etilamino]-2-metilpropil]fenil)acético



Una solución de hidróxido sódico (1,40 g, 35,05 mmol) en agua (100 ml) se añadió a una suspensión de la preparación 10a (18,46 g, 35,05 mmol) en metanol (600 ml). La mezcla se hidrogenó sobre hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono a 150 psi (1034 kPa) y a 60°C durante 5 horas. La mezcla se filtró para retirar residuos de catalizador y después se redujo en volumen a presión reducida hasta 100 ml. La mezcla se destiló y se sustituyó a presión reducida con acetonitrilo a volumen constante. La suspensión resultante se filtró y se lavó sobre el papel con acetonitrilo, después se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15,34 g, 95%).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,60-4,63 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,34 (s, 1H) ppm

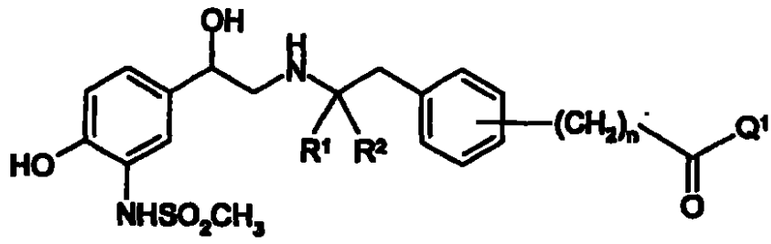
Dichos compuestos de fórmula 10b pueden después hacerse reaccionar con una amina adecuada de fórmula NHR^8-Q^2-A (3)



(3'), o (3'')

en presencia de un agente de acoplamiento convencional tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diciclohexilcarbodiimida en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida o dimetilacetamida.

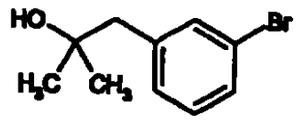
Para obtener un compuesto de fórmula (1):



(1)

en la que R^1 y R^2 son metilo y n es 1.

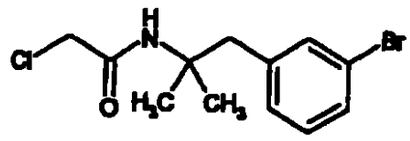
Preparación 11: 1-(3-Bromofenil)-2-metilpropan-2-ol



Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico, 51,6 ml, 155 mmol) a una solución de 1-(3-bromo-fenil)propan-2-ona (15,0 g, 70 mmol) en dietiléter seco (200 ml) a 0°C. La mezcla resultante se dejó en reposo durante 3 horas, después se enfrió a 0°C y se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico). El aceite amarillo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano:metanol (90:5:5 en volumen para producir un aceite amarillo pálido (13,26 g).

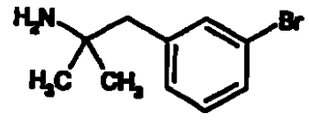
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,22 (s, 6H), 1,42 (sa, 1H), 2,74 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (m, 2H) ppm.

Preparación 12: *N*-[2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletil]-2-cloroacetamida



Se añadió cloroacetonitrilo (6,63 ml, 105 mmol) a una solución agitada del alcohol de la preparación 11 (12,0 g, 52,0 mmol) en ácido acético (25 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) manteniendo la temperatura <10°C. La solución resultante se dejó agitar durante 1 hora y después se vertió sobre hielo y se basificó por adición de carbonato potásico sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo (2x500 ml), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* produciendo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (16,08 g).
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,37 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,17 (sa, 1H), 7,03-7,08 (d, 1H), 7,11-7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32-7,39 (d, 1H) ppm.
EMBR (electronebulización) m/z 306 $[M+H]^+$

Preparación 13: [2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletil]amina



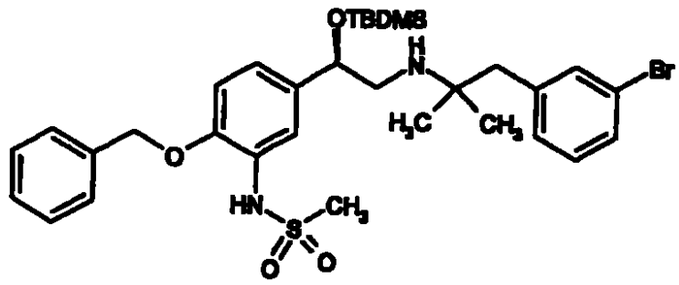
Una solución de la amida de la preparación 12 (32,0 g, 105 mmol), tiourea (9,60 g, 126 mmol) y ácido acético (50 ml) en etanol (250 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró *al vacío* y se basificó usando una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 450 ml). El producto se extrajo con

diclorometano (2x500 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* produciendo el compuesto del título en forma de un aceite negro (23 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,12 (s, 6H), 1,84 (sa, 2H), 2,62 (s, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H) ppm.

EMBR (electronebulización) m/z 228 $[M+H]^+$

Preparación 14: *N*-[2-(Benciloxi)-5-((1*R*)-2-{[2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletil]amino}-1-hidroxietil)fenil]metanosulfonamida

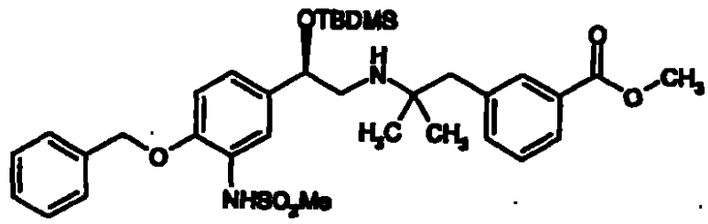


La amina de la preparación 13 (5,04 g, 22,3 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con *N*-[2-(Benciloxi)-5-((1S)-2-bromo-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-fenil]metanosulfonamida (documento WO 02/06258, pg. 36, ejemplo 14a) (11,90 g, 45,0 mmol). La solución resultante se calentó a 90°C hasta que el disolvente se evaporó y después se agitó a 90°C durante 16 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10) produciendo el producto del título en forma de un aceite pardo (8,36 g).

^{1}HRMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,14 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,67-2,90 (m, 4H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,12-7,23 (m, 4H), 7,36-7,48 (m, 6H), 7,53-7,55 (m, 2H) ppm.

EM (electronebulización): m/z 661/663 $[M+H]^+$, 683/685 $[M+H]^+$

Preparación 15: 3-{2-[((2*R*)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]-2-metilpropil}benzoato de metilo

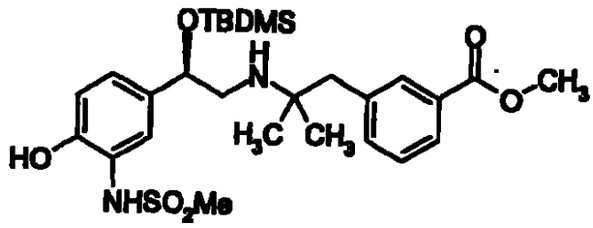


Una solución del bromuro de la preparación 14 (8,36 g, 12,6 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)dicloropaladio (II) (1,03 g, 1,26 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25,1 mmol) en metanol se calentó a 100°C con una presión de 100 psi (690 kPa) de monóxido de carbono 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (90:10:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite naranja, 7,79 g (trazas de contaminación con residuos de catalizador).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,67-2,92 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,36-7,48 (m, 6H), 7,54 (d, 2H), 7,91-7,93 (m, 2H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 641 $[M+H]^+$, 663 $[M+Na]^+$

Preparación 16: 3-{2-[((2*R*)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzoato de metilo

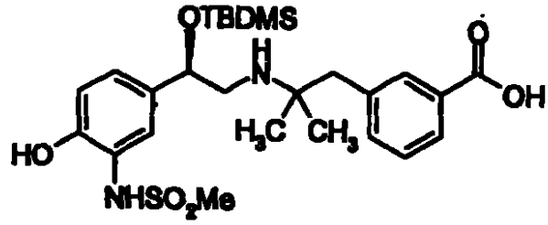


Preparado a partir del éster de la preparación 15 usando el procedimiento de la preparación 7 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,21 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 7H), 3,92 (s, 3H), 4,64-4,69 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 2H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 551 $[M+H]^+$, 573 $[M+Na]^+$

Preparación 17: Ácido 3-[2-[((2*R*)-2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil]benzoico



Preparado a partir del éster de la preparación 16 usando el procedimiento de la preparación 8 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,14 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 5H), 3,00-3,14 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H),

7,86 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 537 $[M+H]^+$, 559 $[M+Na]^+$

Preparación 18 - 53

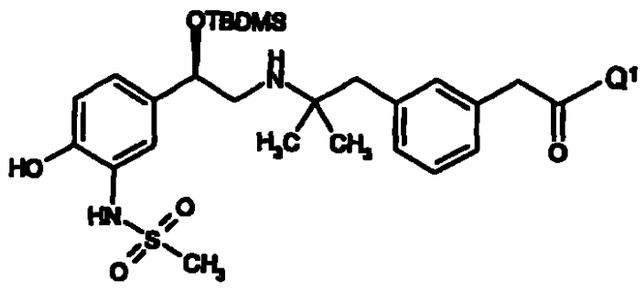
Una solución del ácido carboxílico apropiado (preparación 10 ó 17) (0,15 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (22 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (34 mg, 0,18 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (130 µl, 0,73 mmol) en N,*N*-dimetilformamida (2 ml) se trató con la amina apropiada (0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se dividió entre diclorometano (3 ml) y agua (1 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (98:2:0 cambiando a 94:6:0,5 en volumen) produciendo el producto deseado.

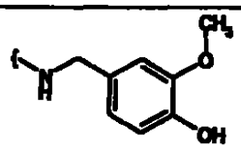
Alternativamente, puede usarse el siguiente procedimiento para la síntesis de la preparaciones 18 a 53:

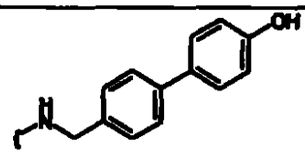
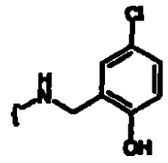
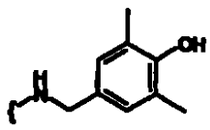
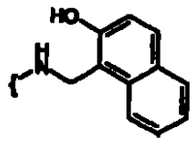
Una solución del ácido carboxílico apropiado de la preparación 10 ó 17 (5,08 mmol) en N,*N*-dimetilformamida (60 ml) se trata con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,755 g, 5,59 mmol), la amina apropiada (5,08 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,07 g, 5,59 mmol) y trietilamina (1,49 ml, 10,67 mmol). La suspensión resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retira *al vacío* y el residuo se divide entre diclorometano (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con

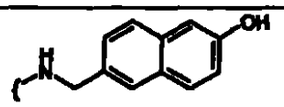
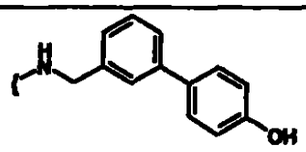
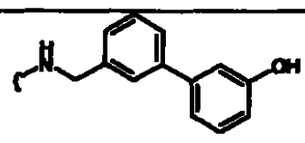
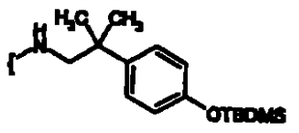
diclorometano:metanol (95:5 en volumen, 2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se separan, se lavan con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secan (sulfato sódico) y el disolvente se retira *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol: amoniaco 0,88 (95:5:0,5 en volumen) produciendo el compuesto deseado.

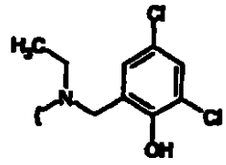
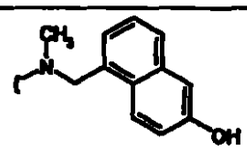
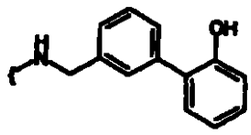
Preparaciones 18 a 47

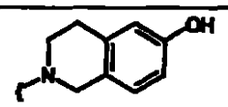
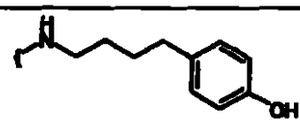
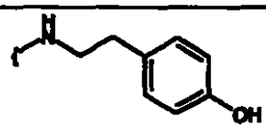
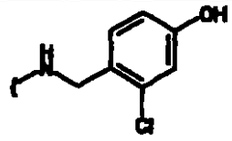


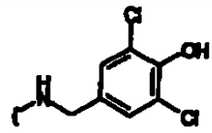
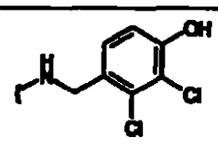
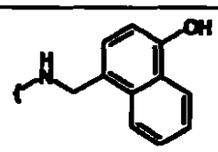
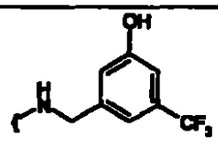
Nº	Q¹	Datos
18		¹HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,19 (s, 3H),-0,11 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,67-2,85 (m, 7H), 3,57 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,34 (m, 1H)EM (electronebulización) m/z 686 $[M+H]^+$

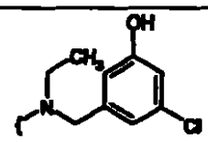
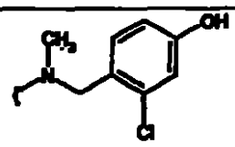
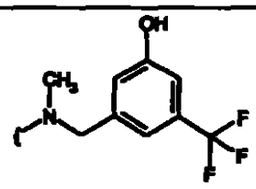
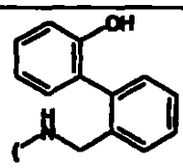
19		HRMN (400 MHz, CD_3OD) S: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 3H), 2,82-2,87 (4H, m), 3,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,24-7,28 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).EM (electronebulización) m/z 730 $[M-H]^-$, 732$[M+H]^+$
20		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 3H), 2,83-2,87 (4H, m), 3,52 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,00-7,05 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,35 (s, 1H) EM (IQPA) m/z 688 $[M-H]^-$, 690 $[M+H]^+$
21		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s,3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,60-2,70 (m, 3H), 2,82-2,87 (4H, m), 3,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1 H), 6,77 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,35 (s, 1H).EM (IQPA) m/z 684 $[M+H]^+$
22		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ:-0,19 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,89 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 4,64 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).EM (electronebulización) m/z 706 $[M+H]^+$, 704$[M-H]^-$

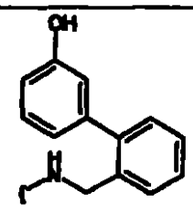
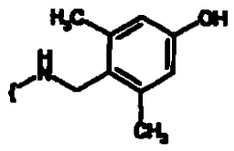
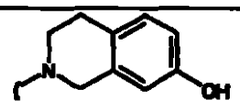
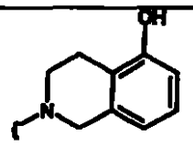
23		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,80-2,71 (m, 3H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), {4,45 (s, 2H), 4,66 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,03 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 3H).EM (electronebulización) m/z 704 $[M-H]^-$
24		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 3H), 2,80-2,83 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,67 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,33-7,40 (m, 6H).EM (electronebulización) m/z 730 $[M-H]^-$, 732$[M+H]^+$, 754 $[M+Na]^+$
25		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 4H), 7,31 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H) ppm. EM (electronebulización) m/z 730 $[M-H]^-$
26		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,17 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,21 (s, 6H), 2,67-2,78 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,71-4,75 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,08 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,37 (d, 1 H).EM (IQPA) m/z 812 $[M+H]^+$

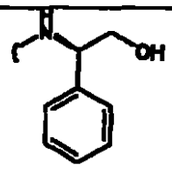
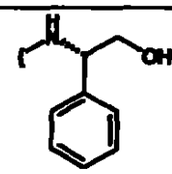
27		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,03 y 1,08 (2s, 3H), 1,01 y 1,07 (2s, 3H), 1,25-1,29 (t, 3H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,87 y 2,88 (2s, 3H), 2,92 (c, 2H), 3,75 y 3,82 (2s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,55 y 4,57 (2s, 2H), 4,68-4,71 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H).EM (electronebulización) m/z 750/752 [M-H]$^-$
28		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,21 y -0,19 (2s, 3H), -0,05 y -0,03 (2s, 3H), 0,78 y 0,78 (2s, 9H), 0,96 y 0,98 (2s, 3H), 0,93 y 0,97 (2s, 3H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,60-2,64 (m , 2H), 2,86 (s, 3H), 2,85 y 3,02 (2s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,97 (d, 1H). EM (electronebulización) m/z 750/752 [M-H]$^-$
29		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,07-7,16 (m, 6H), 7,28 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H). EM (electronebulización) m/z 730 [M-H]$^-$

30		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,95-1,05 (m, 6H), 2,50-2,90 (m, 9H), 3,68 y 3,74 (2t, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,57 y 4,59 (2s, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 6,50-6,62 (m, 2H), 6,78-7,23 (m, 7H), 7,37-7,39 (m, 1H).EM (IQPA) m/z 660 [M-H]$^-$
31		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,45-1,62 (m, 6H), 2,45-2,54 (m, 2H), 2,62-2,76 (2H, m), 2,66 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,96-7,22 (m, 6H), 7,36 (s, 1H). EM (electronebulización) m/z 696 $[M+H]^+$, 696[M-H]$^-$
32		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,94 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,62-2,77 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 4,64-4,70 (m, 1 H), 6,63 (d, 2H), 6,84 (d, 1 H), 6,95 (d, 2H), 7,00-7,06 (3H, m), 7,09 (d,1H), 7,69 (t, 1H), 7,37 (s, 1H).EM (electronebulización) m/z 668 [M-H]$^-$
33		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 3H), 2,85-2,90 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,68-4,70 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,37-7,38 (m, 1H). EM (electronebulización) m/z 668 [M-H]$^-$

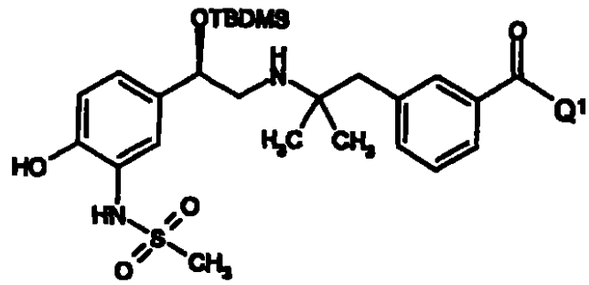
34		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,89-2,96 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,07 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,36-7,37 (m, 1H).EM (IQPA) m/z 724/726 $[M+H]^+$, 722/724[M-H]
35		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,89-2,96 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).EM (IQPA) m/z 724/726 $[M+H]^+$, 722/724 [M-H]
36		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,20 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,63-4,67 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35-7,39 (m, 4H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H). EM (IQPA) m/z 706 $[M+H]^+$, 728 $[M+Na]^+$,704 [M-H]
37		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,35 (d, 1H) ppm. EM (IQPA) m/z 724 $[M+H]^+$, 746 $[M+Na]^+$

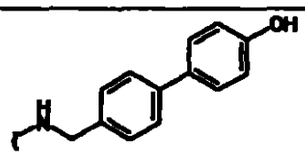
38		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,19 y -0,18 (2s, 3H), -0,02 y -0,01 (2s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,03-1,07 (m, 6H), 1,09 (t, 3H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,37 (c, 2H), 3,61 y 3,69 (2s, 2H), 3,80 y 3,82 (2s, 2H), 4,50 y 4,53 (2s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,97-7,25 (m, 5H), 7,35 (d, 1H) ppm. EM (IQPA) m/z 718/720 $[M+H]^+$
39		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (rotámeros) -0,21 y -0,18 (2s, 3H), -0,02 y -0,01 (2s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 2,88 (m, 3H), 2,94 y 2,95 (2s, 3H), 2,96 (m, 4H), 3,69 y 3,76 (2s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,62-4,70 (m, 1H), 6,80-7,23 (m, 10H).EMBR (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 704,$[M+Na]^+$ 726
40		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: (rotámeros) -0,18 y -0,19 (2s, 3H), -0,03 y -0,02 (2s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,00-1,05 (m, 6H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,92 y 2,97 (2s, 3H), 3,77 y 3,82 (2s, 2H), 4,58 y 4,65 (2s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,35 (s, 1H) ppm.EMBR (electronebulización): m/z 738 $[M-H]^+$
41		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 3H), 2,89-2,94 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,28-4,29 (m, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,13-7,28 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,39 (d, 1H) ppm. EMBR (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 733,$[M-H]^-$ 731

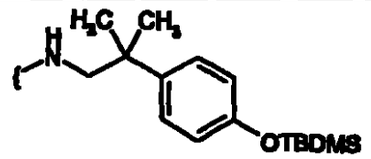
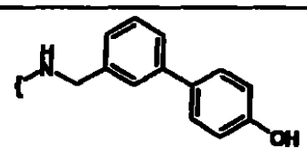
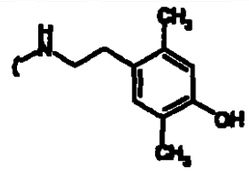
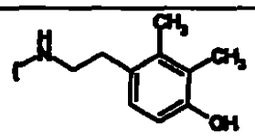
42		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ -0,12 (a, 3H), 0,05 (a, 3H), 0,85 (a, 9H), 1,15 (a, 3H), 1,17 (a, 3H), 2,74-2,84 (m, 3H), 2,92 (a, 3H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,53 (a, 2H), 4,34 (a, 2H), 4,75-4,79 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,14 (a, 1H), 7,16-7,32 (m, 7H), 7,40 (d, 1H) ppm. EMBR (IQPA): m/z $[M+H]^+$ 733, $[M-H]^-$ 731
43		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ -0,19 (a, 3H), -0,02 (a, 3H), 0,79 (a, 9H), 1,01 (a, 3H), 1,04 (a, 3H), 2,14 (a, 6H), 2,60-2,70 (m, 3H), 2,85 (a, 3H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,48 (a, 2H), 4,18 (a, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,77 (a, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,08 (a, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,35 (d, 1H) ppm. EMBR (IQPA): m/z $[M+H]^+$ 684
44		^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,81 (a, 3H), 0,00 (d, 3H), 0,81 (a, 9H), 0,95-1,05 (m, 6H), 2,50-2,90 (m, 9H), 3,60-3,82 (m, 4H), 4,48-4,70 (m, 3H), 6,40-6,60 (m, 2H), 6,80-7,41 (m, 8H) ppm. EM (electronebulización) m/z 682 $[M+H]^+$, 704$[M+Na]^+$
45		^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: -0,90 (m, 3H), 0,05 (m, 3H), 0,8 (m, 9H), 1,21-1,29 (m, 6H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,92 (a, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,71-4,00 (m, 4H), 4,61-4,81 (m, 2H), 4,89-4,91 (m, 1H), 6,51-6,62 (m, 2H), 6,92-7,49 (m, 8H), 7,72-7,80 (m, 1H) ppm.EM (electronebulización) m/z 80 $[M-H]^-$

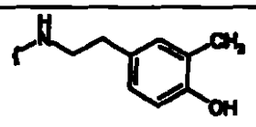
46		^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,16 (s, 3H),-0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,63 (d, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,80 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (m, 7H) ppm. EM (IQPA) m/z 666 $[M-H]^-$
47		^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$): -0,16 (s, 3H),-0,10 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,63 (d, 1H), 2,80 (m, 6H), 3,80 (d, 1H), 3,78 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,78 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 8H) ppm. EM (IQPA) m/z 670 $[M+H]^+$

Preparaciones 48-53

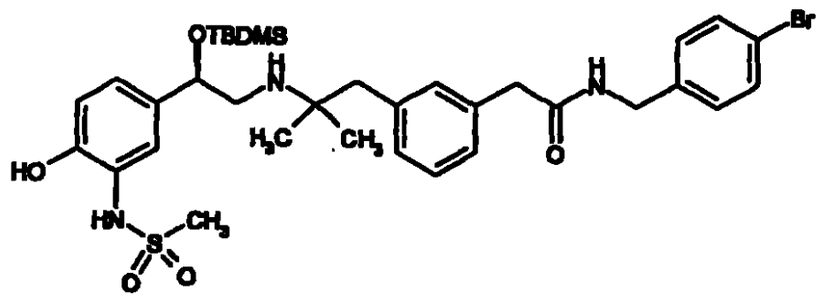


48		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,16 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 7H), 4,64 (s, 2H), 4,69-4,74 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,05 (dd, 1 H), 7,30-7,47 (m, 7H), 7,54 (d, 2H), 7,75-7,78 (m, 3H) ppm. EM (electronebulización) m/z 718 $[M+H]^+$

49		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,15 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,22 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 2,67-2,92 (m, 7H), 3,59 (s, 2H), 4,70-4,73 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,55-7,58 (m, 2H) ppm.EM (electronebulización) m/z 799 $[M+H]^+$
50		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,19 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 2,67-2,92 (m, 7H), 4,68-4,71 (m, 3H), 6,86-6,88 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 7H), 7,61 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H) ppm. EM (electronebulización) m/z 718 $[M+H]^+$, 740$[M+H]^+$
51		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,27 (s, 3H), -0,10 (s, 3H), 0,71 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,66-2,81 (m, 9H), 3,39-3,43 (m, 2H), 4,59-4,63 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 2H) ppm.EM (electronebulización) m/z 685 $[M+H]^+$
52		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,65-2,92 (m, 9H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,68-4,71 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,64-7,68 (m, 2H) ppm.EM (electronebulización) m/z 685 $[M+H]^+$

53		^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): -0,27 (s, 3H), -0,07 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 9H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,83-4,86 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,57-7,81 (m, 2H) ppm. EM (electronebulización) m/z 671 $[M+H]^+$

Preparación 54: *N*-(4-bromobencil)-2-(3-{2-[[(2*R*)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil]amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida

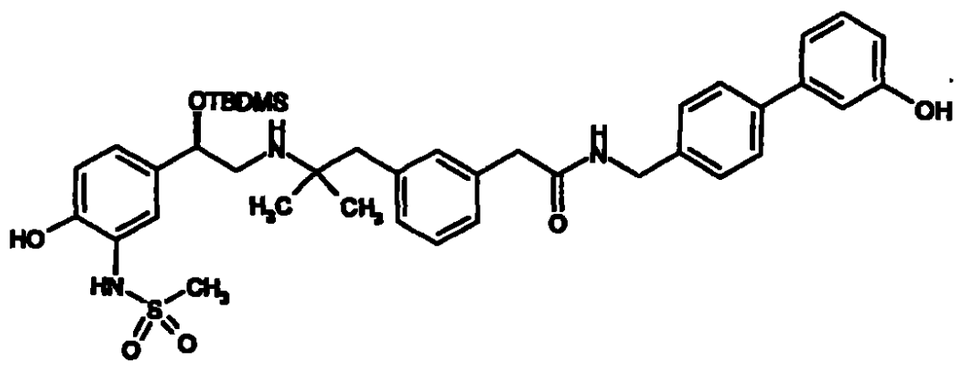


Se preparó usando el procedimiento para la preparación 18 usando el ácido de la preparación 10 y (4-bromobencil)amina dando el compuesto del título en forma de una goma amarilla.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 6,83-6,86 (d, 1H), 7,00-7,44 (m, 10H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 720 $[M+H]^+$, 742 $[M+H]^+$

Preparación 55: 2-(3-{2-[[(2*R*)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil]amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(3'-hidroxibifenil-4-il)metil]acetamida

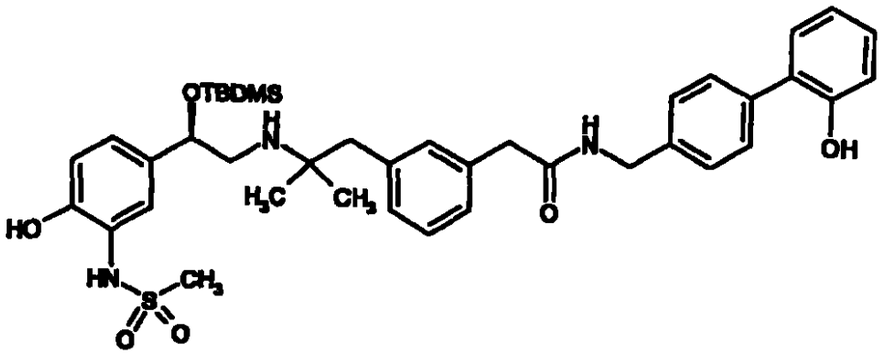


Una solución del bromuro de la preparación 56 (0,50 g, 0,70 mmol), ácido (3-hidroxifenil)bórico (0,19 g, 1,4 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)dicloropaladio (II) (36 mg, 0,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se trató con carbonato sódico acuoso 2 M (2 ml) y la suspensión resultante se calentó a 80ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se destiló formando un azeótropo con tolueno (50 ml), se redisolvió en acetato de etilo (50 ml) y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (a pH 7). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío dando una goma naranja (515 mg) que se usó sin purificación adicional.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): δ -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,74-2,97 (m, 7H), 3,55-3,63 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,73-4,76 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 3H), 7,15-7,30 (m, 9H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 732 $[M+H]^+$, 754 $[M+H]^+$

Preparación 56: 2-(3-{2-[[(2*R*)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil]amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(2'-hidroxibifenil-4-il)metil]acetamida

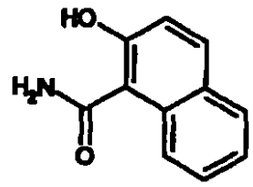


Preparado a partir de ácido (2-hidroxifenil)bórico usando el procedimiento de la preparación 55 dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): δ -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,72-2,99 (m, 7H), 3,58-3,61 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H), 4,74-4,78 (m, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,15-7,39 (m, 8H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 755 $[M+H]^+$

Preparación 57: 2-Hidroxi-1-naftamida



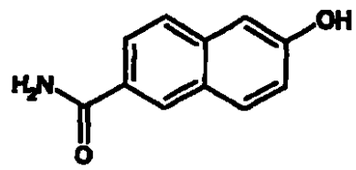
Una solución de ácido 2-hidroxi-1-naftoico (5,0 g, 26,6 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,6 g, 29,2 mmol), e 1-

hidroxibenzotriazol (3,95 g, 29,2 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de NH_3 0,880 (6 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml x 2), cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío dando un aceite naranja. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 95:5:0,5 dio el compuesto del título en forma de un sólido rosa (1,83 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,11-6,35 (sa, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,70-11,88 (sa, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 186 $[M-H]^-$

Preparación 58: 6-Hidroxi-2-naftamida



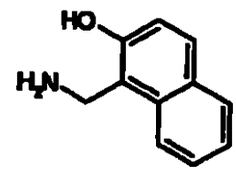
Una solución de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (1,88 g, 9,99 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,11 g, 10,98 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,48 g, 10,98 mmol) y carbonato amónico (4,80 g, 49,95 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se dividió entre hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (6 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con agua (25 ml), cloruro sódico acuoso saturado (25 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío*. El sólido se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (95:5:0,5 cambiando a 90:10:1) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,1 g).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 7,14 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,32 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 186 $[M-H]^-$

Preparación 59: 1-(Aminometil)-2-naftol



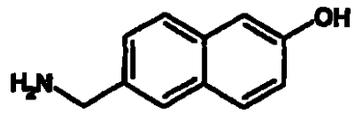
Una solución de borano en tetrahidrofurano (19,23 ml de una solución 1 M, 19,23 mmol) se añadió gota a gota a una solución de la amida de la preparación 57 (0,90 g, 4,81 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó después a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió, se trató con ácido clorhídrico 6 M (10 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas más. La suspensión resultante se enfrió y el pH se ajustó a pH 9 por adición de NH_3 0,880 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (95:5:0,5

cambiando a 90:10:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido rosa (0,19 g).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 4,41 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,23 (1H, dd), 7,43 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 174 $[M+H]^+$, 172 $[M-H]^-$.

Preparación 60: 6-(Aminometil)-2-naftol

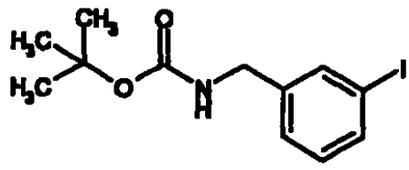


Preparado de acuerdo con el procedimiento para la preparación 59 usando la amida de la preparación 58.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,91 (s, 2H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,69 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 172 $[M-H]^-$

Preparación 61: (3-yodobencil)carbamato de terc-butilo

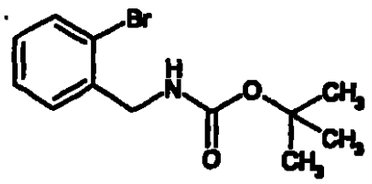


Una suspensión de clorhidrato de 3-yodobencilamina (4,95 g, 18,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (4,40 g, 20 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 2 M (30 ml), agua (30 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,43 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 9H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,79-4,89 (sa, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) *m/z* 332 $[M-H]^-$, 356 $[M+Na]^+$

Preparación 62: (2-Bromobencil)carbamato de terc-butilo

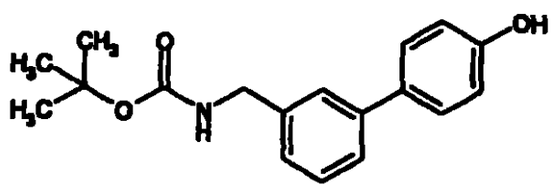


Preparado a partir de 2-bromobencilamina usando el procedimiento de la preparación 61 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,50 (s, 9H), 4,33 (s, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,59 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) *m/z* 308/310 $[M+Na]^+$

Preparación 63: [(4'-hidroxibifenil-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

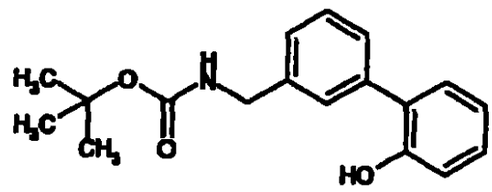


Una solución del yoduro de la preparación 61 (0,75 g, 2,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilbórico (0,62 g, 4,50 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenilpaladio(II) (0,11 g, 0,14 mmol), en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) se trató con carbonato sódico acuoso 2 M (4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:3)

dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color rosa paladio (0,73 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 4,33-4,41 (m, 2H), 4,87-4,94 (sa, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,43-7,45 (m, 4H) ppm. EM (electronebulización) m/z 298 $[M-H]^-$, 322 $[M+Na]^+$

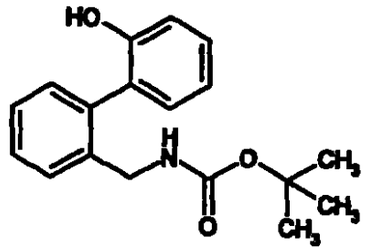
Preparación 64: [(2'-hidroxibifenil-3-il)metil]carbamato de terc-butilo



Preparado a partir del yoduro de la preparación 61 y ácido 2-hidroxibórico usando el procedimiento de la preparación 63 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 9H), 4,38 (d, 2H), 4,90 (sa, 1H), 5,24 (sa, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,22-7,47 (m, 6H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 322 $[M+Na]^+$

Preparación 65: [(2'-hidroxibifenil-2-il)metil]carbamato de terc-butilo

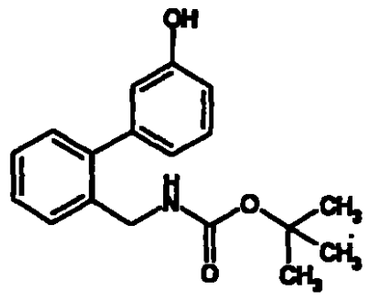


Preparado a partir del bromuro de la preparación 62 y ácido 2-hidroxibórico usando el procedimiento de la preparación 63 dando el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 1,46 (s, 9H), 4,15 (d, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,17-7,41 (m, 5H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 298 $[M-H]^-$

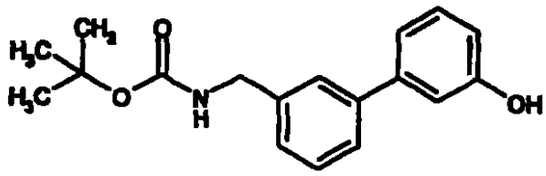
Preparación 66: [(3'-hidroxibifenil-2-il)metil]carbamato de terc-butilo



Preparado a partir del bromuro de la preparación 62 y ácido 3-hidroxibórico usando el procedimiento de la preparación 63 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,48 (s, 9H), 4,21 (s, 2H), 6,76-6,83 (m, 3H), 7,21-7,43 (m, 5H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 298 $[M-H]^-$

Preparación 67: [(3'-hidroxibifenil-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

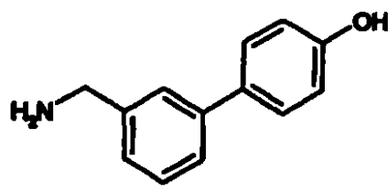


Preparado a partir del yoduro de la preparación 61 y ácido 3-hidroxifenilbórico usando el procedimiento de la preparación 63 dando el compuesto del título en forma de una goma parda. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ:

1,48 (s, 9H), 4,37 (d, 2H), 4,86-4,91 (sa, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,45 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 298 $[M-H]^-$, 597 $[2\,M-H]^-$

Preparación 68: 3'-(Aminometil)bifenil-4-ol

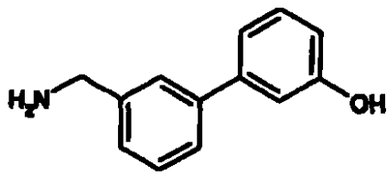


El fenol de la preparación 63 (0,73 g, 2,43 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24,3 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,17 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 198 $[M-H]^-$, 200 $[M+H]^+$

Preparación 69: 3'-(Aminometil)bifenil-3-ol

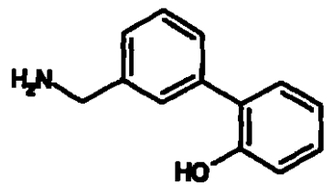


Preparado a partir del fenol de la preparación 67 usando el procedimiento de la preparación 68 dando el compuesto del título en forma de una goma parda.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 4,17 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 198 $[M-H]^-$, 200 $[M+H]^+$

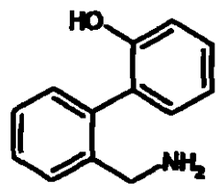
Preparación 70: 3'-(Aminometil)bifenil-2-ol



Preparado a partir del fenol de la preparación 63 usando el procedimiento de la preparación 68 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 4,19 (s, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H) ppm. EM (electronebulización) m/z 200 $[M+H]^+$

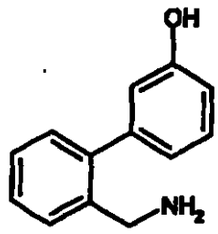
Preparación 71: 2'-(Aminometil)bifenil-2-ol



Preparado a partir de la preparación 65 usando el procedimiento de la preparación 68 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,03 (s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H) ppm. EM (electronebulización) m/z 200 $[M+H]^+$

Preparación 72: 2'-(Aminometil)bifenil-3-ol

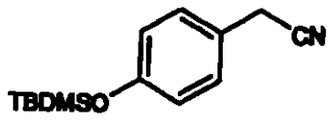


Preparado a partir de la preparación 66 usando el procedimiento de la preparación 68 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 4,15 (s, 2H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 200 $[M+H]^+$

Preparación 73: (4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)acetonitrilo

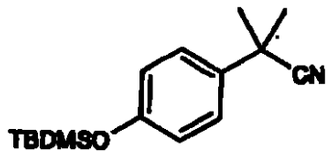


Una solución de (4-hidroxifenil)acetonitrilo (6,01 g, 45,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se trató con imidazol (3,81 g, 56,6 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (7,49 g, 49,6 mmol) y N,*N*-dimetilaminopiridina (20 mg) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (200 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío*. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (0:100 cambiando a 10:90) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (9,44 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 3,66 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,17 (d, 2H) ppm.

EM (IQPA) m/z 265 $[M+NH_4]^+$

Preparación 74: 2-(4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metilpropanonitrilo

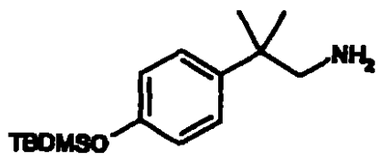


Una solución del nitrilo de la preparación 73 (5,62 g, 22,7 mmol), yoduro de metilo (3,11 ml, 50 mmol), y 18-corona-6 (1,5 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml) se enfrió a -78ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico (50 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 50 mmol) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se volvió a enfriar a - 78ºC y se inactivó por adición de cloruro amónico acuoso saturado (200 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío*. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (0:100 cambiando a 10:90) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,75 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,68 (s, 6H), 6,82 (d, 2H), 7,30 (d, 2H) ppm.

EM (IQPA) m/z 293 $[M+NH_4]^+$

Preparación 75: [2-(4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-2-metil propil]amina

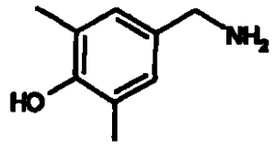


Una solución del nitrilo de la preparación 74 (0,75 g, 2,7 mmol) en éter dietílico (5 ml) se añadió gota a gota a una solución fría (0ºC) de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (2,98 ml de una solución 1 M). La solución resultante se agitó a 0ºC durante 3 horas y después se inactivó por adición de agua (0,1 ml), cloruro sódico acuoso 2 N (0,1 ml) y más agua (0,3 ml). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (97:3:0,5 cambiando a 93:7:0,5) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,52 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,18 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,00 (sa, 2H), 1,25 (s, 6H), 2,73 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,16 (d, 2H) ppm.

EM (IQPA) *m/z* 280 $[M+H]^+$

Preparación 76: Clorhidrato de 4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenol

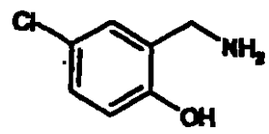


Una solución de borano en tetrahidrofurano (27,1 ml de una solución 1 M, 27,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g, 6,79 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico 6

N (20 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró *al vacío*. La purificación usando resina de intercambio catiónico fuerte, eluyendo subproductos con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol para eluir el producto dio el compuesto del título en forma de un aceite naranja. El aceite se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en metanol (20 ml) y el disolvente se retiró *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,12 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,22 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 6,90 (s, 2H).

Preparación 77: Clorhidrato de 2-(Aminometil)-4-clorofenol

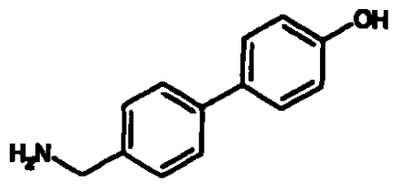


Preparado a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzonitrilo usando el procedimiento descrito en la preparación 76.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,08 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (s, 1H).

EM (IQPA) m/z 156 $[M-H]^-$, 158 $[M+H]^+$

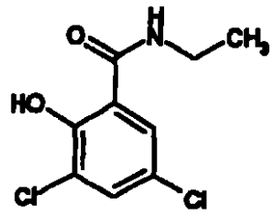
Preparación 77: Clorhidrato de 4'-(aminometil)bifenil-4-ol



Preparado a partir de 4'-hidroxibifenil-4-carbonitrilo usando el procedimiento descrito en preparación 76.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,10 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,44-7,46 (m, 4H), 7,60 (d, 2H) ppm.

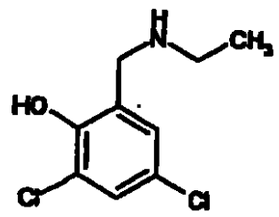
Preparación 79: 3,5-Dicloro-*N*-etil-2-hidroxibenzamida



Preparado a partir de ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzoico y etilamina usando el procedimiento de la preparación 57 dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,28 (t, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 6,29-6,36 (sa, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 232 $[M-H]^-$

Preparación 80: 2,4-Dicloro-6-[(etilamino)metil]fenol

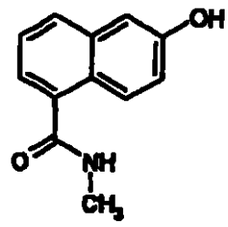


Una solución de la amida de la preparación 79 (0,77 g, 3,29 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0ºC y se trató con un complejo de borano-tetrahidrofurano (9,9 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 9,9 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se inactivó por adición de metanol (hasta que cesó la efervescencia). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente

durante 2 horas y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se lavó con agua (10 ml x 2), cloruro sódico acuoso saturado (10 ml), se secó (sulfato sódico) y se redujo *al vacío* dando un aceite incoloro. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 95:5) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,53 g).

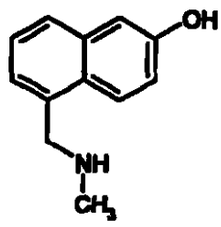
^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (t, 3H), 2,72 (c, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,23 (d, 1H) ppm.

Preparación 81: 6-Hidroxi-*N*-metil-1-naftamida



Preparado a partir de ácido 6-hidroxi-1-naftoico y metilamina usando el procedimiento de la preparación 57 dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,97 (s, 3H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H) ppm.

Preparación 82: 5-[(Metilamino)metil]-2-naftol

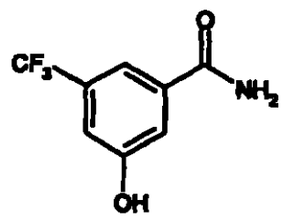


Preparado a partir de la amida de la preparación 81 usando el procedimiento de la preparación 80 dando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,48 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 186 $[M-H]^-$, 188 $[M+H]^+$

Preparación 83: 3-Hidroxi-5-(trifluorometil)benzamida

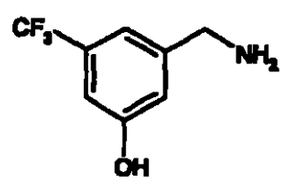


Preparado a partir de ácido 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoico usando el procedimiento de la preparación 58 dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,18 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,60-7,61 (m, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 204 $[M-H]^-$

Preparación 84: 3-(Aminometil)-5-(trifluorometil)fenol



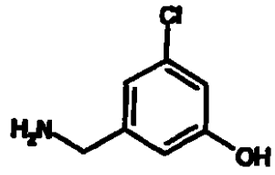
Preparado a partir de la amida de la preparación 83 usando el procedimiento de la preparación 80 dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,81 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (s,

1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 192 $[M+H]^+$

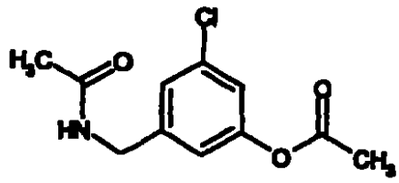
Preparación 85: 3-(Aminometil)-5-clorofenol



Preparado a partir de 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo usando el procedimiento de la preparación 76 dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ:3,69 (s, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,79 (t, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 158 $[M+H]^+$

Preparación 86: Acetato de 3-[(Acetilamino)metil]-5-clorofenilo

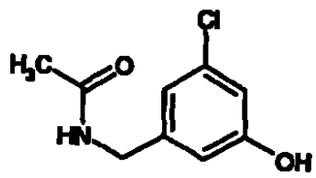


Una solución de la amina de la preparación 85 (700 mg, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con trietilamina (1,3 ml, 8,9 mmol) y cloruro de acetilo (0,64 ml, 8,9 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo *al vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,07 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,15 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,71-3,75 (m, 1H), 4,38-4,41 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 264 $[M+Na]^+$

Preparación 87: *N*-(3-Cloro-5-hidroxibencil)acetamida

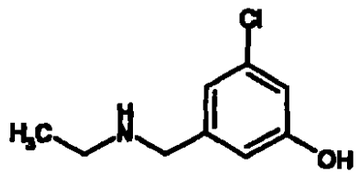


Una solución del diacetato de la preparación 86 (1,07 g, 4,44 mmol) en metanol (10 ml) se trató con metóxido sódico (30 mg, 0,55 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:1 cambiando a 1:0) y dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,78 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 6,08-6,14 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,79 (t, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 200 $[M+H]^+$

Preparación 88: 3-Cloro-5-[(etilamino)metil]fenol

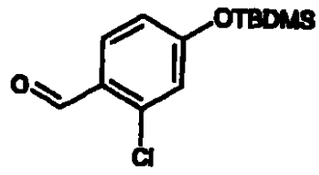


Preparado a partir de la amida de la preparación 87 (0,75 g, 3,76 mmol)) usando el procedimiento de la preparación 59 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,14 (t, 3H), 2,71 (c, 2H), 3,25-3,27 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 6,66-6,68 (m, 2H), 6,79 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z $[M-H]^-$

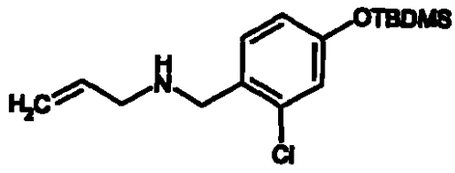
Preparación 89: 4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorobenzaldehído



Una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 32 mmol), cloruro de terc-butil(dimetil)sililo (5,3 g, 35 mmol), imidazol (2,9 g, 45 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (10 mg) en N,*N*-dimetilformamida (40 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se redujo *al vacío*. La purificación posterior por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (3:1 cambiando a 2:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,50 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,25 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 6,80 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,32 (s, 1H) ppm.

Preparación 90: *N*-(4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorobencil) prop-2-en-1-amina



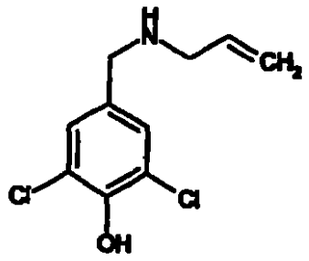
Una solución del aldehído de la preparación 89 (6,50 g, 24,0 mmol) y alilamina (1,51 g, 26,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (7,6 g, 35,6 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió bicarbonato

sódico acuoso saturado (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* dando un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (3:1 cambiando a 2:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,60 g).

HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,84 (sa, 1H), 3,26 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 5,12 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 5,88-5,98 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,85-6,86 (d, 1H), 7,24 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 312 $[M+H]^+$

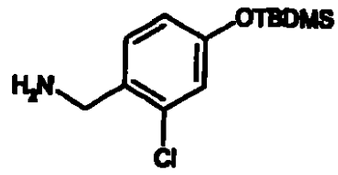
Preparación 91: 4-[(Alilamino)metil]-2,6-diclorofenol



Preparado a partir de 3,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído y alilamina usando el procedimiento de la preparación 90 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,11 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,77-5,90 (m, 1H), 7,10 (s, 2H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 232/234 $[M+H]^+$

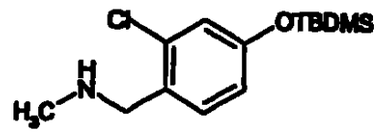
Preparación 92,: (4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorobencil)amina



Una solución de la amina de la preparación 91 (2,8 g, 9,0 mmol), ácido dimetilbarbitúrico (7,0 g, 45 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,08 mmol) en diclorometano (80 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución refrigerada se redujo al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo (50 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se redujo *al vacío*. La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílica eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (98:2:0 cambiando a 95:5:0,5) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,70 g).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,19 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,89 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,85-6,86 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H) ppm.

Preparación 93: (4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}bencil)metilamina

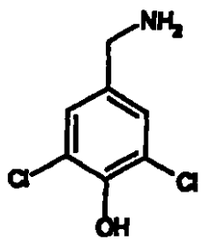


Preparado a partir del aldehído de la preparación 89 y metilamina usando el procedimiento de la preparación 90 dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,23 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,70-6,73 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,20 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 286/288 $[M+H]^+$

Preparación 94: Barbiturato de 4-(aminometil)-2,6-diclorofenol

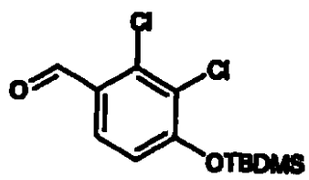


Preparado a partir de la amina de la preparación 91 usando el procedimiento de la preparación 92 dando el compuesto del título en forma de la sal del ácido barbitúrico.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,60-4,40 (multiplete ancho, 2H), 3,03 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 7,49 (s, 2H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 192/194$[M+H]^+$

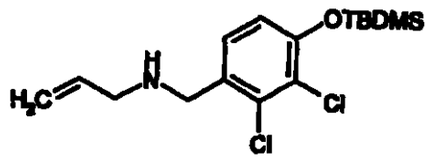
Preparación 95 4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2,3-diclorobenzaldehído



Preparado a partir de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído de acuerdo con el procedimiento para la preparación 89 dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,29 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 6,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 10,32 (s, 1H) ppm.

Preparación 96 *N*-(4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2,3-diclorobencil)prop-2-en-1-amina

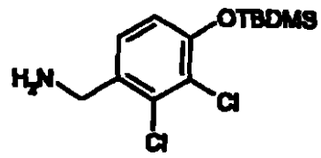


Preparado de acuerdo con preparación 90 usando alilamina y el aldehído de la preparación 95 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,20 (s, 6H), 1,01 (s, 9H), 3,25 (d, 2H), 3,82 (s, 2H), 5,10 (dd, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,85-5,93 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,13 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 346/348 $[M+H]^+$

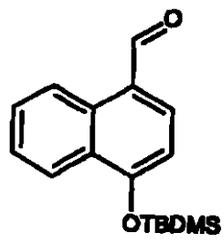
Preparación 97: (4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2,3-diclorobencil)amina



Preparado de acuerdo con preparación 92 usando la amina de la preparación 96 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,23 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 3,92 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,12 (d, 1H) ppm.

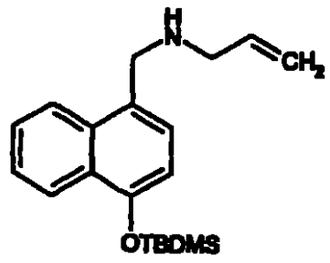
Preparación 98: 4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-naftaldehído



Preparado a partir de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído de acuerdo con el procedimiento para la preparación 89 dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,36 (s, 6H), 1,10 (s, 9H), 6,94 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 9,30 (dd, 1H), 10,21 (s, 1H) ppm.

Preparación 99: *N*-[(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-naftil)metil]prop-2-en-1-amina

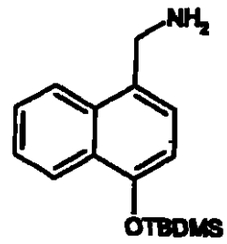


Preparado de acuerdo con preparación 90 usando alilamina y el aldehído de la preparación 98 dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,30 (s, 6H), 1,11 (s, 9H), 1,97 (aa, 1H), 3,39 (d, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,95-6,05 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,25 (d, 1H) ppm.

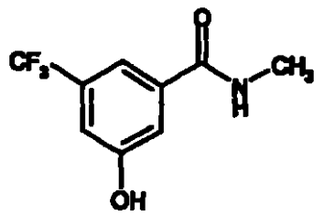
EM (electronebulización) m/z 328 $[M+H]^+$, 655 $[2\ M+H]^+$

Preparación 100: [(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-naftil)metil] amina



Preparado de acuerdo con preparación 92 usando la amina de la preparación 99 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,28 (s, 6H), 1,09 (s, 9H), 2,31 (sa, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,46-7,55 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

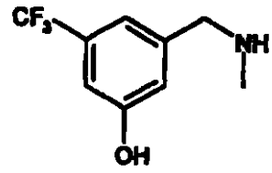
Preparación 101: 3-Hidroxi-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida



Preparado a partir de ácido 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoico y metilamina usando el procedimiento de la preparación 58 dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido. ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,99 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,52 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 218 [M-H]$^-$

Preparación 102: 3-[(Metilamino)metil]-5-(trifluorometil)fenol

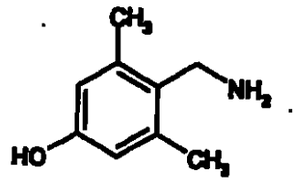


Preparado a partir de la amida de la preparación 101 usando el procedimiento de la preparación 59 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,41 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,98 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H) ppm.

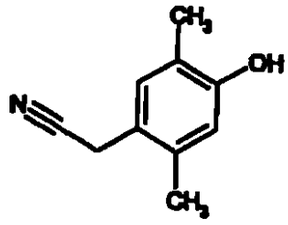
EM (electronebulización) m/z 206 $[M+H]^+$

Preparación 103: 4-(Aminometil)-3,5-dimetilfenol



Preparado a partir de 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzonitrilo usando el procedimiento de la preparación 76 dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}HRMN (400 MHz, D_2O): 2,09 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 6,95 (s, 2H) ppm.

Preparación 104: (4-Hidroxi-2,5-dimetilfenil)acetonitrilo



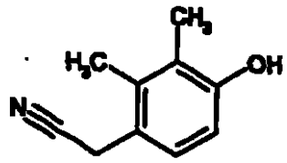
Una solución de (4-metoxi-2,5-dimetilfenil)acetonitrilo (0,5 g, 2,9 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -80°C y se trató con una solución de tribromuro de boro en diclorometano (14,3 ml de una solución 1 M, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -80°C durante 30 minutos más y después se

dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró *al vacío* dando un sólido pardo pálido. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:4 cambiando a 1:2) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g).

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,98 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) *m/z* 160 $[M-H]^-$

Preparación 105: (4-Hidroxi-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo

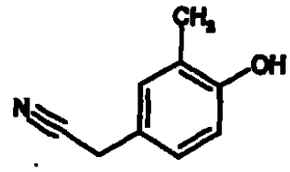


Preparado a partir de (4-metoxi-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo usando el procedimiento de la preparación 104 dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,91 (sa, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,03 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) *m/z* 160 $[M-H]^-$

Preparación 106: (4-Hidroxi-3-metilfenil)acetonitrilo

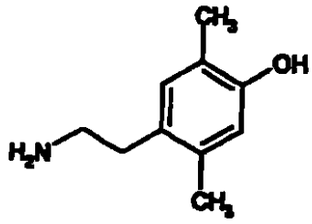


Preparado a partir de (4-metoxi-3-metilfenil)acetonitrilo usando el procedimiento de la preparación 104 dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,98 (sa, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 146 $[M-H]^-$

Preparación 107: 4-(2-Aminoetil)-2,5-dimetilfenol

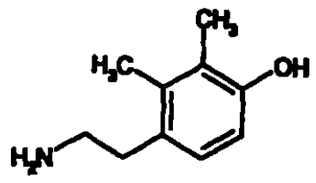


Una solución del nitrilo de la preparación 104 (0,28 g, 1,74 mmol) en etanol (15 ml) se hidrogenó a 60 psi (414 kPa) sobre níquel Raney (0,1 g, 50% p/p) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por resina de intercambio catiónico fuerte eluyendo impurezas no básicas con metanol y después amoniaco 1 M en metanol dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,11 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 166 $[M+H]^+$

Preparación 108: 4-(2-Aminoetil)-2,3-dimetilfenol

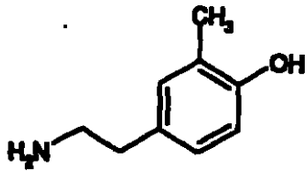


Preparado a partir del nitrilo de la preparación 105 usando el procedimiento de la preparación 107 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD): 2,12 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,68-2,75 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 6,78 (d, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 166 $[M+H]^+$

Preparación 109: 4-(2-Aminoetil)-2-metilfenol



Preparado a partir del nitrilo de la preparación 106 usando el procedimiento de la preparación 107 dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,15 (s, 3H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 152 $[M+H]^+$

Ejemplos 1 - 38

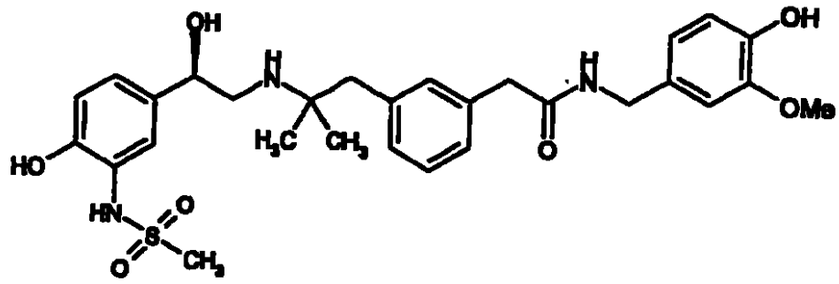
El alcohol protegido apropiado (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante 18

horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. Si precipita un producto sólido, la mezcla de reacción se filtra y se lava con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título. Si no precipita producto, la mezcla de reacción se concentra *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 98:2:0 a 95:5:0,5 a 90:10:1 produciendo el producto del título.

Alternativamente, puede usarse el siguiente procedimiento para la síntesis de los ejemplos 1 a 38:

Una solución del alcohol protegido apropiado (2,87 mmol) en metanol (80 ml) se trata con una solución de fluoruro amónico (1,06 g, 28,7 mmol) en agua (53 ml) y la mezcla resultante se calentó a 40°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con una mezcla de agua y metanol (1:1 en volumen, 3 x 10 ml), metanol (2 x 10 ml). El sólido se seca al *vacío* dando el compuesto deseado.

Ejemplo 1: 2-(3-[2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]etil)amino]-2-metilpropil]fenil)-*N*-(4-hidroxi-3-metoxibencil)acetamida



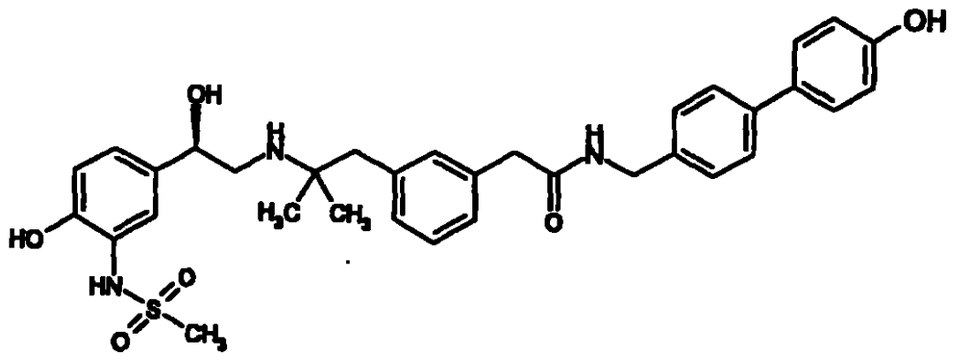
La preparación 18 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300

µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50ºC durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 98:2:0 a 95:5:0,5 a 90:10:1 produciendo el producto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,04 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,68-2,90 (m, 7H), 3,53 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,01-7,22 (m, 6H), 7,37 (m, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 572 $[M+H]^+$

Ejemplo 2: *N*-[(4'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-{3-[2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil} fenil)acetamida

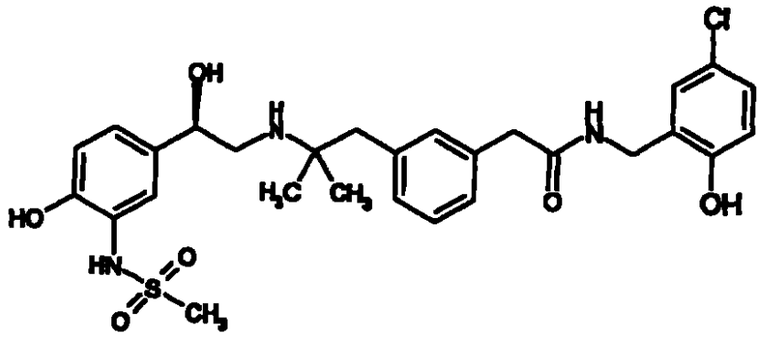


La preparación 19 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50ºC durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO.d_6): 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,25 (2H, d), 4,40-4,43 (m, 1 H), 6,80-6,82 (m, 3H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,42-7,48 (m, 4H), 8,47 (t, 1H).

EM (electronebulización) m/z 618 $[M+H]^+$

Ejemplo 3: *N*-(4-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil} fenil)acetamida

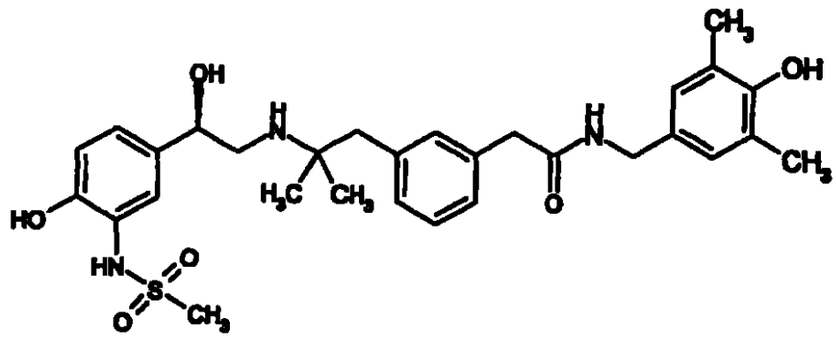


La preparación 20 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50°C durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 6,96-7,18 (m, 8H), 8,42 (s, 1H).

EM (electronebulización) m/z 574 $[M-H]^-$, 576 $[M+H]^+$

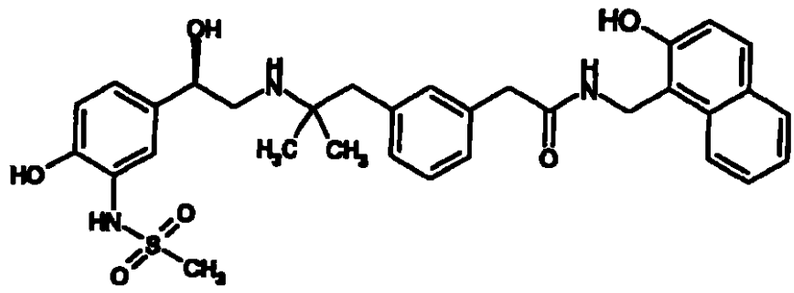
Ejemplo 4: *N*-(4-Hidroxi-3,5-dimetilbencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil} fenil)acetamida



La preparación 21 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50°C durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,55 (s, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,38 (s, 2H oscurecido parcialmente por H_2O), 4,05 (d, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 8,28-8,31 (t, 1H).

Ejemplo 5: 2-{3-[2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(2-hidroxi-1-naftil)metil]acetamida

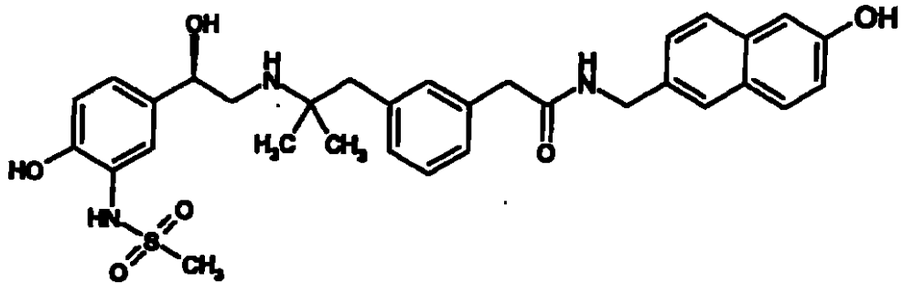


La preparación 22 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50ºC durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 98:2:0 a 95:5:0,5 a 90:10:1 produciendo el producto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,86 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 2,46-2,68 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,63 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,94-7,05 (m, 4H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,48-8,52 (sa, 1H).

EM (electronebulización) m/z 590 $[M-H]^-$

Ejemplo 6: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(6-hidroxi-2-naftil)metil]acetamida

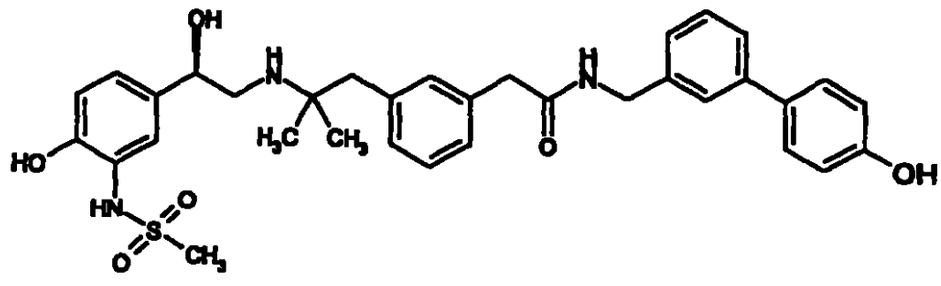


La preparación 23 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50ºC durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,49-2,68 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,96-7,17 (m, 7H), 7,23 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H).

EM (electronebulización) m/z 590 $[M-H]^-$, 592 $[M+H]^+$, 614 $[M+Na]^+$

Ejemplo 7: *N*-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-{3-[2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil} fenil)acetamida

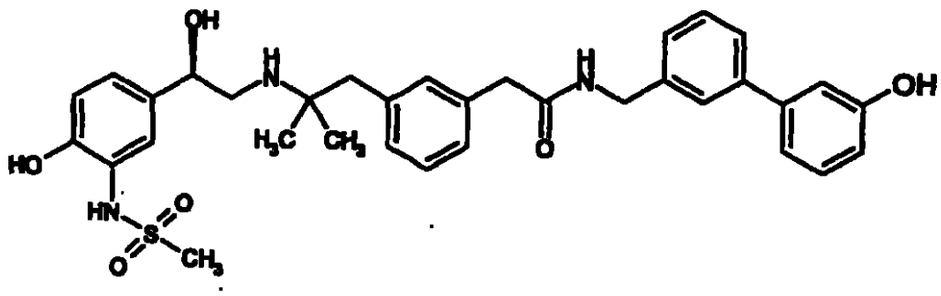


La preparación 24 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50°C durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0,88 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,39-4,43 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 3H), 6,96-7,01 (dd, 2H), 7,07-7,17 (m, 5H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,36-7,41 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H) ppm.

EM (electronebulización) m/z 618 $[M+H]^+$

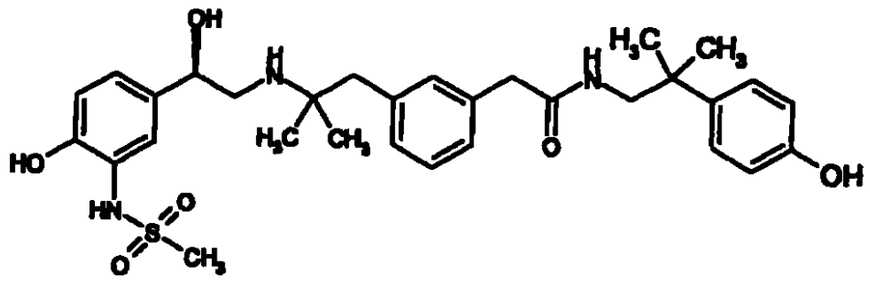
Ejemplo 8: *N*-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-[2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil} fenil)acetamida



La preparación 25 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50°C durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,16 (s, 6H), 2,85 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,77-4,79 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,09-7,27 (m, 7H), 7,32 (t, 1H), 7,41-7,42 (m, 3H) ppm. EM (electronebulización) m/z 618 $[M+H]^+$, 640 $[M+Na]^+$, 616 $[M-H]^-$

Ejemplo 9: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]acetamida

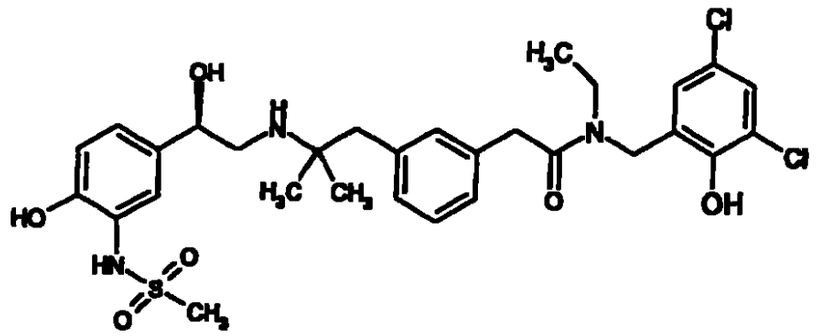


La preparación 26 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50°C durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 98:2:0 a 95:5:0,5 a 90:10:1 produciendo el producto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,91 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,11 (s, 6H), 2,56 (s, 2H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 4,42-4,45 (m, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,94-7,03 (m, 4H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,60 (t, 1H).

EM (IQPA) m/z 582 $[M-H]^-$, 584 $[M+H]^+$

Ejemplo 10: *N*-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-*N*-etil-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida

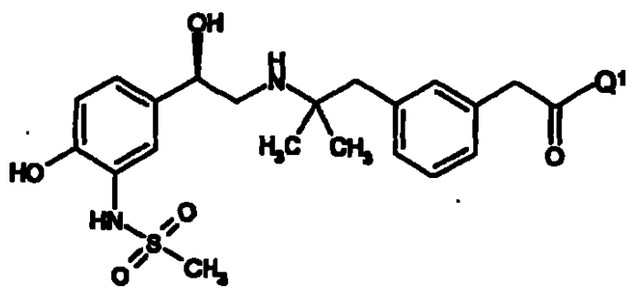


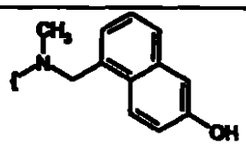
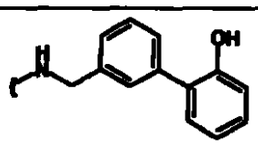
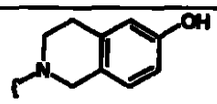
La preparación 27 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro amónico (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 µl). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 50ºC durante 18 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

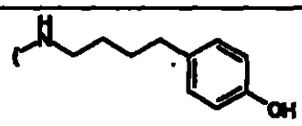
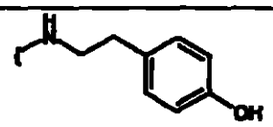
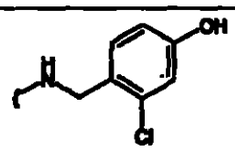
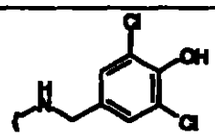
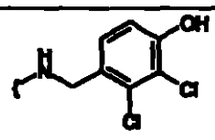
^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05-1,16 (m, 9H), 2,70-2,96 (m, 7H), 3,32 y 3,34 (2t, 2H), 3,74 y 3,83 (2s, 2H), 4,56 y 4,58 (2s, 2H), 4,64-4,66 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,01-7,26 (m, 7H), 7,36 (dd, 1H).

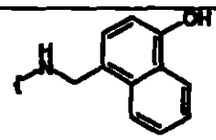
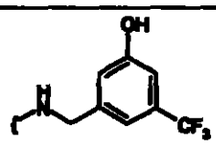
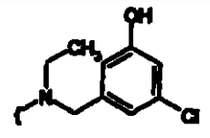
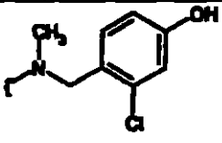
EM (electronebulización) m/z 637 [M-H]$^-$

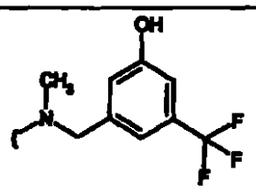
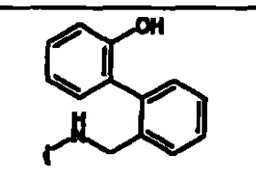
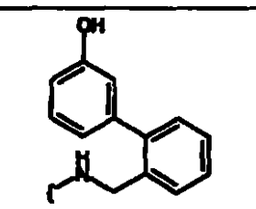
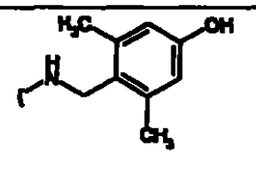
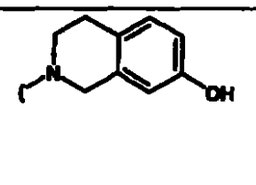
Ejemplos 11 a 32

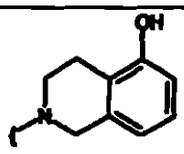
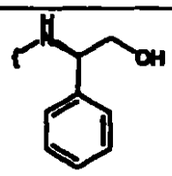
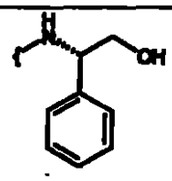
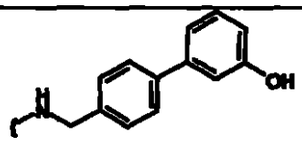
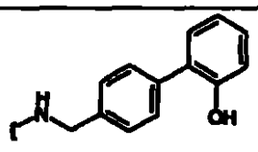


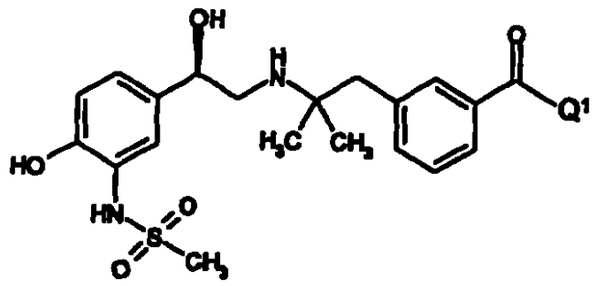
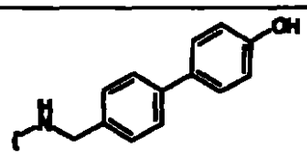
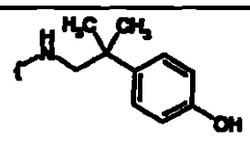
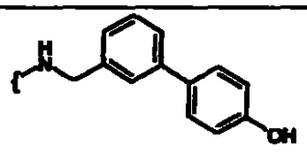
Nº	Q¹	Datos
11		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,85 (a, 3H), 0,88 (a, 3H), 2,47 (a, 3H), 2,60-2,63 (m, 2H), 2,84 (a, 2H), 2,88 (a, 3H), 3,61 and 3,75 (2a, 2H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,89 and 5,03 (2a, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,93-7,18 (m, 9H), 7,28 and 7,33 (2t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,92 and 7,74 (2d, 1H).EM (electronebulización) m/z 604 [M-H]$^-$
12		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,88 (a, 3H), 0,90 (a, 3H), 2,53 (a, 2H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,88 (a, 3H), 3,42 (a, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,85 (a, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05 (a, 1H), 7,07-7,15 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H) ppm. EM (electronebulización) m/z 616 [M-H]$^-$
13		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,89-0,93 (m, 6H), 2,51-2,54 (m,2H, parcialmente oscurecido por disolvente), 2,58 (a, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,92 (a, 3H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,75 (a, 2H), 4,43-4,46 (m, 1H), 4,50 y 4,56 (2a, 2H), 6,51-6,60 (m, 2H), 6,73-7,21 (m, 8H) ppm.EM (electronebulización) m/z 568 [M+H]$^+$

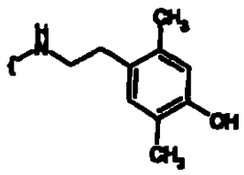
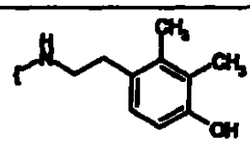
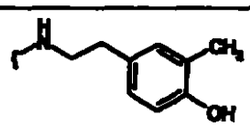
14		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,30-1,50 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,90-7,06 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,94 (t, 1H). EM (electronebulización) m/z 582 [M-H]$^-$, 584[M+H]$^+$
15		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 2,48-2,84 (m , 4H), 2,87 (s, 3H), 3,17 (c, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,61 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,16 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,98 (t, 1H).EM (electronebulización) m/z 554 [M-H]$^-$
16		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 7H), 3,51 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,64-4,66 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,22 (m, 6H), 7,36-7,37 (m, 1H).EM (electronebulización) m/z 574 [M-H]$^-$, 576[M+H]$^+$, 598 [M+Na]$^+$
17		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05-7,18 (m, 5H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,40 (s, 1H).EM (electronebulización) m/z 610/612 [M+H]$^+$,608/610 [M-H]$^-$
18		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,77-2,81 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,91-2,97 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,69-4,72 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,38-7,39 (m, 1H). EM (electronebulización) m/z 610/612 [M+H]$^+$, 632/634 [M+Na]$^+$, 608/610 [M-H]$^-$

19		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,12 (a, 6H), 2,91-2,98 (m, 7H), 3,43 (a, 2H), 4,58 (a, 2H), 4,75-4,78 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,09-7,24 (m, 5H), 7,30 (a, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 592 $[M+H]^+$, 614(M+Na]+, 590 [M-H]$^-$
20		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,83 (a, 3H), 0,85 (a, 3H), 2,58 (a, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H), 2,91 (a, 3H), 3,46 (a, 2H), 4,26-4,27 (m, 2H), 4,42-4,46 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,96-7,01 (m, 3H), 7,05 (a, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H) ppm.EM (electronebulización) m/z 610 $[M+H]^+$, 632[M+Na]$^+$, 608 [M-H]$^-$
21		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,88-0,91 (m, 6H), 0,95-0,96 (m, 3H), 2,50-2,63 (m, 4H), 2,88 (a, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,56 y 3,72 (2a, 2H), 4,39 y 4,47 (2a, 3H), 6,54 (a, 1H), 6,61-6,67 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,08 (2, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H) ppm. EM (electronebulización) m/z 604 $[M+H]^+$, 626 [M+Na]$^+$
22		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): rotámeros δ 1,16-1,25 (m, 6H), 2,85-3,10 (m, 10H), 3,79 y 3,84 (2a, 2H), 4,52 y 4,53 (2a, 2H), 4,78-4,82 (m, 1H), 6,65-6,70 (m, 2H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,01 (d, 1 H), 7,08-7,31 (m, 4H). EMBR (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 590,[M+Na]$^+$ 612

23		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (rotámeros) 0,85-0,90 (m, 6H), 2,51 y 2,55 (2s, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,77 y 2,90 (2s, 3H), 3,66 y 3,73 (2s, 2H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,48 y 4,61 (2s, 2H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,89-6,91 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 3H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H) ppm. EMBR (electronebulización): m/z 624 $[M+H]^+$.
24		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,32 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,11-3,23 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,29-4,31 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 1 H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,17-7,24 (m, 6H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,46 (d, 1H) ppm. EMBR (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 618,[M+Na]+ 640, $[M-H]^-$ 616.
25		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,33 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,83-4,86 (dd, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 6H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,45 (d, 1H) ppm. EMBR (Electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 618,[M+Na]+ 640.
26		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,91 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,57 (s, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,38. (s, 2H), 4,06-4,07 (m, 2H), 4,33-4,48 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 8,28-8,31 (m, 1H) ppm. EMBR (IQPA): m/z 570 $[M+H]^+$
27		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90 (m, 6H), 2,41-2,72 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,40-4,60 (m, 3H), 6,41-6,59 (m, 2H), 6,81-7,18 (m, 8H) ppm. EM (electronebulización) m/z 590 $[M+Na]^+$, 566 $[M-Na]^-$

28		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,9 (m, 6H), 2,41-2,46 (2H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 2,60-2,67 (2H,m), 2,85 (a, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,36-4,41 (m, 1 H), 4,61 (m, 2H), 6,50-6,61 (m, 2H), 6,81 (d, 1 H), 6,91-7,23 (m, 7H) ppm. EM (electronebulización) m/z 568 $[M+H]^+$, 590 $[M+Na]^+$
29		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,81 (a, 3H), 0,85 (a, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,89 (a, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,58 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 11H), 8,40 (d, 1H) ppm. EM (IQPA) m/z 578 $[M+Na]^+$
30		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,81 (a, 3H), 0,84 (a, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,85 (a, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,00 (m, 9H), 8,40 (d, 1H)ppm. EM (IQPA) m/z 554 $[M-H]^-$
31		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,25 (a, 3H), 1,28 (a, 3H), 2,93 (a, 2H), 2,98 (a, 3H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,62 (a, 2H), 4,44 (a, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (a, 1H), 7,54 (a, 1H) ppm. EMBR (Electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 618,$[M+Na]^+$ 640
32		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,14 (a, 3H), 1,16 (a, 3H), 2,77-3,00 (m, 7H), 3,80 (a, 2H), 4,44 (a, 2H), 4,69-4,72 (dd, 1H), 6,89-6,93 (m, 3H), 7,09-7,30 (m, 9H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (a, 1H), 7,52 (a, 1H) ppm. EMBR (Electronebulización): m/z $[M-H]^-$ 616

Ejemplos 34-35		
		
33		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 0,95 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 4,46-4,52 (m, 3H), 6,83-6,86 (m, 3H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,96-8,99 (m, 1H) ppm.EM (electronebulización) m/z 604 $[M+H]^+$
34		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,95 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,28 (s, 6H), 2,63-2,70 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,39-3,40 (m, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20-7,34 (m, 4H), 7,58-7,60 (m, 2H), 8,02-8,06 (m, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 570 $[M+H]^+$
35		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,95 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 2,64-2,71 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 4,45-4,48 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 8,98-9,01 (m, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 604 $[M+H]^+$

36		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,70-2,97 (m, 9H), 3,46-3,50 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,66 (d, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 570 $[M+H]^+$
37		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,70-2,97 (m, 9H), 3,45-3,49 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,66 (d, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 570 $[M+H]^+$, 569 $[M-H]^-$
38		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,70-2,96 (m, 9H), 3,51-3,54 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,64 (d, 1H) ppm. EM (electronebulización) m/z 556 $[M+H]^+$

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan en una atmósfera de nitrógeno.

Abreviaturas

TBDMS = terc-butil(dimetil)sililo

IPA: alcohol de isopropilo

THF: Tetrahidrofurano

s = singlete

d = doblete

dd = doble doblete

t = triplete

c = cuadruplete

m = multiplete

sa = singlete ancho, por ejemplo NH u OH

La capacidad de los compuestos de fórmula (1) para actuar como potentes agonistas de β2 mediando por lo tanto la relajación del músculo liso puede determinarse con la medida del efecto de la estimulación del receptor beta-2-adrenérgico en la contracción estimulada con campo eléctrico de tiras de traquea de cobayas.

Tráquea de cobaya

Se sacrifican cobayas macho Dunkin-Hartley (475-525 g) mediante asfixia con CO_2 y desangramiento por la arteria femoral y se aísla la tráquea. Se obtienen cuatro preparaciones de cada animal, comenzando la disección inmediatamente por debajo de la laringe y tomando 2,5 cm de tráquea. El trozo de tráquea se abre cortando el cartílago frente al músculo traqueal y después se cortan secciones transversales de 3-4 anillos de cartílago de anchura. Las preparaciones en tiras resultantes se suspenden en baños de órganos de 5 ml usando hilos de algodón atados a las bandas inferior y superior de cartílago. Las tiras se equilibran y se destensionan durante 20 minutos en una solución tampón modificada Krebs Ringer (Sigma K0507) que contiene Indometacina 3 μM (Sigma I7378), Guanetidina 10 μM (Sigma G8520) y Atenolol 10 μM (Sigma A7655), se calientan a 37ºC y se les aplica un gas con O_2 al 95%/CO_2 al 5% antes de aplicar una tensión inicial de 1 g. Las preparaciones se dejan equilibrar durante 30-45 minutos más, tiempo durante el cual se vuelven a tensar (a 1 g) dos veces en intervalos de 15 minutos. Los cambios en la tensión se registran y controlan mediante transductores isométricos convencionales acoplados a un sistema de recogida de datos (diseñado de forma personalizada en Pfizer). Después del

equilibrio de la tensión, los tejidos se someten a estimulación por campo eléctrico (EFS) usando los siguientes parámetros: trenes de 10 s cada 2 minutos, anchura de pulso 0,1 ms, 10 Hz y voltaje máximo (25 voltios) de forma continua durante todo el experimento. La EFS de nervios colinérgicos post-ganglionares en la tráquea tiene como resultado contracciones monofásicas del músculo liso y se registra la altura del espasmo muscular. Los baños de órganos se perfunden constantemente con la solución tampón Krebs Ringer descrita anteriormente por medio de un sistema de bomba peristáltica (caudal de la bomba 7,5 ml / minuto) durante todo el experimento, con la excepción de cuando se añade un agonista β2 de acuerdo con la invención, después la bomba se para durante la dosificación acumulativa al baño y se inicia otra vez después de alcanzar la respuesta máxima durante el periodo de lavado.

Protocolo experimental para la evaluación de potencia y eficacia

Después del equilibrio de EFS, la bomba peristáltica se para y las preparaciones se "ceban" con una dosis única de isoprenalina 300 nM (Sigma I5627) para establecer una respuesta máxima en términos de inhibición de la respuesta contractil a EFS. Después, la isoprenalina se retira por lavado durante un periodo de 40 minutos. Después del cebado y de la recuperación del lavado, se realiza una curva patrón para isoprenalina en todos los tejidos (Curva de isoprenalina 1) por medio de adición cumulativa de un bolo en el baño usando incrementos semilogarítmicos en la concentración. El intervalo de concentraciones usado es 1^{e-9} a $1^{e}/3^{e-6}$ M. Al final de la curva de isoprenalina, las preparaciones se lavan otra vez durante 40 minutos antes de comenzar una segunda curva para o bien isoprenalina (como control interno) o agonista β2 de acuerdo con la presente invención. Las respuestas al agonista β2 se expresan

como porcentaje de inhibición de la respuesta a EFS. Los datos para los agonistas β2 se normalizan expresando la inhibición como porcentaje de la inhibición máxima inducida por la isoprenalina en la Curva 1. El valor de CE_{50} para el agonista β2 de acuerdo con la presente invención se refiere a la concentración de compuesto que se requiere para producir la mitad del máximo efecto. Los datos para los agonistas β2 de acuerdo con la presente invención se expresan como potencia relativa a isoprenalina definida por la relación (CE_{50} agonista β2)/(CE_{50} isoprenalina).

Confirmación de la actividad funcional mediada por beta-2

La actividad agonista β2 de los compuestos de ensayo se confirma usando el protocolo anterior, sin embargo, antes de construir la curva de agonista β2 de acuerdo con la presente invención, las preparaciones se pre-incuban (durante un mínimo de 45 minutos) con ICI 118551 (un antagonista selectivo β2) 300 nM, que tiene como resultado en el caso de un efecto mediado por beta-2 un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta a la dosis del compuesto de ensayo.

De acuerdo con otra alternativa, la potencia agonista para el receptor β2 de los compuestos de fórmula (1) también puede determinarse midiendo la concentración de compuesto de acuerdo con la presente invención que se requiere para producir la mitad del efecto máximo (CE_{50}) para el receptor β2.

Preparación del Compuesto

Se diluye una solución madre 10 mM en DMSO (dimetilsulfóxido) al 100% de compuesto a la dosis máxima requerida en DMSO al 4%. Esta dosis máxima se usa para construir una curva de dilución semi-log de 10 puntos, en DMSO al 4%. Se usó isoprenalina (Sigma, I-5627) como patrón en cada experimento y

para pocillos de control en cada placa. Los datos se expresaron como % de respuesta a isoprenalina.

Cultivo celular

Se cultivaron células CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresan de forma recombinante el receptor adrenérgico β2 humano (de Kobilka y col., PNAS 84: 46-50, 1987 y Bouvier y col., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHOhβ2) en medio MEM de Dulbecco/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma, F4135, Lote 90K8404 Exp 09/04), glutamina 2 mM (Sigma, G7513), 500 µg/ml de geneticina (Sigma G7034) y 10 µg/ml de puromicina (Sigma, P8833). Las células se sembraron dando aproximadamente 90% de confluencia para el ensayo.

Procedimiento de análisis

Se traspasaron 25 µl/pocillo de cada dosis de compuesto a un cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B) con DMSO al 1% como controles basales e isoprenalina 100 nM como control max. Esto se diluyó 1:2 por adición de 25 µl/pocillo de PBS. Las células se trataron con tripsina (0,25%, Sigma T4049), se lavaron con PBS (Gibco, 14040-174) y se resuspendieron en tampón de estimulación (NEN, SMP004B) dando $1x10^6$ células / ml de CHOhB2. Los compuestos se incubaron con 50 µl/pocillo de células durante 1 hora. Después, las células se fisaron por adición de 100 µl/pocillo de tampón de detección (NEN, SMP004B) que contenía 0,18 µCi/ml de ^{125}I-AMPc (NEN, NEX-130) y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas más. La cantidad de ^{125}I-AMPc unido a la Flashplate® se cuantificó usando un Topcount NXT (Packard), eficacia de recuento normal durante 1 minuto. Los datos de respuesta a la dosis

se expresaron como % de actividad de isoprenalina y se ajustaron usando un ajuste sigmoideo de cuatro parámetros.

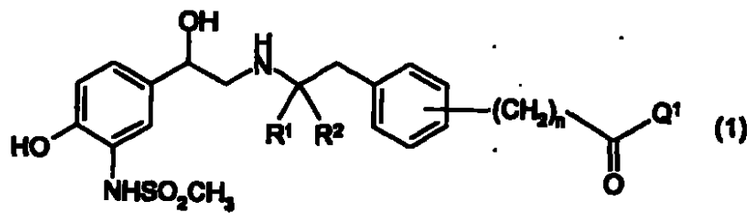
De esta forma, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención que se ilustran en los ejemplos 1 a 38 anteriores muestran un valor de CE_{50} de AMPc β2 comprendido entre 0,02 nM y 3,03 nM. La siguiente tabla ilustra la actividad de los compuestos de la invención

Ejemplo	CE_{50} (nM)
1	0,03
2	0,24
3	0,02
6	0,16
7	0,26
9	0,45
13	0,08
15	0,09
20	0,29

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

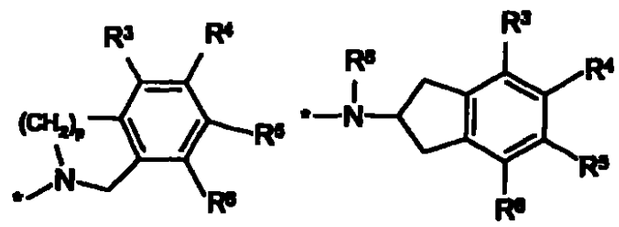
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1):

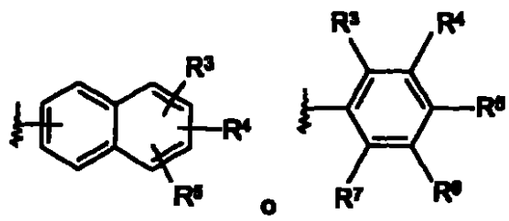


(1)

en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en posición meta o para, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_4, n es 0, 1 o 2 y Q^1 es un grupo seleccionado entre:



y un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde p es 1 o 2, Q^2 es un alquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, R^8 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con OH o un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, halo, CN, CF_3, OCF_3, $COOR^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4,

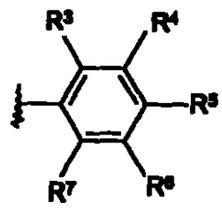
donde R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

donde el grupo Q^1 está sustituido al menos con un grupo hidroxi;

o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde R^8 es H, CH_3 o CH_2CH_3 y A es naftilo sustituido con un hidroxi.

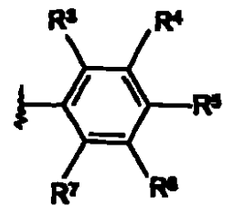
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde R^8 es H, CH_3 o CH_2CH_3 y A es un grupo



en la que uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es OH y los demás son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, halo, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H;

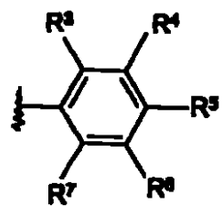
donde R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A y A es un grupo



en la que uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es OH y los demás son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, OH, CH_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, halo, CF_3, OCF_3, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H.

5. 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es un grupo *-NR^9-Q^2-A, donde R^9 es H, CH_3 o CH_2CH_3 y A es un grupo

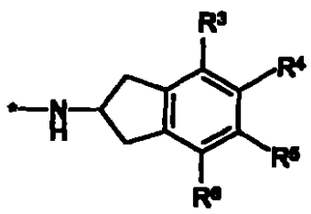


en la que uno de R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es fenilo sustituido con OH y los demás son H.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que Q^2 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH(CH_2OH))-$.

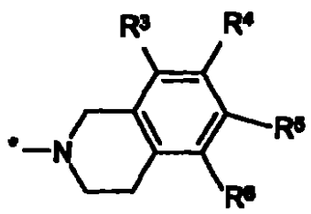
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que Q^2 es $-CH_2-$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es



en la que uno de R_3, R_4, R_5 y R_6 es OH y los demás son H.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es



en la que uno de R_3, R_4, R_5 y R_6 es OH y los demás son H.

294
296

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que R^1 es H o alquilo C_1-C_4 y R^2 es alquilo C_1-C_4.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que R^1 es H o CH_3 y R^2 es CH_3.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que n es 1.

13. El estereoisómero (*R*,*R*) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en posición meta.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)acetamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(4-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(4-Hidroxi-3,5-dimetilbencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-

[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(2-hidroxi-1-naftil)metil]acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(6-hidroxi-2-naftil)metil]acetamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]acetamida;

N-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-N-etil-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(6-hidroxi-1-naftil)metil]-N-metilacetamida;

N-[(2'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Hidroxi-5-{(*1R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[2-(6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]etil}fenil)metanosulfonamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-

[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(3,5-Dicloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2,3-Dicloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[(4-hidroxi-1-naftil)metil]acetamida ;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil]acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-N-etil-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-metilacetamida;

N-(3-Fluoro-5-hidroxibencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-metilacetamida;

N-[(2'-Hidroxibifenil-2-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

297
299

N-[(3'-Hidroxibifenil-2-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(4-Hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Hidroxi-5-{(*1R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[2-(7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]etil}fenil)metanosulfonamida;

N-(2-Hidroxi-5-{(*1R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[2-(5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]etil}fenil)metanosulfonamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida;

2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida;

N-[(3'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(2'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

N-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(4-Hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(4-Hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]-3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}benzamida; y,

3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida.

16. *N*-[(4'-Hidroxibifenil-4-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida.

17. *N*-[(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida.

18. 2-(3-{2-[((2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]acetamida.

19. *N*-[(3'-Hidroxibifenil-3-il)metil]-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida.

20. *N*-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-*N*-etil-2-(3-{2-[((2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida.

21. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal

789
301

farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma, junto con excipientes y/o aditivos farmacéuticamente inocuos habituales.

22. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, forma derivada o composición del mismo, para usar como medicamento.

23. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, forma derivada o composición del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor β2.

24. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, forma derivada o composición del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de origen desconocido o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el

ejercicio, asma inducida por alergenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección por bacterias, hongos, protozoos o virus, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome sibilante infantil y bronquiolitis,

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por neumonía crónica eosinofílica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD caracterizada por obstrucción irreversible progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARD), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias posterior a terapia con otros fármacos y enfermedad de las vías respiratorias asociada con hipertensión pulmonar.
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- daño agudo en el pulmón,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular

bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

25. El uso de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o de una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición del mismo, para la fabricación de un fármaco que tiene actividad agonista β2.

26. El uso de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo descrito en la reivindicación 24.

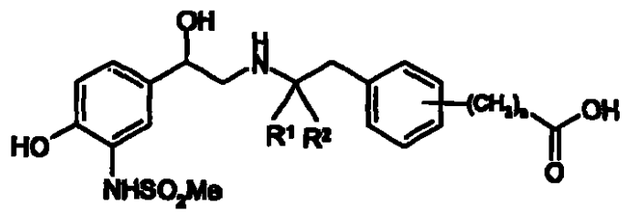
27. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista β2 que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o con una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición del mismo.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26 en el que la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre el grupo descrito en la reivindicación 24.

702
394

29. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

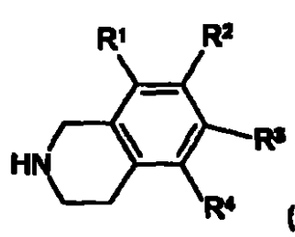
(a) acoplar un ácido de fórmula (2):



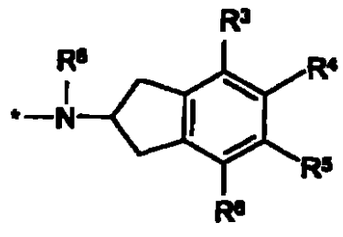
(2)

en la que R^1, R^2 y n son como se han definido en la reivindicación 1,

con una amina de fórmula NR^8-Q^2-A (3),



(3'), o



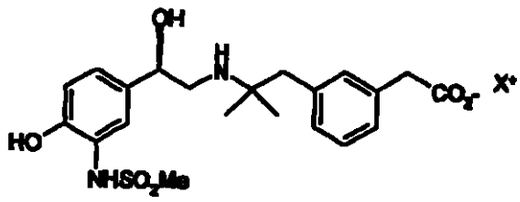
(3''),

en la que R^3 a R^8, R^8, Q^2 y A son como se han definido en la reivindicación 1,

(b) aislar dicho compuesto de fórmula (1).

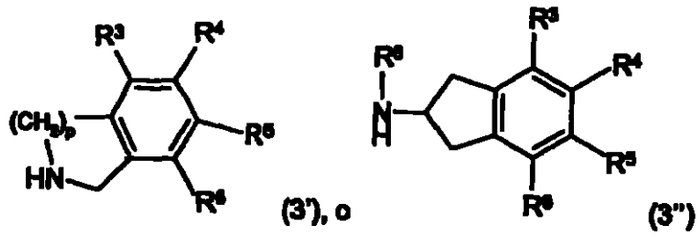
30. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 y R^2 son metilo y n es 1, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (21)



(21)

en la que X es H, K, Na, Li y potencialmente una base amina orgánica u otra sal de metal, con una amina adecuada de fórmula NHR^8-Q^2-A (3),

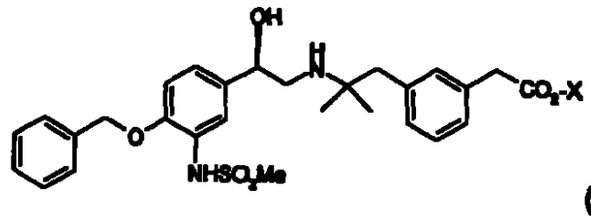


(3'), o (3'')

en presencia de un agente de acoplamiento convencional tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diciclohexilcarbodiimida en un disolvente adecuado tal como piridindimetilformamida y dimetilacetamida opcionalmente en presencia de una base orgánica y un aditivo para obtener dicho compuesto de fórmula (1),

(b) aislar dicho compuesto de fórmula (1).

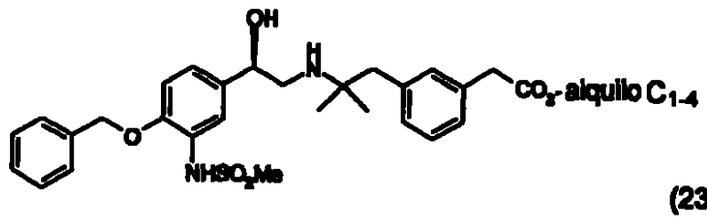
31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30 donde dicho compuesto de fórmula (21) se obtiene por hidrogenación de un compuesto de fórmula (22)



(22)

en la que X es H, Na, Li o K y potencialmente una amina orgánica u otras sales de metales, en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol, IPA, THF y agua y en presencia de un catalizador adecuado tal como hidróxido de paladio sobre carbono o paladio sobre carbono.

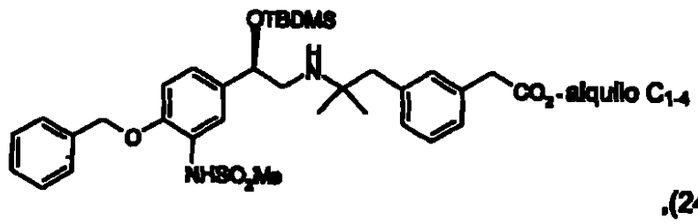
32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31 donde dicho compuesto de fórmula (22) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (23)



(23)

con M-OH donde M se selecciona entre Na, K o Li, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, tetrahidrofurano o dioxano.

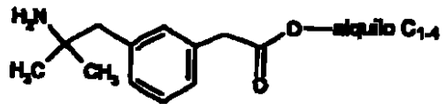
33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32 donde dicho compuesto de fórmula (23) se obtiene desprotegiendo un compuesto de fórmula (24)



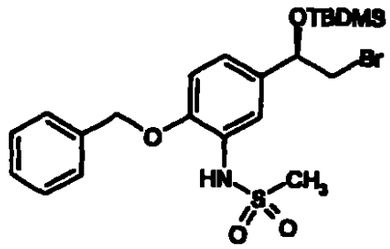
,(24)

usando un agente desprotector tal como fluoruro tetrabutilamónico, HF, o trifluorhidrato de trietilamina en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo.

34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 33 donde dicho compuesto de fórmula (24) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, THF, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, propionitrilo, dioxano, DMF, DMSO, y opcionalmente en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, base de Hunig o trietilamina, a una temperatura

de entre 50°C y 150°C durante 12 a 36 horas.

35. La combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 con otro(s) agente(s) terapéutico(s) seleccionados entre:

(a) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) Antagonistas del leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) Antagonistas del receptor de la histamina, incluyendo antagonistas de H1 y H3,

(d) Agentes agonistas vasoconstrictores y simpatomiméticos del adrenoreceptor α_1 y α_2 para uso descongestionante,

(e) Antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,

(f) Inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

(g) Teofilina

(h) Cromoglicato sódico,

(i) Inhibidores COX, tanto inhibidores selectivos como no selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),

(j) Glucocorticoesteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor corticoide)

(k) Anticuerpos monoclonales activos frente a entidades inflamatorias endógenas,

(l) Agentes anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α)

304
309

(m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas VLA-4

(n) Antagonistas del receptor de quinina-B_1- y B_2

(o) Agentes inmunosupresores,

(p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) Antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) Inhibidores de elastasa,

(s) Agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) Inhibidores de la uroquinasa,

(u) Compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D2,

(v) Moduladores de la ruta NF_kB, por ejemplo inhibidores IKK

(w) Moduladores de las rutas de señalización de citoquina tales como inhibidores de la quinasa p38 MAP, quinasa syk o quinasa JAK,

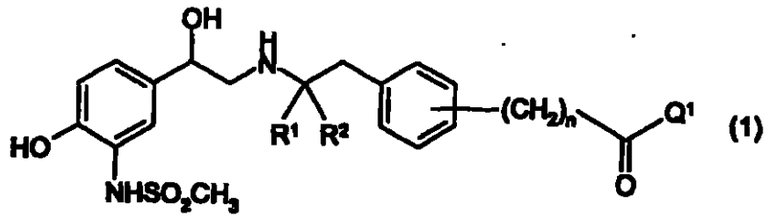
(x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos, y

(y) Antibióticos.

2006
319

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



(1)

y a procedimientos para la preparación de, a intermedios usados en la preparación de, a composiciones que contienen y a los usos de tales derivados. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en numerosas enfermedades, trastornos y afecciones, en particular enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, alérgicas y respiratorias.

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:
RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Recibido 17 de mayo de 2006, DEPARTAMENTO DE PATENTES EUROPEO.

Fecha de expedición: 15.05.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32075A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000086
Fecha de presentación internacional: 12.01.2005
Fecha de prioridad: 22.01.2004
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

312
340

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Brell, E
Tel: + 49 89 2399-6724

313
311

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32075A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000086
Fecha de presentación internacional: 12.01.2005
Fecha de prioridad: 22.01.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07C 311/08
Solicitante: PFIZER LIMITED.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

   a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

      ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

314
272

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 11.03.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 15.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Kyriakakou, G
Tel: + 49 89 2399-

315

316
2/4

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 27 y 28 en relación con la aplicación industrial

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 27 y 28 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

317
25

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. 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	1-35
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones	1-35
	No:	Reivindicaciones	
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones	1-26, 29-35
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

---

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

III.
No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 27 y 28 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará concepto alguno con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

V.
Declaración razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicación soportando dicha declaración
Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/099764
D2: EP-A-0 659 737
D3: US 2003/229058
D4: US 2002/143034
D5: US-A-5 776 983

2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)
La presente solicitud y los antecedentes D2-D5 se relacionan con derivados de β-hidroxi feniletilamina sulfonamida sustituidos, los cuales difieren en varias características estructurales. El antecedente D1 divulga derivados de β-hidroxi feniletilamina sin un sustituto de sulfonamida.
La materia de las presentes reivindicaciones 1-34 puede por lo tanto considerarse novedosa.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)
3.1. El objeto de la presente solicitud es proporcionar compuestos que sean β2-agonistas y que puedan ser usados como fármacos eficientes en el tratamiento de enfermedades mediadas por β2.
3.2. La solicitud describe la síntesis de ciertos derivados de β-hidroxi feniletilamina sulfonamida sustituidos y suministra protocolos de ensayos para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos. Además comprende datos farmacológicos (página 96) que demuestran que los compuestos reivindicados son β2-agonistas selectivos.
3.3. Los compuestos estructuralmente más cercanos divulgados en D1 y D3 y que tienen la misma actividad farmacológica difieren en varias características estructurales. Por otro lado, los antecedentes D2, D4 y D5 divulgan derivados de sulfonamida que son β3-agonistas y que por lo tanto tienen una diferente actividad farmacológica. Tomando lo anterior en consideración, no parece ser obvio que una persona experta que quisiera proporcionar compuestos adicionales de la actividad deseada considerara los compuestos presentes como alternativas de los compuestos de dicho estado de la técnica anterior. Se puede entonces reconocer un nivel inventivo de los compuestos de ejemplo y sus equivalentes obvios.

319

VI.
Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. / Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
WO-A-2004100950	25.11.2004	29.04.2004	15.05.2003 23.12.2003

06127

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
17 MAY 2006

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	15.05.2006
Applicant's or agent's file reference: PC32075A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/IB2005/000088	12.01.2005	22.01.2004

Applicant
PFIZER LIMITED

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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 invention 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	✓
DEBIT NOTE	
REFUND	
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
Breil, E
Tel. +49 89 2399-8734

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32075A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/000086	International filing date (day/month/year) 12.01.2005	Priority date (day/month/year) 22.01.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C311/08		
Applicant PFIZER LIMITED		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in celectronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
11.03.2005	15.05.2006
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 Kyriakakou, G Telephone No. +49 89 2399-

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (April 2005)

3,22
300

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/IB2005/000086

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

   Description, Pages

   1-118 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-35 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

323
27

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005000086

Box No. 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. 27 and 28 in respect of industrial applicability

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 27 and 28 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.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

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

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

324

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000086

Box No. 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	1-35
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-35
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-28,29-35
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

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

Claims 27 and 28 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 the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
Reference is made to the following documents:
D1: WO 03/099764
D2: EP-A-0 659 737
D3: US 2003/229058
D4: US 2002/143034
D5: US-A-5 776 983

2. Novelty (Art.33(2)PCT)
The present application and the prior art documents D2-D5 relate to sulfonamide substituted β-hydroxy phenylethylamine derivatives, which differ in several structural features. The prior art document D1 discloses β-hydroxy phenylethylamine derivatives without a sulfonamide substituent.
The subject matter of the present claims 1-35 can therefore be considered to be novel.

3. Inventive step(Art. 33(3)PCT)
3.1 The object ofthe present application is to provide compounds which are β2-agonists and can be used as efficient druge in the treatment of the β2-mediated diseases.
3.2 The application describes the synthesis of certain sulfonamide substituted β-hydroxy phenylethylamine derivatives and provides assay protocols for the evaluation of the biological activity of the compounds. Furthermore it comprises pharmacological data (pages 96) which show that the claimed compounds are selective β2-agonists
3.3 The structurally closest compounds disclosed in D1 and D3 and having the same pharmacological activity differ in several structural features. On the otherside the prior art

documnts D2, D4 and D5 disclose sulfonamide derivatives being β3-agonists and having therefore a different pharmacological activity. Taking the above into account it does not appear obvious that the skilled person wishing to provide further compounds of the desired activity would consider the present compounds as alternatives of the compounds of the said prior art. An inventive step can therefore be acknowledged for the exemplified compounds and their obvious equivalents.

Re Item VI
Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO-A-2004100950	25. 11. 2004	29.04. 2004	15. 05.2003 23. 12. 2003

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-066394- -00000-0000
Fec 2008-07 14 08:26:54 Dep 2020 NUEVACREACION
Tra 11 PATENTEYS
Cla 279 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 324

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIC PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia

326

328

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 68394
	Solicitud internacional	IB2005/000086
	Fecha inicio fase nacional	22/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10199

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto difiere del documento de cesión presentado a folio doce (12).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 SET. 2006
adpal