

✓



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-94724
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.

SOLICITANTE: PFIZER INC _____

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, Estados Unidos de América.

_____ **AGL K 3' / 165** _____

APODERADO: CARLOS R. C. ARTE _____

BOGOTÁ 20 de septiembre de 2006 _____

P2006/000178

55

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094724-00000-0000
Fec: 2005-09-20 17:15:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE Y II
Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folio 420

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

23/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

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. ☒ 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/IB2005/000699

Fecha Marzo 10, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092887

Fecha Octubre 6, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, 231/40, 211/58, 217/06; C07C
237/20; A61K 31/165, 31/4245, 31/415, 31/4402, A61P 11/00.

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

EP

US

GB

US

(32) Fecha

Marzo 23, 2004

Julio 27, 2004

Septiembre 21, 2004

Noviembre 5, 2004

(31) Número de Solicitud

04290769.1

60/591.789

0420867.4

60/625.505

9

Comprobante de pago No. 06-70.986

Fecha Septiembre 14, 2006

10

ANEXOS☒

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

☐

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

☒Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**☒

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

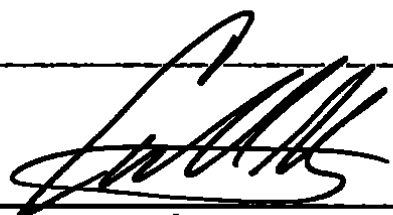
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000699

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

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

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

4 ✓

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-084724-00000-0000
Feb: 2006-09-20 17:15:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tib. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONAL/II
Act 411 PRESENTACION Folios: 420

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 70,986
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202044	14/09/2006	3,406,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOL CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

CERTIFICADO

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. Marlén Neira C


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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 636-6200
FAX +57-1 636-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

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

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

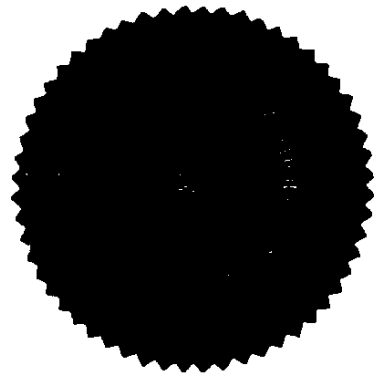
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

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,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

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):

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.

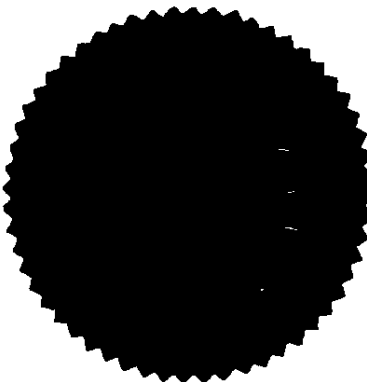
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBEACALL 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/Londres
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. Bowden**



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bowden', written over a horizontal line.

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.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED** sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS 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
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – Alan Daniel BROWN

(Fdo). Mark Edward BUNNAGE
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – Mark Edward BUNNAGE

(Fdo). Paul Alan GLOSSOP
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – Paul Alan GLOSSOP

(Fdo). Kim JAMES
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – Kim JAMES

(Fdo). Charlotte Alice Louise LANE
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – Charlotte Alice Louise LANE

(Fdo). Russell Andrew LEWTHWAITE
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – Russell Andrew LEWTHWAITE

(Fdo). David Anthony PRICE
Sándwich Kend, England 3-abril-2005 – David Anthony PRICE

**Presentado ante mí por la Oficina de Servicios Consulares en 31 Amersham Hill
Drive, High Wycombe Buckinghamshire, el 26 de julio de 2006.**

(Fdo) Stephen Finn

Notario Público

10

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Este es documento público

2. Ha sido firmado por Stephen David Finn

3. Actuando en calidad de Notario Público

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

Certificado

5. En Londres

6. El 28 de julio de 2006

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

8. Número H093927

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la

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

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 **COMPOUNDS 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, 4/ 3 /2005 - Alan Daniel BROWN

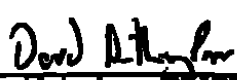

Sandwich, Kent, England, 4/ 3 /2005 - Mark Edward BUNNAGE


Sandwich, Kent, England, 4/ 3 /2005 - Paul Alan GLOSSOP


Sandwich, Kent, England, 4/ 3 /2005 - Kim JAMES


Sandwich, Kent, England, 4/ 3 /2005 - Charlotte Alice Louise LANE


Sandwich, Kent, England, 4/ 3 /2005 - Russell Andrew LEWTHWAITE


Sandwich, Kent, England, 4/ 3 /2005 - David Anthony PRICE

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 26th day of July 2006


Stephen Finn
Notary Public

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 **Stephen David Flan**
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 **28 July 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

H093927

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **K. Khan**



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.

13
X1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS 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). DAVID J. WOOD

Sándwich Kent, England, 3 de agosto de 2005 – DAVID J. WOOD, MAYOR DIRECTOR
DEL DEPARTAMENTO FARMA EUROPEO DE PATENTES

Presentado ante mí por la Oficina de Servicios Consulares en 31 Amersham Hill
Drive, High Wycombe Buckinghamshire, el 26 de julio de 2006.

(Fdo) Stephen Finn

Notario Público

14
15

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 **Stephen David Finn**

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

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

Certificado

5. En Londres

6. El 28 de julio de 2006

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

8. Número **H093926**

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la

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

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

COMPOUNDS 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, 8 / 03 / 2005 - DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 26th day of July 2006

Stephen Finn
Notary Public

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 Stephen David Fion
 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 28 July 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 **H093926**

9. Stamp:
 timbre:
10. Signature: K. Khan




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

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092887 A1

(51) International Patent Classification: C07D 413/04,
231A0, 211/58, 217/06, C17C 237/20, A61K 31/165,
31A245, 31A15, 31A4402, A61P 11/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000699

(22) International Filing Date: 10 March 2005 (10.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04290769.1 23 March 2004 (23.03.2004) BP
04591789 27 July 2004 (27.07.2004) US
04308674 21 September 2004 (21.09.2004) GB
604625,905 5 November 2004 (05.11.2004) 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

(73) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Alan,
David (GB/GB); Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
HUNNAGE, 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). LANK, Charlotte,

Alice, Louise (GB/GB); Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB). LEWTHWATTE, Russell, Andrew (GB/GB);
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICK, David,
Anthony (GB/GB); Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. 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): AR, 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, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HK, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KZ, KP, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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.

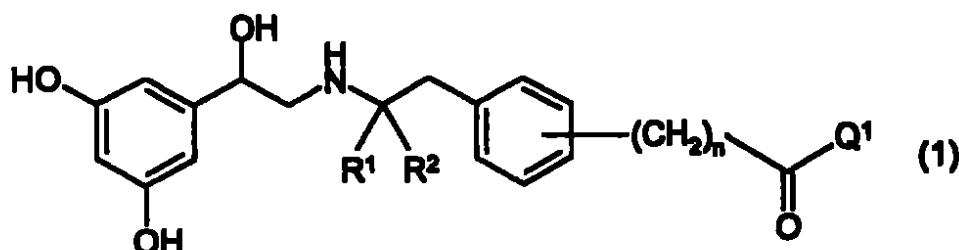
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI,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

Published:

— with international search report

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

(54) TITLE: COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF DISEASES

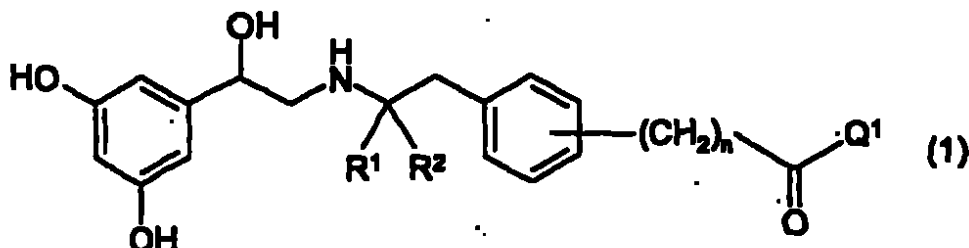


(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (1) and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the use of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and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

13

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF DISEASES

This invention relates to $\beta 2$ agonists of general formula:



In which R^1 , R^2 , n and Q^1 have the meanings indicated below, and to processes
5 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-
10 types: $\beta 1$, $\beta 2$ and $\beta 3$. These receptors exhibit differential expression patterns in tissues of various systems and organs of mammals. $\beta 2$ adrenergic ($\beta 2$) receptors are mainly expressed in smooth muscle cells (e.g. vascular, bronchial, uterine or intestinal smooth muscles), whereas $\beta 3$ adrenergic receptors are mainly expressed in fat tissues (therefore $\beta 3$ agonists could
15 potentially be useful in the treatment of obesity and diabetes) and $\beta 1$ adrenergic receptors are mainly expressed in cardiac tissues (therefore $\beta 1$ agonists are mainly used as cardiac stimulants).

The pathophysiology and treatments of airway diseases have been extensively reviewed in the literature (for reference see Barnes, P.J. Chest,
20 1997, 111:2, pp 17S-26S and Bryan, S.A. et al, Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp25-42) and therefore only a brief summary will be included here to provide some background information.

Glucocorticosteroids, anti-leukotrienes, theophylline, cromones, anti-cholinergics and $\beta 2$ agonists constitute drug classes that are currently used to

19

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 β_2 agonists. Short acting, rapid onset β_2 agonists are used for "rescue" bronchodilation, whereas, long-acting forms provide sustained relief and are used as maintenance therapy.

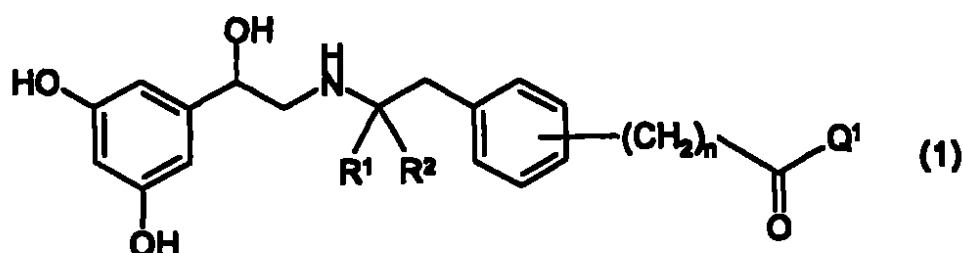
Bronchodilation is mediated via agonism of the β_2 adrenoceptor expressed on airway smooth muscle cells, which results in relaxation and hence bronchodilation. Thus, as functional antagonists, β_2 agonists can prevent and reverse the effects of all bronchoconstrictor substances, including leukotriene D₄ (LTD₄), acetylcholine, bradykinin, prostaglandins, histamine and endothelins. Because β_2 receptors are so widely distributed in the airway, β_2 agonists may also affect other types of cells that play a role in asthma. For example, it has been reported that β_2 agonists may stabilize mast cells. The inhibition of the release of bronchoconstrictor substances may be how β_2 agonists block the bronchoconstriction induced by allergens, exercise and cold air. Furthermore, β_2 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 β_2 adrenoceptors are also expressed in other organs and tissues and thus β_2 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 β_2 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 β_2 adrenoreceptors expressed outside the airways (muscle tremor, tachycardia, palpitations, restlessness). Therefore there is a need for improved agents in this class.

Accordingly, there is still a need for novel β_2 agonists that would have an appropriate pharmacological profile, for example in terms of potency, selectivity, pharmacokinetics or duration of action. In this context, the present invention relates to novel β_2 agonists.

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

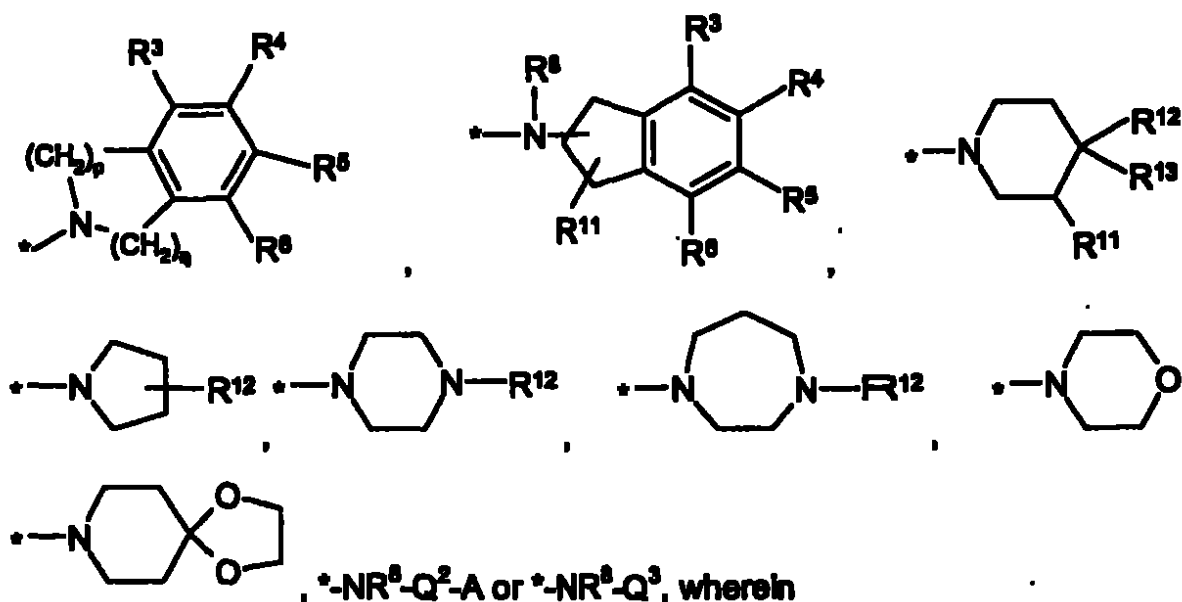


wherein the $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ group is in the meta or para position,

- R¹ and R² are independently selected from H and C₁-C₄ alkyl,

- n is 0, 1 or 2 and

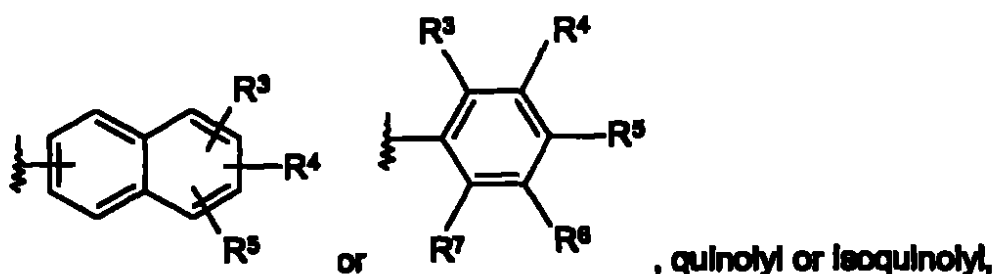
10 - Q^1 is a group selected from,



15

- p is 1 or 2 and q is 1 or 2,
- Q² is a single bond or a C₁-C₄ alkylene optionally substituted with OH,
- R⁸ is H or C₁-C₄ alkyl and,
- Q³ is C₁-C₆ alkyl optionally substituted with NR⁹R¹⁰, OR⁹ or phenoxy,
- A is selected from:

- 5
- C₃-C₁₀ cycloalkyl, said cycloalkyl being optionally bridged by one or more, preferably 1, 2, 3 or 4, carbon atoms, and being optionally substituted with one hydroxy group,
 - a 5 to 6 membered heterocyclic group, optionally aromatic, containing one or two heteroatoms selected from O, N or S, optionally substituted by one or two substituents selected from C₁-C₄ alkyl, benzyl and cyclopropylmethyl or
 - a group



- 10 - R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from H, C₁-C₄ alkyl, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, halo, CN, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ and phenyl optionally substituted with OH,
- R⁹ and R¹⁰ are the same or different and are selected from H or C₁-C₄ alkyl,
- R¹¹ is selected from H or OH, and,
- 15 - R¹² and R¹³ are the same or different and are selected from H, C₁-C₄ alkyl optionally substituted with OR⁹, OR⁹, C(=O)NH₂, C(=O)CH₃, N(CH₃)C(=O)CH₃, C(=O)OR⁹, phenyl optionally substituted with halogen, pyridyl optionally substituted with CN, oxadiazolyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, and,
- * represents the attachment point to the carbonyl group;
- 20 or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

25 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), C₁-C₄ alkyl and C₁-C₄ alkylene denote a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

P2
22

C₁-C₆ alkyl denotes a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in O-(C₁-C₄)alkyl radicals, S-(C₁-C₄)alkyl radicals etc... . Examples of suitable (C₁-C₄)alkyl radicals are methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl.... Examples of suitable O-(C₁-C₄)alkyl radicals are methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, *iso*-propyloxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy....

The C₃-C₁₀ cycloalkyl wherein 2 carbon atoms or more are optionally bridged by one or more carbon atoms include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, - bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane. Preferred cycloalkyl groups are cyclohexyl and adamantyl.

Non limitative examples of "5 to 6 membered heterocyclic group, optionally aromatic, containing one or two heteroatoms selected from O, N or S" are morpholiny, pyrrolidiny, piperidy, piperaziny, pyrazoly, thienyl, furanyl, imidazoly, isothiazoly, thiazoly, isoxazoly, oxazoly, pyridyl and pyrimidyl.

Preferably, said heterocyclic group contains one nitrogen, two nitrogens or one nitrogen and one oxygen atom.

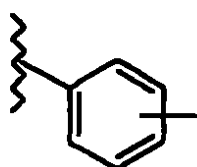
Preferred aromatic 5 to 6 membered heterocyclic groups are pyrazoly and pyridyl.

Preferred non aromatic 5 to 6 membered heterocyclic groups are morpholiny, pyrrolidiny, piperidy and piperaziny.

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

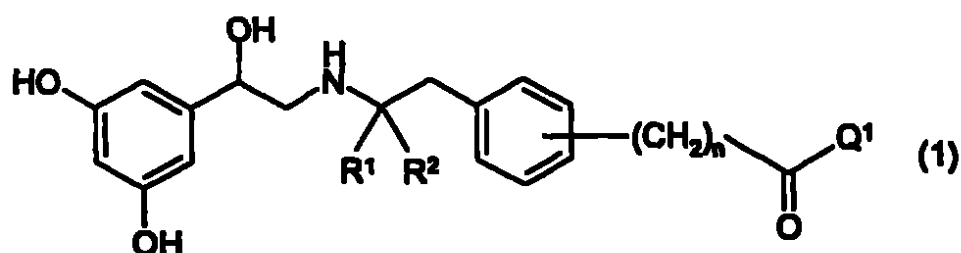
In the following, the free bond on the phenyl group such as in the structure below,

23/05



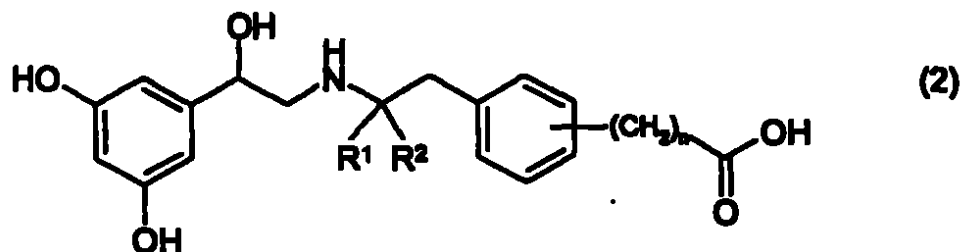
means that the phenyl can be substituted in the meta or para position.

The compounds of the formula (1)



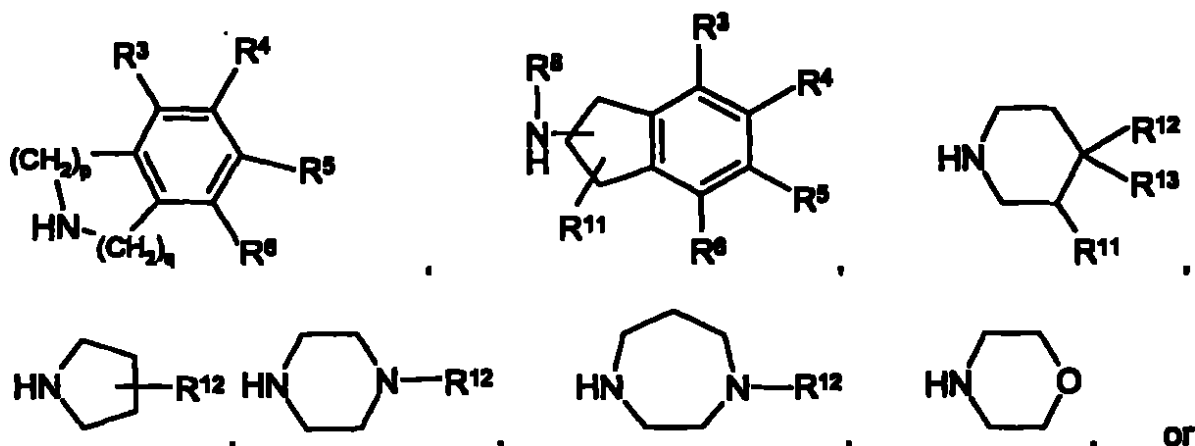
- 5 can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , A and n are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

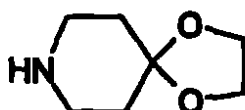
The amide derivatives of the formula (1) may be prepared by coupling an acid of formula (2):



10

with an amine of formula NHR^8-Q^2-A , NHR^8-Q^3

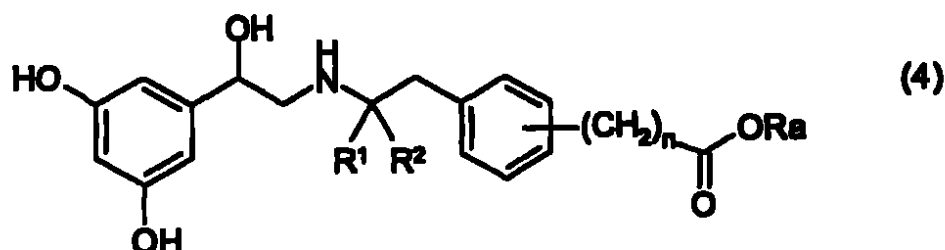


The coupling is generally carried out in an excess of said amine as an acid receptor, with a conventional coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide), optionally in the presence of a catalyst (e.g. 1-hydroxybenzotriazole hydrate 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, *N,N*-dimethylacetamide, or ethyl acetate, and at temperature comprised between 10°C and 40°C (room temperature) for a period of 1-24 hours.

Said amines (are 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.

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

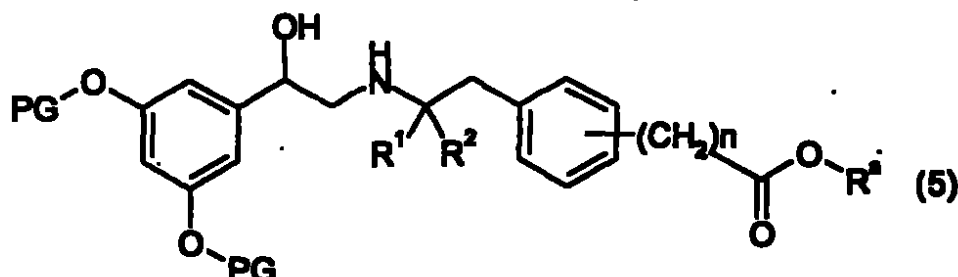


wherein *Ra* is a suitable acid protecting group, preferably a (C₁-C₄)alkyl group, which includes, but is not limited to, methyl and ethyl, according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an acid from an ester, without modifying the rest of the molecule. For example, the ester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

23/25

at a temperature comprised between 20°C and 100°C, for a period of 1 to 40 hours.

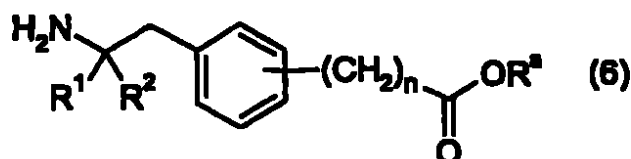
The ester of formula (4) may be prepared by removal of the phenolic protecting group of the compound of formula (5), where PG is defined as a suitable phenol protecting group, typically an alkyl or alkoxy ether (eg. methyl, benzyl, methoxymethyl) and is preferably benzyl:



Reagents suitable to achieve this deprotection are described in the text book T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. In a typical procedure, when PG represents benzyl, this may be achieved by hydrogenation using a suitable catalyst (eg. palladium hydroxide or palladium on charcoal) in a suitable solvent such as ethanol or methanol under an atmosphere of hydrogen, optionally at elevated pressure (eg 60 psi) and at a temperature between room temperature and 60°C for 8-24 hours.

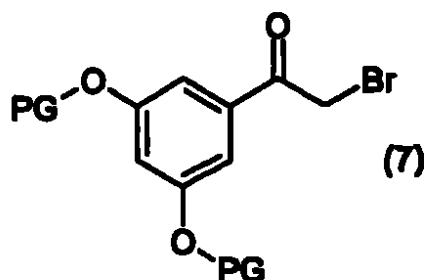
Alternatively transfer hydrogenation can be used with a suitable catalyst (eg palladium hydroxide) and ammonium formate as a hydrogen source in a suitable solvent such as ethanol and at a temperature between room temperature and 60°C.

The ester of formula (5) may be prepared by reaction of an amine of formula (6):



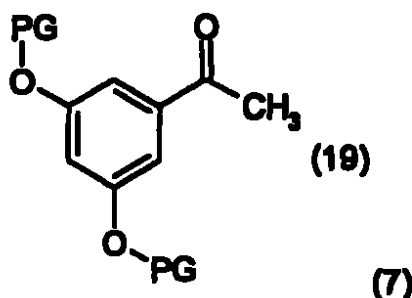
A
20

wherein R_a and n are as previously defined, with a bromide of formula (7) :



In a typical procedure, the amine of formula (6) is reacted with a bromide of formula (7) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethylsulfoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, THF), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate) at a temperature comprised between 60°C and 120°C, for 12 to 120 hours. The resulting intermediate amino ketone can then be reduced using a suitable reducing agent such as sodium borohydride or diisobutyl aluminium hydride.

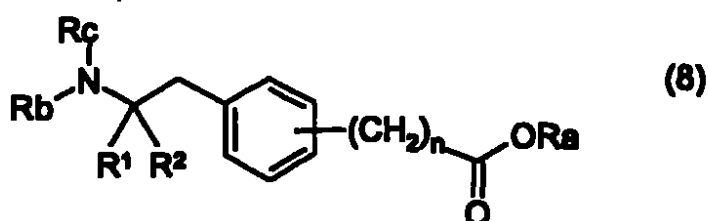
The bromide of formula (7) may be prepared from the ketone of formula (19):



by bromination with a suitable bromine source. In a typical procedure the ketone is treated with a brominating agent (e.g. Et_4NBr_3) in a suitable solvent such as THF and methanol at room temperature for about 24 hours.

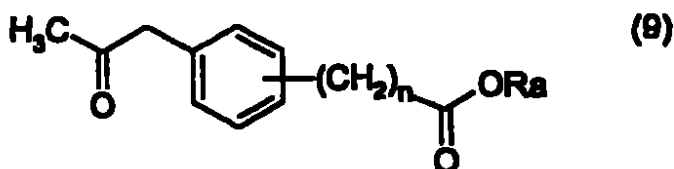
The ketone of formula (19) is commercially available.

The amine of formula (6), 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) :



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):



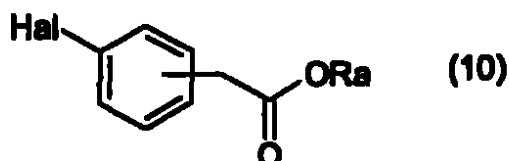
wherein Ra, Rb, Rc and n are as previously defined.

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 NaCNBH₃ 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,

29/20

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):

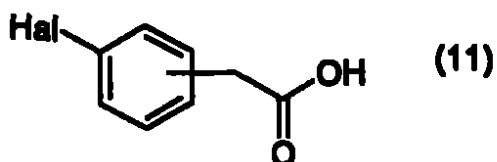


5

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 isopropenyl 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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) in a non-polar solvent (e.g. toluene, benzene, hexane). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 80°C and 110°C for 6 to 16 hours.

The aryl halide of formula (10) may be obtained by esterification of the corresponding acid of formula (11):



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

20

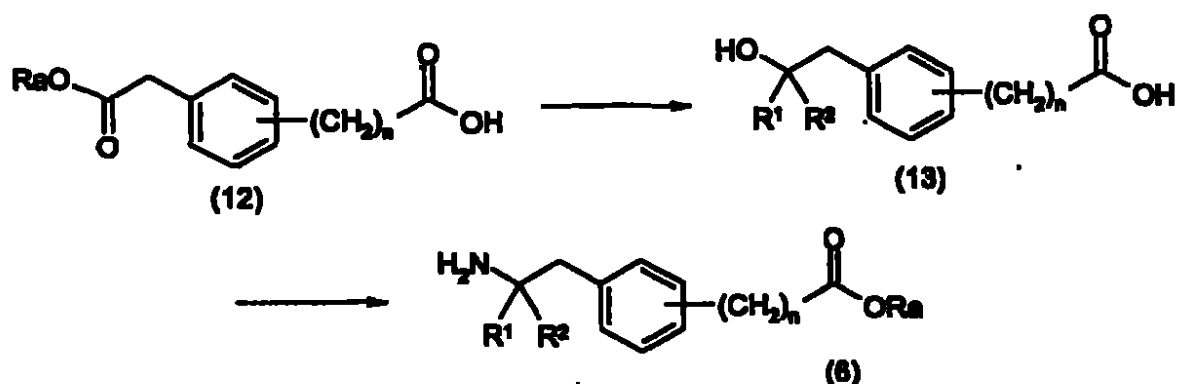
29

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 (6), where R¹ and R² are both C₁-C₄ alkyl, may be prepared according to the following scheme:

Scheme 1



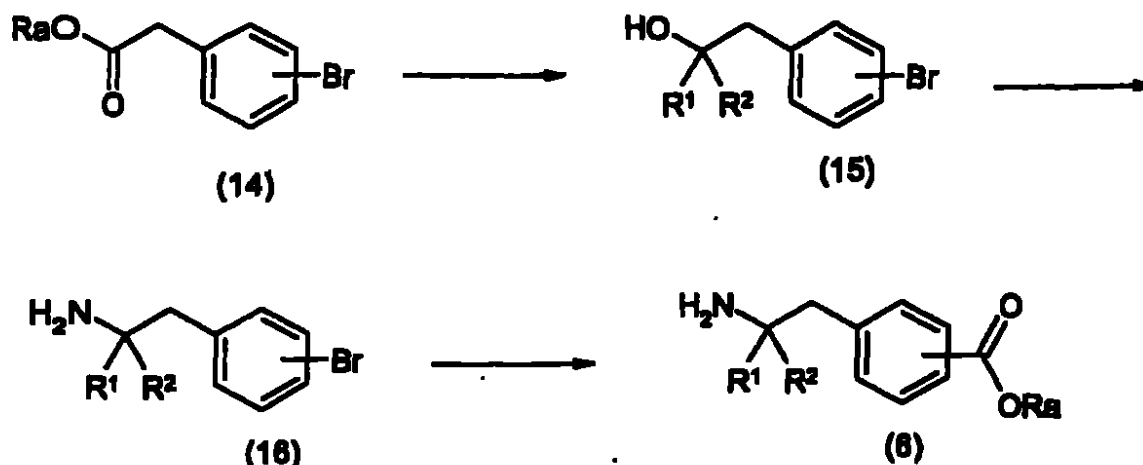
wherein R¹, R² and Ra are as previously defined.

In a typical procedure, the ester of formula (12) is reacted with an "activated" alkyl (organometallic alkyl such as R²MgBr, R²MgCl or R²Li) 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 amino acid is then esterified using the method described herein to give the amine of formula (6).

Alternatively, the amine of formula (6), where R¹ and R² both C₁-C₄ alkyl and n=0, may be prepared according to the following scheme:

Scheme 2



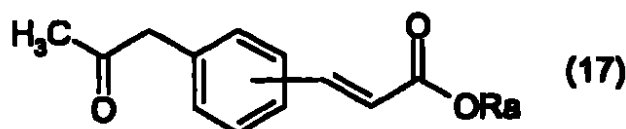
wherein R^1 , R^2 and Ra are as previously defined.

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 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 to give the bromo amine (16).

The resulting bromo amine (16) is treated with a suitable palladium catalyst (e.g. $[1,1'\text{-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)}$) 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 (6).

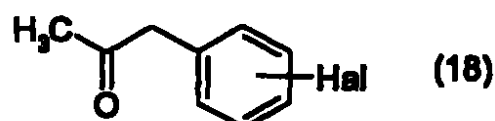
The ketone of formula (9) where $n=2$ may be prepared by reduction of an alkene of formula (17):



20
31

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
5 room temperature and 60°C for 8-24 hours.

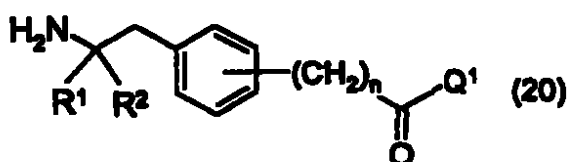
The alkene of formula (17) may be prepared by a palladium mediated coupling of an activated olefin with an aryl halide of formula (18):



In a typical procedure, the aryl halide (18) is coupled with a vinyl ester
10 (e.g. methyl acrylate) in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) of formula Pd(PPh₃)₄, palladium acetate/tri-*ortho*-tolylphosphine of formula Pd(OAc)₂/P(*o*-tol)₃ or (diphenylphosphino)ferrocenyl palladium chloride of formula dppfPdCl₂) in a suitable solvent (e.g. acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide, toluene), optionally
15 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.

Alternatively a compound of formula (1) may be prepared by reaction of a bromide of formula (7) and an amine of formula (20):

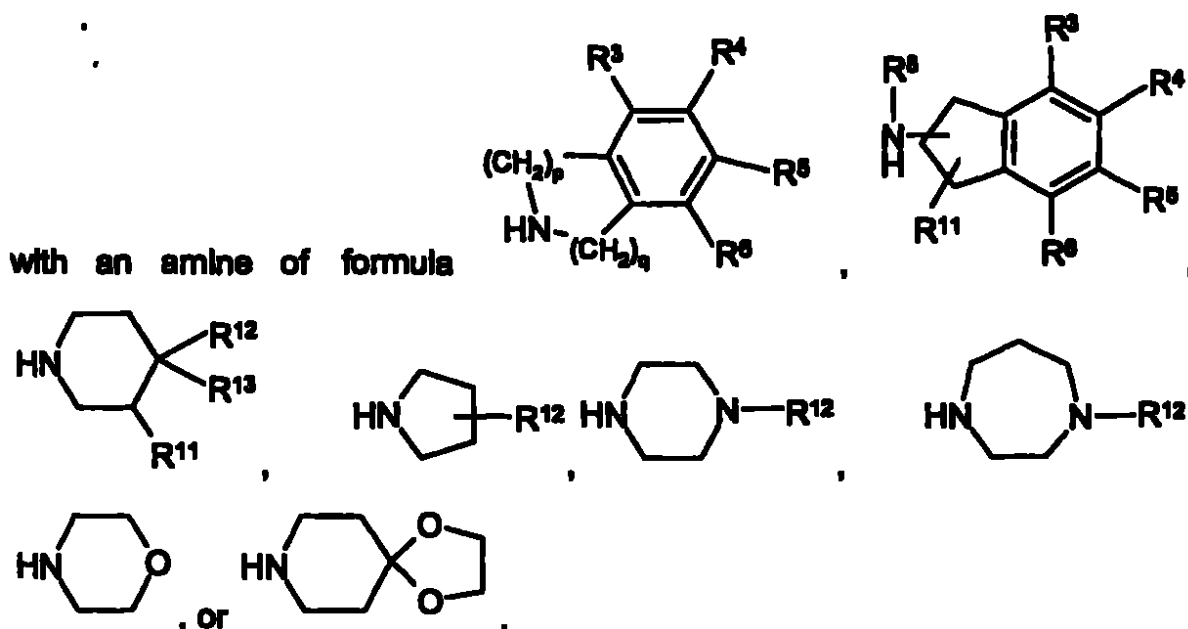
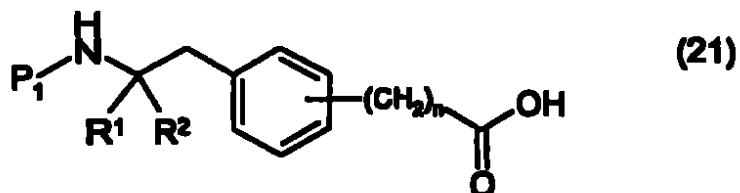


20

where R¹, R², Q¹ and n are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

20
32
37

- In a typical procedure, the amine of formula (20) is reacted with a bromide of formula (7) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethylsulfoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate) at a temperature comprised between 60°C and 120°C, for 12 to 48 hours. The resulting intermediate amino ketone can then be reduced using a suitable reducing agent such as sodium borohydride or diisobutyl aluminium hydride.
- The amide of formula (20) may be prepared by coupling an acid of formula (21)
- 10 incorporating a suitable amine protecting group P1:



- 15 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.
- 20 *N*-methylmorpholine, triethylamine or diisopropylethylamine). The reaction may

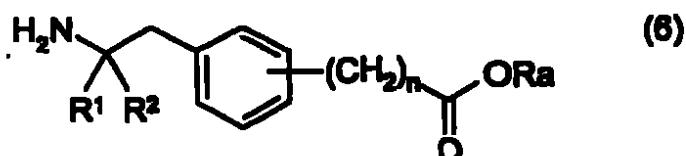
95
33

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.

- 5 Said amine 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.

The acid of formula (21) may be prepared from the corresponding ester
10 of formula (6).

The acid of formula (21), where R¹ and R² are both C₁-C₄ alkyl, may be prepared from the ester (6) incorporating a suitable amine protecting group P1 either before or after the acid formation:

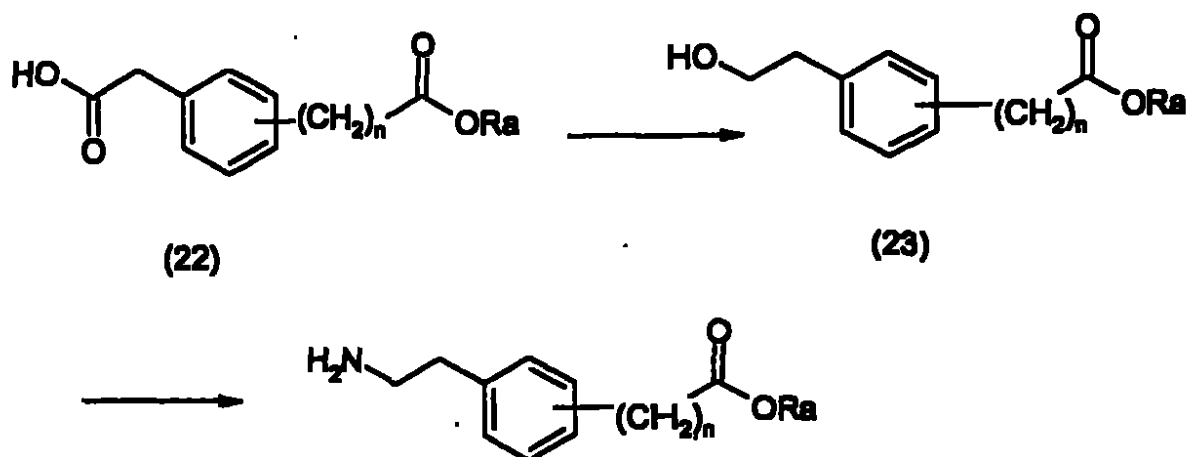


- 15 wherein Ra is a suitable acid protecting group, preferably a (C₁-C₄)alkyl group, which includes, but is not limited to, methyl and ethyl, according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an acid from an ester, without modifying the rest of the molecule. For example, the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

- The amine of formula (6), where R¹ and R² are both H, may be prepared
25 according to the following scheme:

Scheme 3

34



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

In a typical procedure, the acid of formula (22) is preferentially reduced to the corresponding alcohol (23) 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.

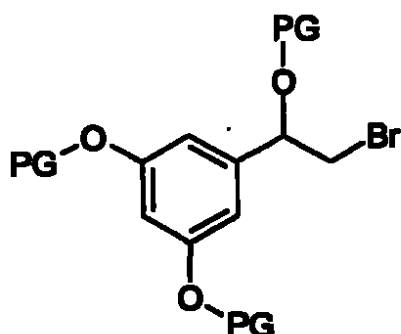
Said primary alcohol of formula (23) is then converted into a leaving group such as mesylate, tosylate, bromide or iodide and displaced with appropriate amine nucleophile. The preferred nucleophile is azide ion which can then be reduced to the primary amine via hydrogenation or triphenylphosphine. Alternative nucleophiles could include ammonia or alkylamines such as benzylamine or allylamine and subsequent cleavage of the alkyl group to furnish the amine.

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

22
35

Publication, 1981) or by P. J. Kodenski (*Protecting groups*, Georg Thiem Verlag, 1994), can be used.

For example, in the above processes, the bromine of formula (7) may be replaced by a protected bromine of formula

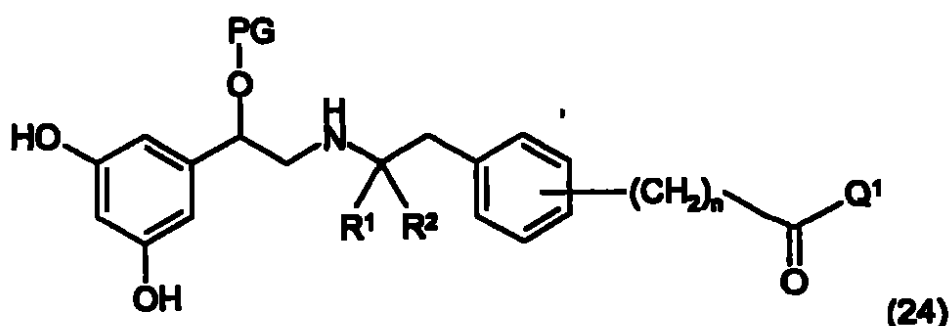


5

The bromide may be prepared in a racemic fashion using a reducing agent such as sodium borohydride in a suitable solvent such as ethanol. Alternatively the alcohol may be prepared as either the (R) or (S) enantiomer according to methods well described in the literature (Tetrahedron Letters 1994, 35(50), 9375).

10

The compound of formula (I) would then be obtained by deprotection of a compound of formula



(24)

wherein PG represents a suitable alcohol protecting group, typically a silyl group such as TBDMS or TMS, and preferably TBDMS.

15

The deprotection may be carried out according to the methods described in standard text-books such as "Protective Groups In Organic Synthesis" by T.W.Greene, A.Wiley-Interscience Publication, 1981. In a typical procedure, where PG represents TBDMS, compound of formula (24) is treated with 10-18

36

eq ammonium fluoride in aqueous methanol, at about 45°C for between 18 and 42 hours. An alternative agent for deprotection would be one equivalent of triethylamine trihydrofluoride in tetrahydrofuran or suitable solvent at room temperature for 12 hours.

- 5 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
10 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.

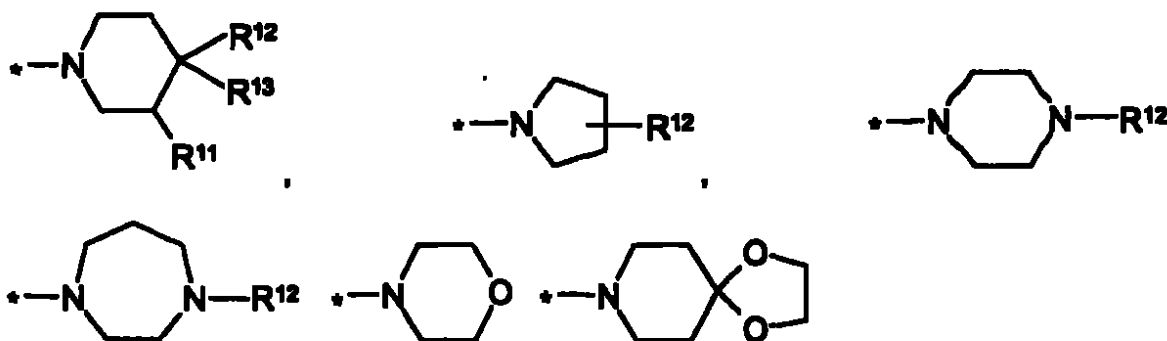
In a preferred embodiment of the invention, Q^2 is a single bond.

- 15 In a preferred embodiment of the invention, A is selected from morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl or pyrazolyl, optionally substituted by a methyl group.

In a preferred embodiment of the invention, A is selected from pyrazolyl optionally substituted by one or two C_1 - C_4 alkyl group.

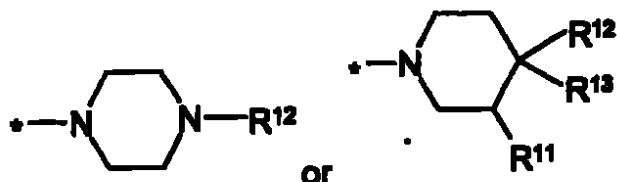
- 20 In a preferred embodiment of the invention, Q^1 is $^*-NR^8-Q^3$.

In a preferred embodiment of the invention, Q^1 is a group selected from,



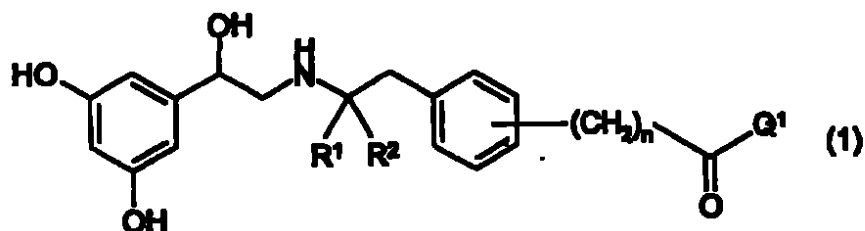
37 28

In a preferred embodiment, Q^1 is a group



wherein R^{11} and R^{13} are H and R^{12} is pyridyl or oxadiazolyl optionally substituted with a C_1 - C_4 alkyl.

5 The following group of compounds of formula (1) is more preferred:

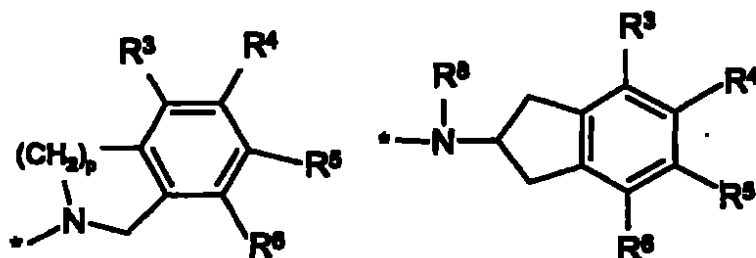


wherein the $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ group is in the meta or para position,

- R^1 and R^2 are independently selected from H and C_1 - C_4 alkyl,

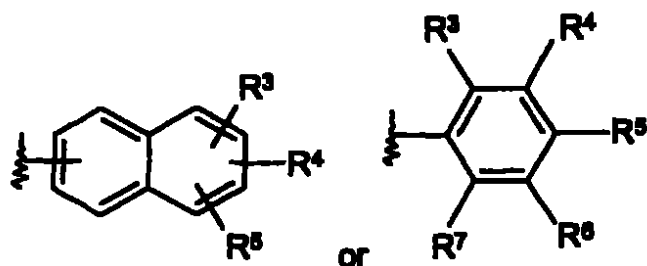
- n is 0, 1 or 2 and

10 - Q^1 is a group selected from,



and a group $^*NR^6-Q^2-A$, wherein p is 1 or 2, Q^2 is a C_1 - C_4 alkylene, R^6 is H or C_1 - C_4 alkyl and A is pyridyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, said cycloalkyl being optionally bridged by 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, preferably 1 or 2 carbon atoms,

15 tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl or a group



30 36

- 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 , SOR^9 , SO_2R^9 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $COOR^9$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with OH;

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

5 and,

- * represents the attachment point to the carbonyl group;

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

10 The compounds of formula (1) containing the following substituents are preferred:

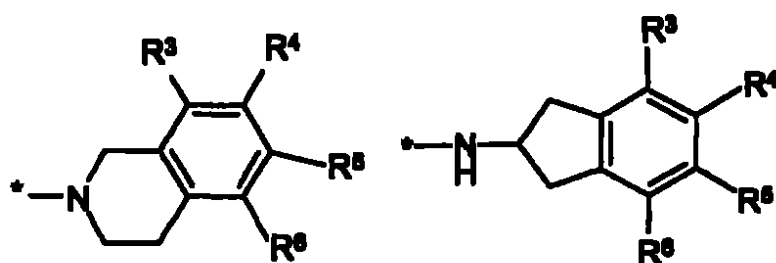
Preferably Q^1 is a group $*-NH-Q^2-A$, wherein A is cyclopropyl, cyclohexyl, cycloheptyl or adamantyl.

More preferably Q^1 is a group $*-NH-Q^2-A$, wherein A is cyclohexyl or adamantyl.

Preferably, A is naphthyl optionally substituted with OR^9 .

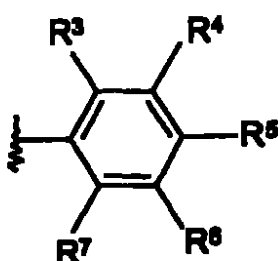
15 Preferably R^8 is H or CH_3 . More preferably, R^8 is H

Preferably, Q^1 is



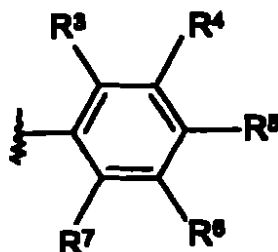
wherein R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are H.

Preferably, Q^1 is a group $*-NH-Q^2-A$, wherein A is a group

27
39

- wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from H, C₁-C₄ alkyl, OR⁹, SR⁹, halo, CN, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ and phenyl optionally substituted with OH,
 5 provided at least 2 of R³ to R⁷ are equal to H;
 wherein R⁹ and R¹⁰ are the same or different and are selected from H or C₁-C₄ alkyl.

More preferably, Q¹ is a group *-NH-Q²-A, wherein A is a group



- 10 wherein R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from H, CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, SCH₃, halo, CF₃, provided at least 2 of R³ to R⁷ are equal to H.

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

- 15 Q² is -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)- or (CH(CH₃)₂)-, preferably -CH₂-.

R¹ is H or C₁-C₄ alkyl and R² is C₁-C₄ alkyl. More preferably, R¹ is H or CH₃ and R² is CH₃.

n is 1.

- 20 R¹ is H and R² is CH₃ and n is 1.

30 40

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

The following compounds, which can be prepared according to the processes disclosed herein, are preferred:

- 5 *N*-benzyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
N-cyclopropyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]acetamide;
10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-morpholin-4-ylpropyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide;
15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-isopropylacetamide;
N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]acetamide;
N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-pentylacetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)acetamide;
30 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;

9
41

N-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(4-methoxybenzyl)acetamide;

5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-propylacetamide;

10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-methoxypropyl)acetamide;

N-cyclobutyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[(1*R*)-1-(1-naphthyl)ethyl]acetamide;

15 *N*-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]acetamide

20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(4-fluorobenzyl)acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(4-phenylbutyl)acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-methoxybenzyl)acetamide;

25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-ethoxypropyl)acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3,4,5-trimethoxybenzyl)acetamide;

30 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;

- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3,5-dimethoxybenzyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-phenoxyethyl)acetamide;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl]acetamide;
- 10 N-[(1R)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)propyl]acetamide;
- 15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl]acetamide;
N-[(1S)-2-cyclohexyl-1-(hydroxymethyl)ethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]acetamide;
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-propoxyethyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)acetamide;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-propoxypropyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
- 30 1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetyl]piperidine-4-carboxamide;

43

5-[2-[(2-{3-[2-(4-acetypiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

5-[2-[(2-{3-[2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

5 *N*-benzyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methylacetamide;

5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-[2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)benzene-1,3-diol;

10 5-(2-[[2-(3-[2-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

5-[2-[(1,1-dimethyl-2-{3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methyl-*N*-(2-phenylethyl)acetamide;

15 5-[2-[(1,1-dimethyl-2-{3-[2-oxo-2-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl]phenyl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-methylacetamide;

20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-propylacetamide;

N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methylacetamide;

5-[2-[(1,1-dimethyl-2-{3-[2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

25 5-[2-[(1,1-dimethyl-2-{3-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)phenyl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methyl-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]acetamide;

30 5-[2-[(1,1-dimethyl-2-{3-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)phenyl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;

5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-[2-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)benzene-1,3-diol;

24

- 5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-{2-[(3*R*)-3-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)benzene-1,3-diol;
- 5-(2-[(2-{3-[2-(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1-hydroxyethyl)benzene-1,3-diol;
- 5 5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)benzene-1,3-diol;
- N*-(1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetyl]pyrrolidin-3-yl)-*N*-methylacetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-propylacetamide;
- 10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]acetamide;
- 15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]acetamide;
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N,N*-diethylacetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-1*H*-pyrazol-5-ylacetamide;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)acetamide;
- N*-(cyclohexylmethyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetamide;
- ethyl 4-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetyl]piperazine-1-carboxylate;
- 30 *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetamide;



- 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(6-methylpyridin-2-yl)acetamide;
 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-methylpyridin-2-yl)acetamide;
 5 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-isoquinolin-1-ylacetamide;
 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)acetamide;
 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-methoxybenzyl)acetamide;
 10 N-[(1S)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]-2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
 15 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-fluorobenzyl)acetamide;
 1-([3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]acetyl)-L-prolinamide;
 20 5-{2-[(2-{3-[2-(5-amino-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
 2-[3-(2-([2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-1-phenylethyl]acetamide;
 25 5-{2-[(2-{3-[2-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
 N-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
 N-Adamantan-1-yl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
 30 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide;

46

- N-[2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 5 N-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(4-methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
N-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 10 N-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
N-(4-Chloro-benzyl)-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
- 15 N-Adamantan-1-yl-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
N-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
N-(4-Trifluoromethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-pyridin-2-ylmethyl-acetamide;
N-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 25 N-(Benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
N-Cyclohexylmethyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
1-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-ethanone;
- 30 N-Benzyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-methyl-acetamide;

47

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-hydroxy-benzyl)-acetamide;

N-(4-Cyano-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

5 N-(2,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

N-(Benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

10 N-(2-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

N-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamide;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-chlorophenethyl)-acetamide;

20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-phenylphenethyl)-acetamide;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)-acetamide;

N-Cycloheptyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;

25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamide;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide;

30 N-(2,6-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-Indan-2-yl-acetamide;

40

- N-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(4-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 5 N-(2,5-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3,5-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(2,6-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 10 N-Biphenyl-2-ylmethyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(2-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 15 N-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3-Trifluoromethylbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3,4-Difluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 20 N-(2-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 25 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-
- 30 indan-1-yl-acetamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide;

49

- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamide;
- 5 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-chlorobenzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-10 fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide;
- 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzamide;
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamide;
- 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-20 ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-phenethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 25 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-(2-naphthalen-1-yl-ethyl)-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2,4,5-30 trimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;

3/50

- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-hydroxy-3-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 5 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-hydroxy-5-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methyl-benzyl)-acetamide;
- 10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-methyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide;
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamide
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2,3-dimethyl-benzyl)-acetamide;
- 20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-chloro-6-methyl-benzyl)-acetamide;
- 25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-chloro-4-methyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-[2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-ethyl]-acetamide;
- N-(2-Chlorobenzyl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propionamide;
- 30 N-(2,6-Dichlorobenzyl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propionamide;

X
5

- 1-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propan-1-one;
N-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
- 5 N-(4-Bromobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-N-(3,4-dimethylphenyl)acetamide;
2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-N-(2,3-
- 10 dimethylbenzyl)acetamide;
2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-N-(4-fluorobenzyl)acetamide;
2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-1-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethanone; and,
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-N-(2-phenylpropyl)acetamide.

According to one aspect of the present invention, the compounds of formula (1) wherein the $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ group is in the meta position are generally

20 preferred.

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

- 25 Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride,
- 30 hydrobromide/bromide, hydriodide/iodide, hydrogen phosphate, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate,

phosphate/hydrogen, phosphate/phosphate dihydrogen, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, D- and L-tartrate, 1-hydroxy-2-naphthoate tosylate and xinafoate salts.

- 5 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
- 10 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).

15

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
- 20 (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.
- 25

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.

30

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.

5 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
10 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 Haleblan (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (1) include references to
15 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,
20 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
25 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
30 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

43
54

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).
- 10 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 (C₁-C₈)alkyl;
- 15 (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 (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl; and
- (III) where the compound of formula (1) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ 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 (C₁-C₁₀)alkanoyl.
- 20
- 25 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).
- 30

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

- 5 (i) where the compound of formula (1) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) where the compound of formula (1) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) where the compound of formula (1) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ or $-\text{NHR}^2$);
- 10 (iv) where the compound of formula (1) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) where the compound of formula (1) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); and
- (vi) where the compound of formula (1) contains an amide group, a
15 carboxylic acid derivative thereof ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

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
20 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
25 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
30 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.

X
5
20

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

5

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).

10

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
15 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.

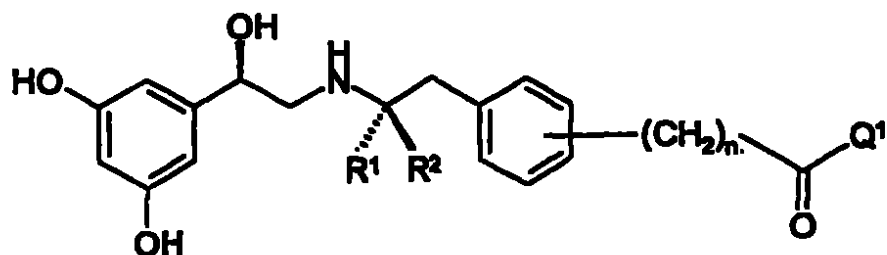
Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be
20 obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, 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
25 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).

30

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

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 C₁-C₄ alkyl, preferably methyl, and n and Q¹ are as defined above, is generally preferred:



- 5 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.
- 10 Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ²H and ³H, carbon, such as ¹¹C, ¹³C and ¹⁴C, chlorine, such as ³⁶Cl, fluorine, such as ¹⁸F, iodine, such as ¹²³I and ¹²⁵I, nitrogen, such as ¹³N and ¹⁵N, oxygen, such as ¹⁵O, ¹⁷O and ¹⁸O, phosphorus, such as ³²P, and sulphur, such as ³⁵S.
- 15 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. ³H, and carbon-14, i.e. ¹⁴C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation
- 20 and ready means of detection.

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

25 preferred in some circumstances.

45
50

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

- 5 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.

10

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.

- 15 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 β_2 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
- 20 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
- 25 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.

- 30 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

4/5/05

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 be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

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

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

60

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

5 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, 10 croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

15

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also 20 contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium 25 lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

30 Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25

45
61

weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (1), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (1) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up

62

to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (1) may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

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

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

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

X
3

and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

- 5 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.

10

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.

- 15 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.

- 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-
25 coated stents and poly(D-lactic-co-glycolic) acid (PLGA) 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
30 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,

2
64

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).

- 5 Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

- 10 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.

- 15 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.

- 25 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.

30

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

B
6

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.

- 5 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 Hecine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form
10 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
15 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 solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

20

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.

- 25 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.

- 30 In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with

9/6

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

10 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.

15 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.

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 cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by

20
25
30

iontophoresis.

1/2
6/7

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.

5 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.

10

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,
15 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.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds,
20 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.

25

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
30 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.

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 β 2 agonists known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

86a

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:

- 5 • 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,
- 10 • 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
15 substantially the same time to said patient,
- 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
20 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
25 components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient,

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

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 :

- 5 (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,
- 10 (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,
- 15 (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),
- 20 (k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
- (l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (n) Kinin-B₁ - and B₂-receptor antagonists,
- (o) Immunosuppressive agents,
- 25 (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (q) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (r) Elastase inhibitors,
- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
- (t) Inhibitors of urokinase,
- 30 (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
- (v) Modulators of the NF- κ B pathway, e.g. IKK inhibitors,

21

- (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,
(y) Antibiotics,
5 (z) HDAC inhibitors, and,
(aa) PI3 kinase inhibitors.

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

- H3 antagonists,
- 10 - Muscarinic M3 receptor antagonists,
- PDE4 inhibitors,
- glucocorticosteroids,
- Adenosine A2a receptor agonists,
- Modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase or syk
15 kinase, or,
- Leukotriene antagonists (LTARs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
are preferred.

According to the present invention, combination of the compounds of
20 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
25 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 $\beta 2$ receptor and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which the $\beta 2$ 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 $\beta 2$ 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 bronchiolitis,

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

5

- 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,

10

- 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,

15

- acute lung injury,

20

- 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

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 β_2 agonist activity. In particular, the present inventions concerns the use of the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms

74

or compositions thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of β 2-mediated diseases and/or conditions, in particular the diseases and/or conditions listed above.

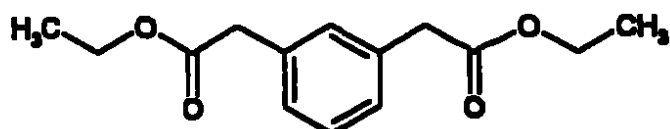
As a consequence, the present invention provides a particularly
5 interesting method to treat a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method for the treatment of
10 a β 2-mediated diseases and/or conditions in a mammal, including a human being, in particular the diseases and/or conditions listed above, comprising administering 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):

15

Preparation 1

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



2,2'-(1,3-Phenylene)diacetic acid (10.0g, 51mmol) was dissolved in ethanol
20 (100mL) and the solution treated dropwise with catalytic acetyl chloride (2.5mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 hours before being allowed to cool and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in ethyl acetate (100mL) and washed with sodium bicarbonate solution (3 x 50mL) and brine (3 x 50mL). The organic phase was dried over
25 magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with pentane to yield the title product, 11.8g.

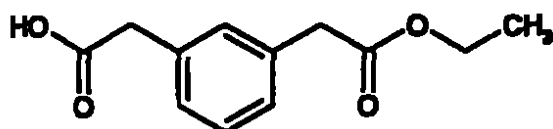
72
76

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.31 (6H, t), 3.65 (4H, s), 4.20 (4H, q), 7.24-7.36 (4H, m).

LRMS : m/z ES⁺ 251 [MH]⁺

5 Preparation 2

[3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)phenyl]acetic acid



A solution of the diester from preparation 1 (44.3g, 177mmol) and 2,2'-(1,3-phenylene)diacetic acid (59.2g, 308mmol) in ethanol (24mL) and dioxan
10 (290mL) was treated dropwise with 12M hydrochloric acid (4.9mL, 58.8mmol). The reaction mixture was stirred and heated under 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 under reduced pressure and the residue taken up in water
15 and neutralised with sodium bicarbonate. The mixture was diluted with ethyl acetate (200mL) and the organic layer was separated and washed with sodium bicarbonate solution (5x30mL) and brine (50mL). The combined aqueous extracts were acidified to pH 3 with 6M hydrochloric acid and extracted with ether (3 x 30mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate
20 and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with pentane giving the title compound as a colourless solid 10.8g.

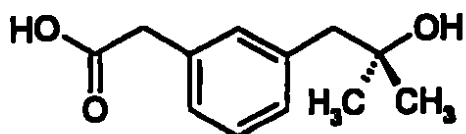
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.25 (3H, t), 3.60 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.15 (2H, q), 7.18-7.32 (4H, m)

LRMS : m/z ES⁺ 245 [MNa]⁺

25

Preparation 3

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



A solution of the acid of preparation 2 (6.85g, 32mmol) in diethyl-ether (100mL) was cooled to 0°C and treated with a 3M solution of methylmagnesium bromide in ether (23.5mL, 70.0mmol). The reaction mixture was allowed to warm gradually to room temperature. After 2 hours the reaction was quenched by

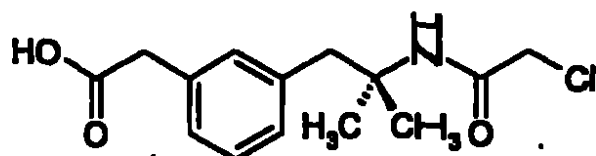
5 addition of saturated aqueous ammonium chloride solution (200mL). The organic phase was separated and washed with brine (100mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel eluting with pentane:dichloromethane (60:40 to 0:100) gave the title compound as a colourless oil, 6.23g.

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m).

LRMS: m/z ES⁺ 209 [MH]⁺

Preparation 4

15 {3-[2-(2-Chloro-acetylaminco)-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 sulfuric acid (33mL), and

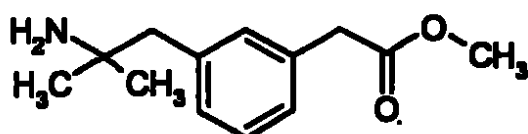
20 the reaction mixture allowed to warm gradually to room temperature. After 4 hours the reaction mixture was poured onto ice and basified with solid sodium carbonate. The solution was extracted with ethyl acetate (2x500mL) and the combined organic extracts dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to give the title product as a colourless solid, 19.0g.

25 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.36 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.62 (2H, s) 3.95 (2H, s), 6.19 (1H, br s), 7.06-7.31 (4H, m)

LRMS: m/z ES⁺ 282, 284 [M-H]⁺

Preparation 5

30 Methyl [3-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl]acetate



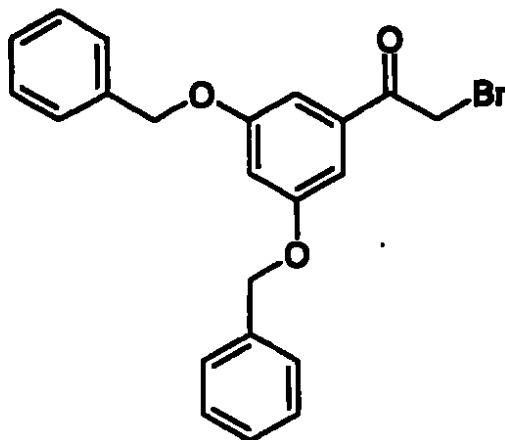
A solution of the amide from preparation 4 (5.1g, 18mmol), thiourea (1.6g, 21mmol) and acetic acid (18mL) in methanol (80mL) was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The reaction mixture was cooled and
 5 filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in methanol (150mL). The solution was saturated with hydrogen chloride gas and then heated to reflux for 16 hours. The solvent was reduced *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (200mL) and 5% aqueous sodium carbonate (200mL). The organic extract was washed with
 10 saturated sodium chloride (100mL), dried over sodium sulphate and reduced *in vacuo*. The residue was purified on strong cation exchange resin, eluting with methanol and then 2N ammonia in methanol to elute the product. The eluent was concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil, 2.68g.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.14 (6H, s), 2.68 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.08-7.16 (3H, m), 7.23-7.27 (1H, m).

LRMS : m/z ES⁺ 236 [MH]⁺

Preparation 8

1-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-bromoethanone



20

To a stirred solution of 1-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]ethanone (5g, 15.04mmol) in tetrahydrofuran (60mL) and methanol (35mL) was added tetrabutylammonium tribromide (7.25g, 15.04mmol) in tetrahydrofuran (20mL)

*
20

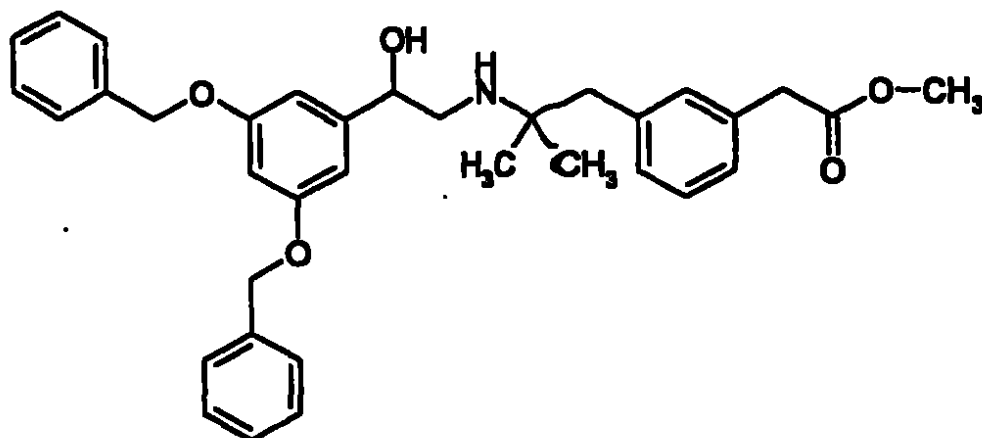
at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 hours and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (100mL) and washed with water (2 x 50mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the desired compound as a yellow oil in quantitative yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (2H, s), 5.05 (4H, s), 6.81 (1H, s), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.42 (10H, m).

LRMS: m/z APCI $^+$ 413 [MH^+].

10 Preparation 7

Methyl {3-[2-({2-[3,5-bis(benzyloxy)]phenyl}-2-hydroxyethyl)amino)-2-methylpropyl]phenyl}acetate



A stirred solution of the compound of preparation 6 (4.7g, 11.4mmol), the compound of preparation 5 (2.53g, 11.4mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (2mL, 11.4mmol) in tetrahydrofuran (140mL) were heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, sodium borohydride (647mg, 17.10mmol) was added and the mixture stirred for 5 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of methanol (5mL) and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residual orange oil was partitioned between dichloromethane (60mL) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (40mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 40mL). The organic extracts were combined and concentrated *in vacuo*. Purification by column

28
29

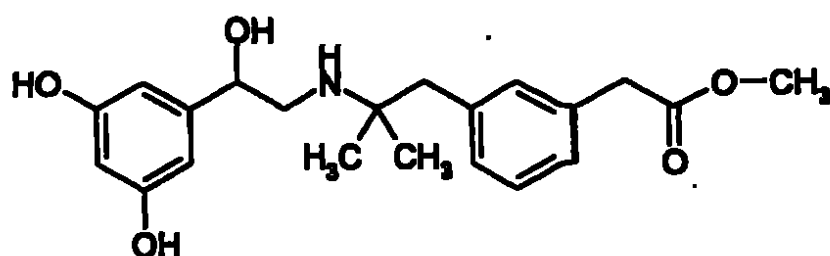
chromatography on silica gel using dichloromethane and then dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluent afforded the desired product, 4.50g (70%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (6H, d), 2.61 (4 H, m), 3.58 (2H, s), 3.62 (3H, s), 4.61-4.84 (1H, dd), 5.03 (4H, s), 6.54-6.55 (1H, t), 6.63-6.64 (2H, d), 7.00-7.01 (1H, d), 7.08-7.10 (2H, d), 7.16-7.20 (1H, t), 7.25-7.28 (2H, m), 7.31-7.34 (4H, t), 7.38-7.40 (4H, d).

LRMS: m/z APCI⁺ 554 [MH⁺].

10 Preparation 8

Methyl [3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetate



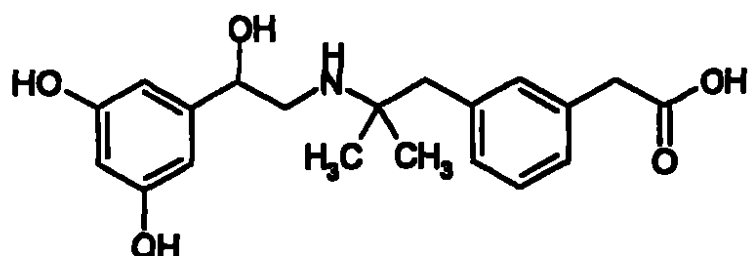
A mixture of the compound of preparation 7 (4.50g, 8.13mmol), ammonium formate (3.59 g, 113.86mmol) and palladium hydroxide on carbon (900mg) in ethanol (80mL) was heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Arbocel® and washed with methanol (3 x 20mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give an orange oil as the desired product, 2.64g (87%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.67-2.87 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.66 (3H, s), 4.58-4.59 (1H, q), 6.18-6.19 (1H, t), 6.34 (2H, d), 7.03-7.23 (4H, m).

LRMS: m/z APCI⁺ 374 [MH⁺].

25 Preparation 9

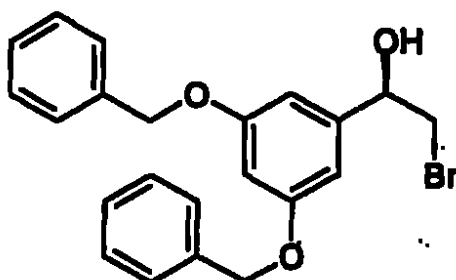
[3-(2-[[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetic acid



- 1M Lithium hydroxide solution (21.2 mL, 21.2 mmol) was added dropwise to a solution of the compound of preparation 8 (2.64g, 7.07mmol) in tetrahydrofuran (30mL) and the reaction mixture was stirred for 24 hours. A 1M solution of
- 5 hydrochloric acid (21.2mL, 21.2mmol) was added and the solvent removed *in vacuo*. The crude residue obtained was azeotroped with methanol, and the product used subsequently without further purification.
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (6H, s), 2.74-2.87 (4H, m), 3.39 (2H, s), 4.63-4.81 (1H, d), 6.14-6.15 (1H, t), 6.24-6.25 (2H, d), 6.96-7.22 (4H, m).
- 10 LRMS: m/z APCI $^+$ 357 [MH^+].

Preparation 10

1-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-bromo-ethanol



- 15 Trimethylboroxine (0.58mL, 4.20mmol) in toluene (15mL) was added to (R)-2-(diphenylhydroxymethylpyrrolidine) (1.48g, 5.80mmol) and the reaction stirred under nitrogen for 15 minutes. The solution was concentrated to a volume of 5mL by distillation at 1 atmosphere and further toluene (10mL) was added. The distillation/redilution cycle was performed 3 times to furnish an orange solution
- 20 (volume of toluene 10mL). This solution was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 6 (5.00g, 12.2mmol) in tetrahydrofuran (72mL) at -8°C under nitrogen. To this mixture a solution of barane dimethylsulfide complex (1.60mL, 16.8mmol) in tetrahydrofuran (16mL) was

70
81

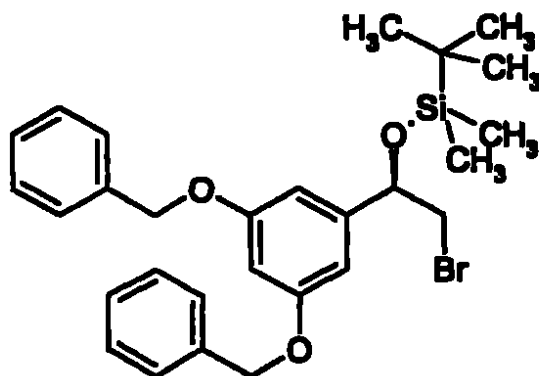
added by syringe pump over 90 minutes maintaining a temperature of -8°C . Once addition was complete methanol (16mL) was added by syringe pump over 45 minutes maintaining a temperature of 0°C and the reaction allowed to warm to room temperature over 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil and methanol (80mL) added and removed *in vacuo*. Methanol (80mL) was added and removed *in vacuo* and the resulting yellow oil dissolved in dichloromethane (500mL), washed with 1M aqueous hydrochloric acid (96mL), water (2x120mL), dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a cream solid, 4.73g.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.52 (1H, m), 3.62 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 5.09 (4H, s), 6.60 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.33 (2H, m), 7.40 (4H, m), 7.45 (5H, m).

LRMS: m/z electrospray 413, 415 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15 Preparation 11

[1-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-bromo-ethoxy]-tert-butyl-dimethyl-silane



Tert-butyldimethylsillanetriplate (3.40mL, 7.45mmol) was added dropwise to a solution of the compound of preparation 10 (3.08g, 7.45mmol) and 2,6-lutidine (1.75mL, 15.0mmol) in dichloromethane (74mL) at 0°C , under nitrogen. The reaction was allowed to warm to room temperature over 12 hours and then washed with 1M aqueous hydrochloric acid (2x24mL), water (2x32mL), dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to give a yellow oil. This was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane to furnish the title compound as a colourless oil, 3.51g.

7/82

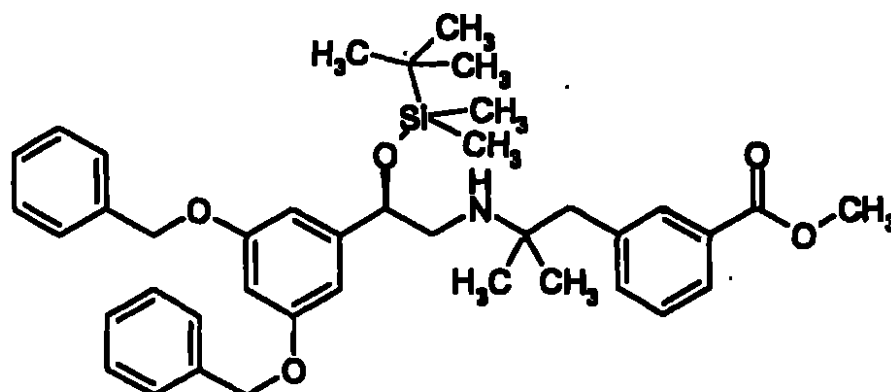
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.07 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.93 (9H, s), 3.52 (2H, m), 4.86 (1H, dd), 5.10 (4H, s), 6.60 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.33 (2H, m), 7.40 (4H, m), 7.45 (4H, m).

LRMS: m/z electrospray 549 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

5

Preparation 12

3-[2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester



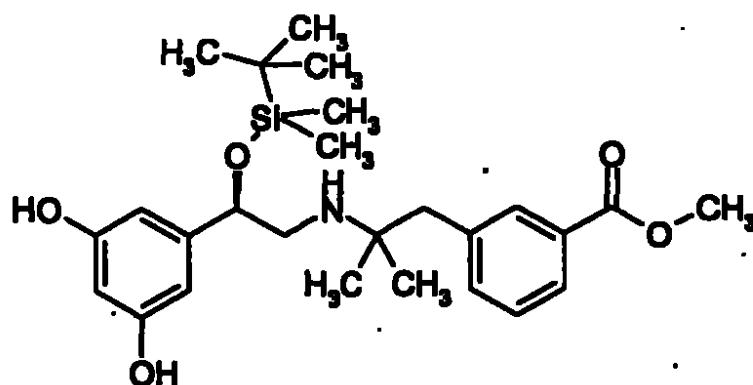
- 10 A solution of the compound of preparation 11 (2.54g, 4.80mmol) and the compound of preparation 21 (2.00g, 9.60mmol) in dichloromethane (40mL) was heated to 75°C and the solvent allowed to evaporate off. The resulting melt was heated at 75°C for 4 days and then allowed to cool to room temperature. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with
15 dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 then 95:5:0.5) to furnish the title compound as a yellow oil, 2.00g.

- ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.18 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.11 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.70 (1H, dd), 5.12 (4H, s), 6.60 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.32 (2H, m), 7.38 (6H, m), 7.45 (4H, m),
20 7.92 (2H, m).

LRMS: m/z electrospray 654 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparation 13

- 3-[2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester**
25



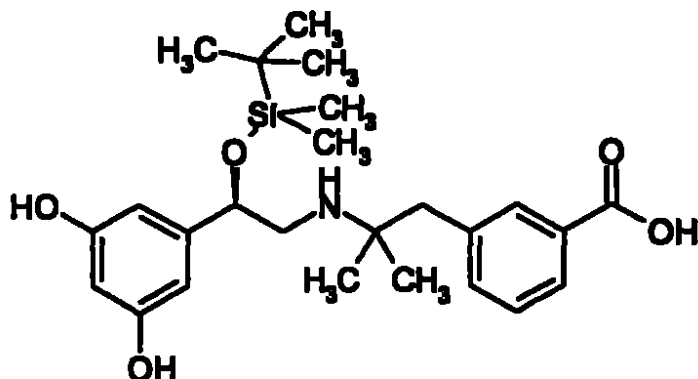
Palladium hydroxide (340mg) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 12 (1.97g, 3.00mmol) and ammonium formate (2.17g, 47.1mmol) in ethanol (31mL) at room temperature. The reaction was heated under reflux for 2 hours and allowed to cool to room temperature. The reaction was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo* to furnish the title compound as a white foam, 1.41g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.11 (3H, s), -0.00 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.13 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.63 (1H, dd), 6.22 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.92 (2H, m).

LRMS: m/z electrospray 474 [M+H]⁺, 496 [MNa]⁺, 472 [M-H]⁻.

Preparation 14

**3-{2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-
15 ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzoic acid**



1M aqueous lithium hydroxide (9.00mL, 9.00mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 13 (1.39g, 2.93mmol) in tetrahydrofuran (30mL) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and 1M aqueous hydrochloric acid (9.00mL,

84

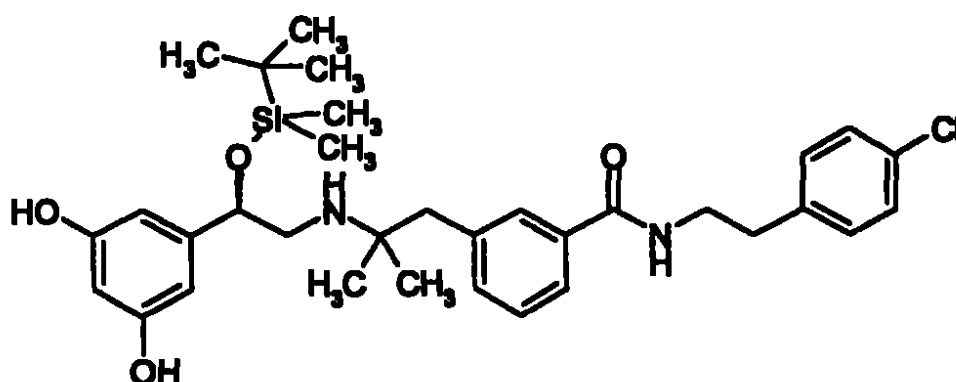
9.00mmol) was added in one portion. The solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as a brown foam, 2.06g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.35 (3H, s), 1.37 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.93 (1H, m), 6.29 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.39 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.92 (1H, m), 8.00 (1H, m).

LRMS: m/z electrospray 460 [M+H⁺].

Preparation 15

3-[2-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-N-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide



4-Chlorophenethylamine (967mg, 6.20mmol), triethylamine (1.00mL, 7.20mmol), hydroxybenzotriazole (567mg, 4.20mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (910mg, 4.70mmol) were added to a stirred solution of the compound of preparation 14 (2.06g, 3.50mmol) in *N,N*-dimethylformamide (35mL) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 12 hours and the solvent removed *in vacuo*, the residue was then azeotroped with toluene (20mL) and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 then 95:5:0.5 then 90:10:1) and recolumned eluting with ethyl acetate:pentane:880 ammonia (0:100:0 changing to 80:20:5 in 10% steps) to furnish the title compound as a cream foam, 773mg.

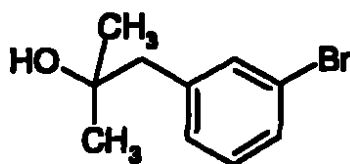
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.10 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.94 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, dd), 6.22 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.35 (1H, s), 7.42 (6H, m), 7.67 (2H, m).

85

LRMS: m/z electrospray 597 [M+H⁺].

Preparation 16

1-(3-Bromophenyl)-2-methylpropan-2-ol



5

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 and 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).

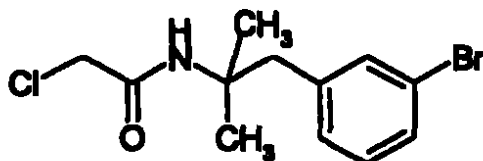
10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.40 (2H, m), 7.15 (2H, m), 2.74 (2H, s), 1.42 (1H, bs), 1.22 (6H, s).

15

Preparation 17

N-[2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chloroacetamide



20

Chloroacetonitrile (6.63mL, 105mmol) was added to a stirred solution of 1-(3-bromophenyl)-2-methylpropan-2-ol (Preparation 16) (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

25



with water (50mL), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid (16.08g).

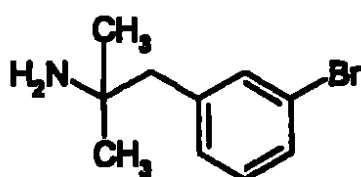
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.39-7.32 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.1-7.13 (1H, t), 7.08-7.03 (1H, d), 6.17 (1H, bs), 3.94 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.37 (6H, s).

5 CHN for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$ calc. (found): C 47.32 (47.26), H 4.96 (4.87), N 4.60 (4.65).

LRMS (electrospray) m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparation 18

10 2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethylamine



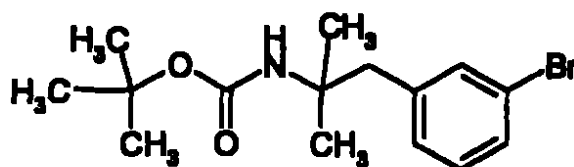
A solution of *N*-[2-(3-bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chloroacetamide (Preparation 17) (32.0g, 105mmol), thiourea (9.60g, 126mmol) and acetic acid (50mL) in ethanol (250mL) was heated to reflux overnight. The reaction mixture
15 was cooled to room temperature and filtered, the filtrate was concentrated *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).

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.36-7.32 (2H, m), 7.16-7.08 (2H, m), 2.62 (2H, s), 1.84 (2H, bs), 1.12 (6H, s).

LRMS (electrospray) m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparation 19

25 [2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]carbamic acid tert-butyl ester



90
07

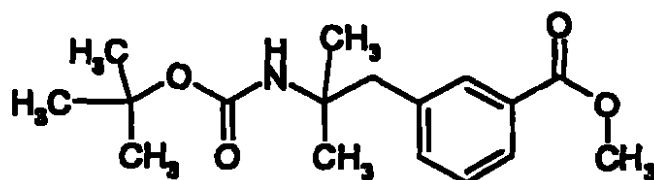
2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethylamine (Preparation 18) (5.0g, 22mmol) was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (5.26g, 24mmol) in dichloromethane (50mL) and stirred for 20 hours. The reaction mixture was washed with water (50mL) and the combined organics dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was purified using a cation exchange column (methanol followed by 2M ammonia in methanol), followed by purification by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane to afford the title compound as a brown oil (7.23g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.15-7.11 (1H, t), 7.05 (1H, d), 4.24 (1H, bs), 2.97 (2H, s), 1.50 (9H, s), 1.27 (6H, s).

LRMS (electrospray) m/z 350 [M+NH₄]⁺

Preparation 20

3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)benzoic acid methyl ester



15

A solution of [2-(3-bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Preparation 19) (7.0g, 21mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (1.74g, 2.1mmol) and triethylamine (5.94mL, 43mmol) in methanol (250mL) was heated to 100°C under 100psi carbon monoxide for 12 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:pentane (50:50 by volume) to afford the title compound as a yellow solid (3.76g).

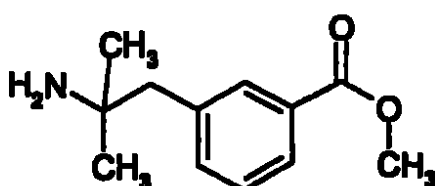
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.92-7.90 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.35-7.34 (2H, m), 4.24 (1H, bs), 3.90 (3H, s), 3.05 (2H, s), 1.48 (9H, s), 1.26 (6H, s).

LRMS (electrospray) m/z 208 [M+H-BOC]⁺

Preparation 21

3-(2-Amino-2-methylpropyl)benzoic acid methyl ester

6580



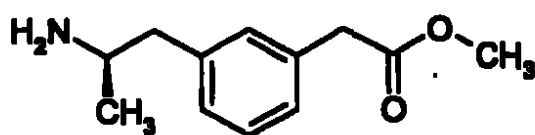
A solution of 3-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)benzoic acid methyl ester (Preparation 20) (1.6g, 5.2mmol) in dichloromethane (160mL) at 0°C was treated with trifluoroacetic acid (13.6mL) and left to warm to room temperature over 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the product purified by cation exchange chromatography (methanol followed by 2M ammonia in methanol) to yield the title compound as an amber oil (1.06g).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.90-7.88 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.36-7.35 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.71 (2H, s), 1.67 (2H, bs), 1.12 (6H, s).

LRMS (electrospray) m/z 208 [M+H]⁺

Preparation 22

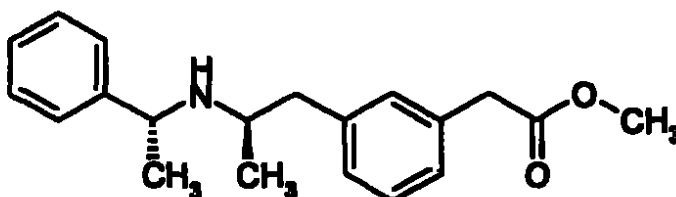
Methyl {3-[(2*R*)-2-aminopropyl]phenyl}acetate



A solution of methyl [3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenyl-ethyl]-amino]-propyl]-phenyl]-acetate hydrochloride (Preparation 23) (7.69g, 22mmol) and ammonium formate (8.94g, 110mmol) was heated to -75°C in the presence of 20% palladium hydroxide-on-charcoal (Pd(OH)₂/C, 2.00g). After 90 minutes the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Arbocel and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (100mL) and 880 ammonia (100mL) and the organic phase separated. The aqueous phase was extracted dichloromethane (100mL) and the combined organic extracts dried (magnesium sulfate) and reduced *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (4.78g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.27-7.23 (1H, t), 7.13-7.09 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.12-3.05 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 1.06 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 208, [M+Na]⁺ 230.

99
99**Preparation 23****Methyl [3-((2*R*)-2-(((1*R*)-1-phenyl-ethyl)-amino)-propyl)-phenyl]-acetate hydrochloride**

5

A solution of methyl [3-(2-oxopropyl)phenyl]acetate (Preparation 24) (8.50g, 41.2mmol), (*R*)- α -methyl benzylamine (4.8mL, 37.2mmol), sodium triacetoxyborohydride (11.6g, 56mmol) and acetic acid (2.2mL, 38mmol) in dichloromethane (400mL) was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous sodium bicarbonate (200mL) and allowed to stir until effervescence ceased. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane (100mL). The combined organic extracts were dried (magnesium sulfate) and reduced *in vacuo*. Purification by flash column chromatography eluting with dichloromethane:methanol: ammonia (99:1:0.1 to 95:5:0.5 by volume) gave a 4:1 mixture of diastereomers (*R,R* major) as a pale yellow oil (8.71g). Treatment with hydrogen chloride (40mL of a 1M solution in methanol, 40mmol) followed by three successive crystallisations (diisopropylether/ methanol) gave the title compound as a white crystalline solid (5.68g).

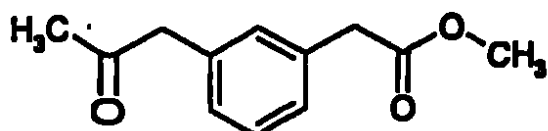
20

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.52-7.48 (5H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 4.59 (1H, q), 3.62 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.30-3.25 (1H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.66-2.60 (1H, m), 1.68 (3H, d), 1.18, (3H, d) ppm.

25

LRMS (electrospray): m/z [M+H]⁺ 312, [M+Na]⁺ 334.

Preparation 24**Methyl [3-(2-oxopropyl)phenyl]acetate**



Tributyltin methoxide (28.3 mL, 98 mmol), preparation 25 (15.0 g, 65 mmol), isopropenyl acetate (10.8 mL, 98 mmol), palladium(II) acetate (750 mg, 3.30 mmol) and tri-*ortho*-tolyl phosphine (2.0 g, 6.5 mmol) were stirred together in toluene (75 mL) at 100°C under nitrogen for 5 hours. After cooling the reaction was diluted with ethyl acetate (150 mL) and 4M aqueous potassium fluoride solution (90 mL) and stirred for 15 minutes. The mixture was filtered through arbolcel and the organic phase separated and reduced *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography silica gel eluting with a solvent gradient of diethyl ether: pentane (0:100 to 25:75, by volume) changing to dichloromethane to give the title compound as a pale yellow oil (12.6 g).

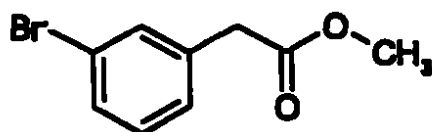
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.13-7.10 (2H, m), 3.69 (5H, s), 3.61 (2H, s), 2.15 (3H, s) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 224, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 229.

15

Preparation 25

Methyl (3-bromophenyl)acetate

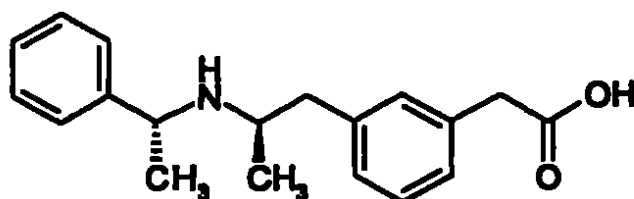


Acetyl chloride (0.7 mL, 9.3 mmol) was slowly added to a solution of (3-bromophenyl)-acetic acid (20.0 g, 93 mmol) in methanol (500 mL) at 0°C under nitrogen and the reaction was allowed to warm gradually to room temperature over a period of 5 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residual oil was redissolved in dichloromethane, dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (20.6 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.45 (2H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.59 (2H, s) ppm.

LRMS (electrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.

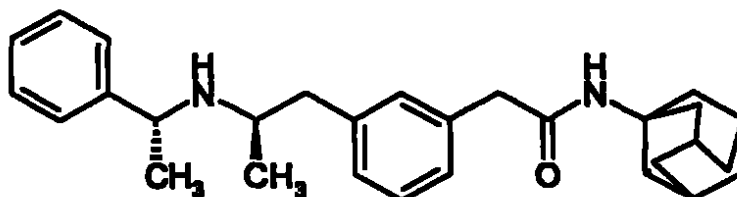
25

**Preparation 26****[3-((2R)-2-[(1R)-1-Phenyl-ethyl]-amino)-propyl)-phenyl]-acetic acid**

1M aqueous lithium hydroxide (90mL, 90mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 23 (13.5g, 43.5mmol) in methanol (2000mL) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and 1M aqueous hydrochloric acid (90mL, 90mmol) was added in one portion. The solvent was removed *in vacuo* to reduce the volume to 80mL and the white precipitate removed by filtration and washed with water (20mL), 20% ethanol in water (100mL), dried to furnish the title compound as a white solid, 11.8g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.16 (3H, d), 1.62 (3H, d), 2.64 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.42 (1H, q), 6.91 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.48 (5H, m).

LRMS: m/z electrospray 298 [M+H⁺], 296 [M-H].

Preparation 27**N-Adamantan-1-yl-2-{3-[2-(1-phenyl-ethylamino)-propyl]-phenyl}-acetamide**

To a stirred suspension of the compound of preparation 26 (297mg, 1.00mmol) in dichloromethane (4mL) at room temperature 1-adamantylamine (151mg, 1.00mmol) was added and the suspension stirred for 15 minutes. 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (278mg, 1.00mmol) was added in one portion and the reaction stirred for 2 hours, after which time the reaction was homogeneous. The reaction was washed with water (5mL), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was

92

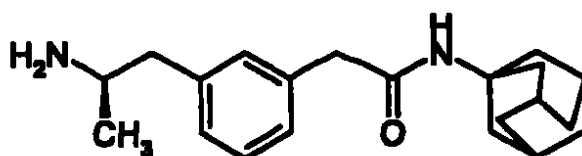
purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98:2:0.2 then 95:5:0.5) to furnish the title compound as a pale yellow foam, 325mg.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.89 (3H, d), 1.36 (3H, d), 1.75 (6H, m), 1.98 (6H, s), 2.04 (6H, s), 2.40 (1H, dd), 2.74 (1H, m), 3.00 (1H, dd), 3.36 (2H, s), 4.00 (1H, q), 6.90 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.22 (1H, m), 7.38 (4H, m).

LRMS: m/z electrospray 431 [M+H⁺].

10 Preparation 28

N-Adamantan-1-yl-2-[3-(2-amino-propyl)-phenyl]-acetamide



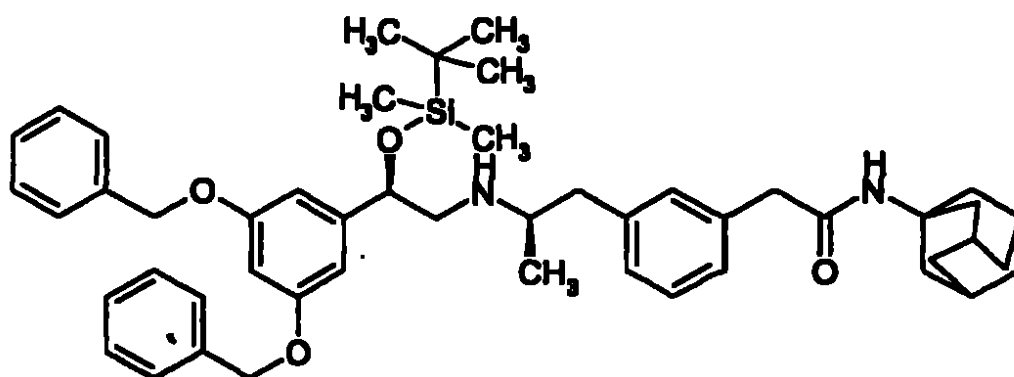
A solution the compound of preparation 27 (17.6g, 36mmol) and ammonium formate (22.7g, 360mmol) was heated to 70°C in the presence of 20% palladium hydroxide-on-charcoal (Pd(OH)₂/C, 2.00g). After 60 minutes further catalyst (500mg) was added and the reaction heated for a further 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (300mL) and 10% 880 ammonia in water (150mL) and the organic phase separated dried (sodium sulfate) and reduced *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95:5:0.5 then 90:10:1) to furnish the title compound as a white solid, 10.8g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.09 (3H, d), 1.68 (6H, m), 2.00 (6H, s), 2.03 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.14 (1H, q), 3.40 (2H, s), 7.14 (4H, m).

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 327.

Preparation 29

N-Adamantan-1-yl-2-[3-[2-[2-(3,5-bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl]-phenyl]-acetamide



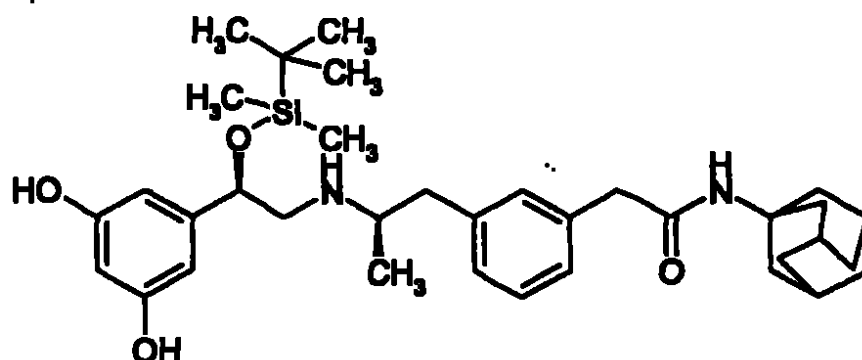
A solution of the compound of preparation 11 (263mg, 0.50mmol) and the compound of preparation 28 (326mg, 1.00mmol) in dichloromethane (1mL) was heated to 90°C and the solvent allowed to evaporate off. The resulting melt was heated at 90°C for 1 day and then allowed to cool to room temperature. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98:2:0.2) to furnish the title compound as a clear oil, 168mg.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.09 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.03 (3H, d), 1.66 (6H, s), 1.99 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.37 (2H, s), 4.86 (1H, m), 5.06 (4H, m), 6.54 (3H, m), 7.00 (14H, m).

LRMS: m/z electrospray 773 [M+H⁺].

Preparation 30

N-Adamantan-1-yl-2-(3-{2-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



A solution the compound of preparation 29 (160mg, 0.21mmol) and ammonium formate (150mg, 2.10mmol) was heated to 70°C in the presence of 20% palladium hydroxide-on-charcoal (Pd(OH)₂/C, 20mg). After 3 hours the reaction

9X
d4

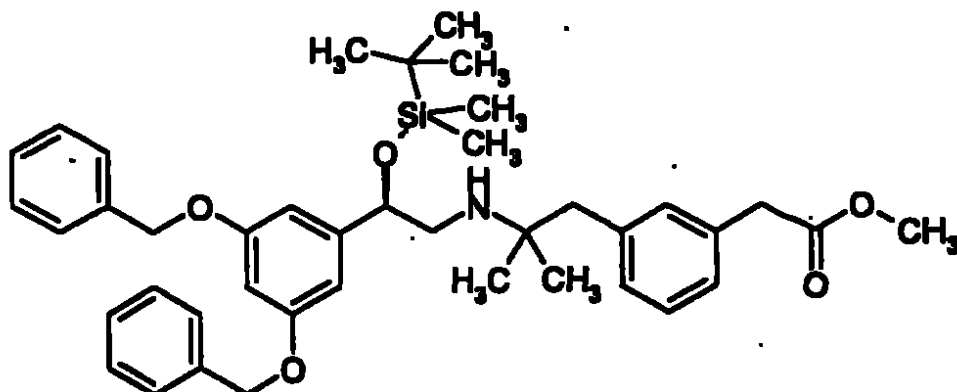
mixture was cooled to room temperature, filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (10mL) and 10% 880 ammonia in water (10mL) and the organic phase separated dried. The aqueous was extracted with dichloromethane (2x50mL) and the combined organics dried (sodium sulfate) and reduced *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow foam, 160mg.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.16 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.03 (3H, d), 1.69 (6H, m), 2.01 (9H, m), 2.60 (3H, m), 2.91 (2H, m), 3.39 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.20 (2H, m), 6.98 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.18 (1H, t).

LRMS: m/z electrospray 593 [M+H⁺], 591 [M-H⁻].

Preparation 31

(3-{2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetic acid methyl ester



A solution of the compound of preparation 11 (5.30g, 10.0mmol) and the compound of preparation 5 (4.42g, 20.0mmol) were combined and heated to 92°C under nitrogen. The resulting melt was heated at 92°C for 24 hours and then allowed to cool to room temperature. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98:2:0.2) to furnish the title compound as a golden oil, 5.38g.

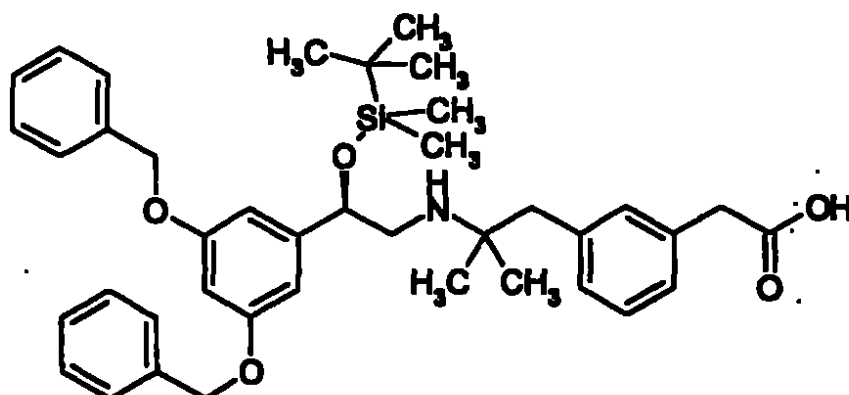
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.20 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.79 (9H, s), 1.01-1.03 (6H, d), 2.58-2.82 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 4.62-4.66 (1H, m), 4.84 (4H, s), 6.76 (3H, s), 7.15-7.65 (14H, m).

27
as

LRMS: m/z electrospray 668 [M+H⁺].

Preparation 32

(3-[2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-acetic acid



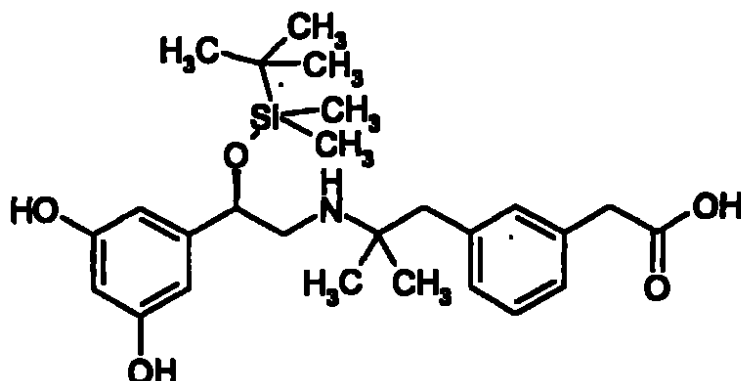
1M aqueous lithium hydroxide (8.80mL, 8.80mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 31 (5.30g, 7.95mmol) in tetrahydrofuran (150mL) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and 1M aqueous hydrochloric acid (8.80mL, 8.80mmol) was added in one portion. The majority of the solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was partitioned between dichloromethane (200mL) and water (200mL). The organic layer was washed with brine (50mL), dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to afford the title compound as a colourless foam (5.16g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.17 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.26 (6H, s), 2.84-2.96 (2H, q), 3.18-3.19 (2H, d), 3.53 (2H, s), 4.87-4.92 (1H, t), 5.10 (4H, s), 6.60-6.63 (3H, m), 7.03-7.43 (14H, m)

LRMS: m/z electrospray 654 [M+H⁺].

Preparation 33

(3-[2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-acetic acid



Palladium hydroxide (500mg) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 32 (5.10g, 7.81mmol) and ammonium formate (5.00g, 74.6mmol) in ethanol (250mL) at room temperature. The reaction was heated at 70°C for 3 hours. Further palladium hydroxide was then added (250mg) and the reaction heated at 70°C for a further 1.5 hours and allowed to cool to room temperature under nitrogen overnight. The reaction was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with water (50mL) and filtered to furnish the title compound as a white solid, 3.61g.

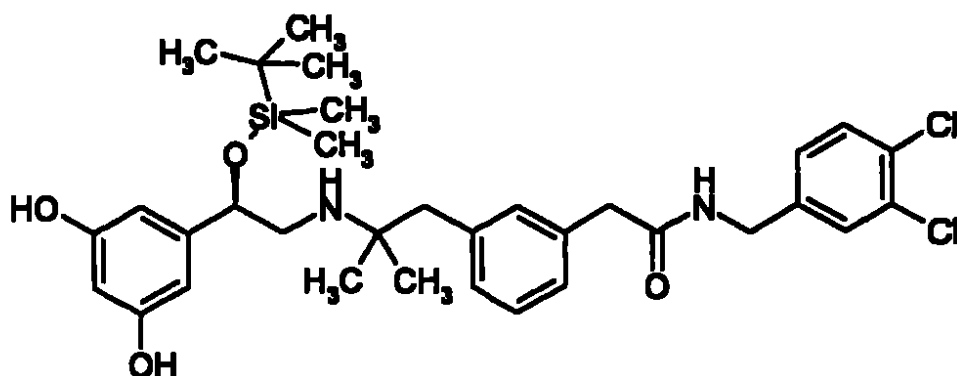
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.07 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.34 (6H, s), 2.90-2.97 (2H, q), 3.18-3.19 (2H, s), 3.50-3.58 (2H, q), 4.85-4.95 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.35 (2H, s), 7.03-7.35 (4H, m).

LRMS: m/z electrospray 474 [M+H⁺].

15

Preparation 34

2-{3-[2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl}-N-(3,4-dichloro-benzyl)-acetamide



97
97

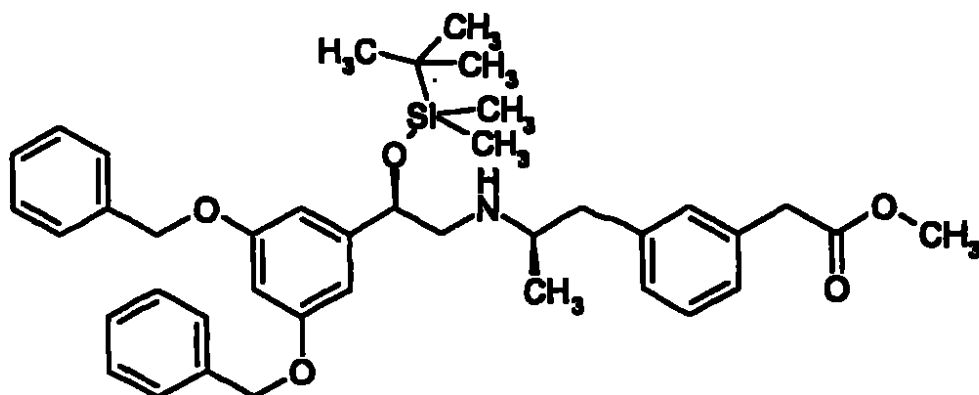
3,4-Dichlorobenzylamine (53mg, 0.301mmol), hydroxybenzotriazole (39mg, 0.289mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (57mg, 0.297mmol) were added to a stirred solution of the compound of preparation 33 (142mg, 0.300mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2mL) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 18 hours and the solvent removed *in vacuo*, the residue was then was partitioned between dichloromethane (50mL) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50mL). The organic layer was dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95:5:0.5) to furnish the title compound as a cream foam, 125mg.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.01-1.03 (6H, d), 2.80-2.86 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.78-4.81 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.29 (2H, s), 7.02-7.24 (5H, m), 7.38-7.42 (2H, m).

LRMS: m/z electrospray 631 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparation 35

(3-{2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetic acid methyl ester



20

A solution of the compound of preparation 11 (5.00g, 9.45mmol) and the compound of preparation 22 (3.92g, 18.9mmol) in dichloromethane (50mL) was heated to 95°C and the solvent allowed to evaporate off. The resulting melt was heated at 95°C for 24 hours and then allowed to cool to room temperature. Diethylether (50mL) was added and the mixture was stirred for 5 minutes. The

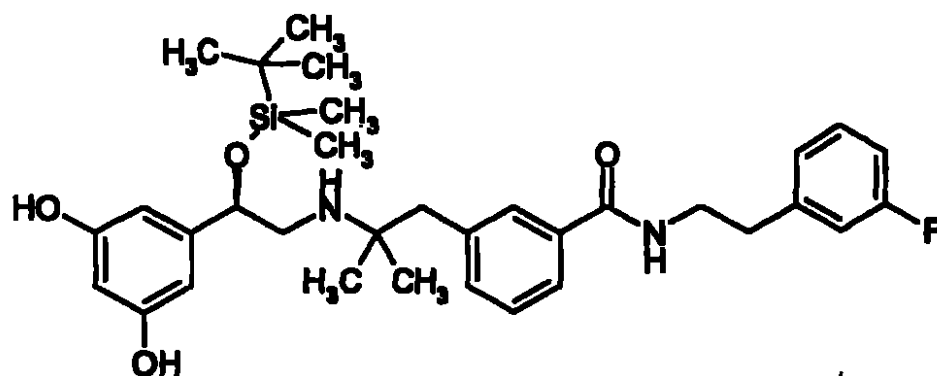
ether layer was separated from the gum and then the gum was extracted twice more with diethylether (2x50mL). The ether extracts were combined and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5) to furnish the title compound as a pale yellow gum, 4.50g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.20 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.01–1.03 (3H, d), 2.60 (3H, m), 2.86 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.63 (3H, s), 4.66 (1H, m), 4.85 (4H, m), 6.70 (3H, m), 6.73 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.11–7.22 (7H, m).

LRMS: m/z electrospray 654 [M+H⁺].

Preparation 36

3-[2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-propyl]-N-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide



2-Fluorophenylethylamine (95mg, 0.680mmol), hydroxybenzotriazole (100mg, 0.740mmol), triethylamine (0.10mL, 0.720mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (79mg, 0.410mmol) were added to a stirred solution of the compound of preparation 14 (151mg, 0.330mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1mL) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 18 hours and the solvent removed *in vacuo* and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5 to 90:10:1) to furnish the title compound as a cream foam, 132mg.

26
99

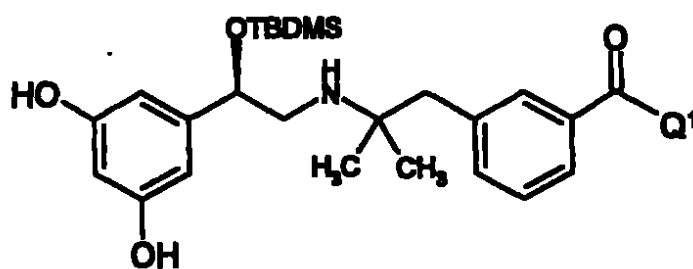
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.12 (6H, d), 2.65-2.95 (6H, m), 3.61 (2H, s), 4.64 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.29 (2H, s), 6.93 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.20-7.39 (3H, m), 7.64 (2H, m).

LRMS: m/z electrospray 581 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5

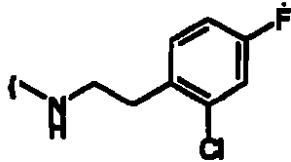
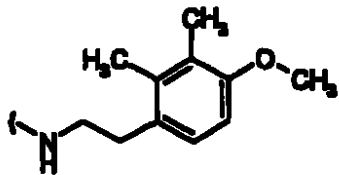
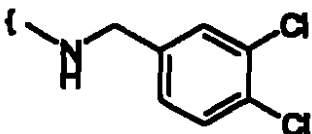
Preparation 37 to 43 were prepared from compounds of preparation 14 and the appropriate amine using the method disclosed for preparation 36:

Preparations 37 to 43

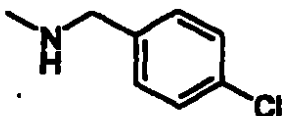
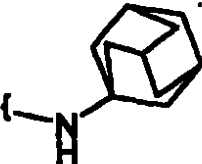


No	Q ¹	Data
37		The compound was isolated as a brown oil ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.08 (6H, d), 2.60-2.84 (4H, m), 3.08 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.29 (2H, s), 7.13-7.39 (6H, m), 7.63 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 597 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
38		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.08 (6H, d), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60-2.89 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.29 (2H, s), 6.93-7.03 (3H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.65 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 591 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

97
108

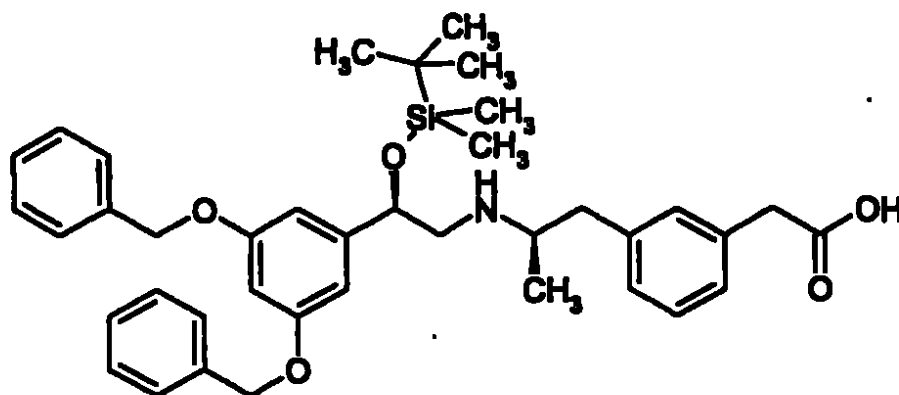
39		The compound was isolated as an orange foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3 H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.10 (6H, d), 2.60-2.89 (4H, m), 3.05 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.29 (2H, s), 7.00 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.64 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 615 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
40		The compound was isolated as a pale orange solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3 H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.10 (6H, d), 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.60-2.93 (6H, m), 3.49 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.29 (2H, s), 6.69 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.65 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 621 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
41		The compound was isolated as a white solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.16 (3 H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.13 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.68-2.72 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 6.21 (1H, m), 6.33 (1H, m), 6.34 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.78 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 619 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

101

42		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.12 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.13 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.68-2.72 (1H, m), 2.78-2.88 (3H, m), 4.59 (2H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 6.21 (1H, m), 6.34 (2H, m), 7.35-7.45 (6H, m), 7.77 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 583 [M+H⁺].
43		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.09 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.13 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.81 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.21 (6H, m), 2.68-2.90 (4H, m), 4.64-4.67 (1H, s), 6.21 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.64 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 594 [M+H⁺].

Preparation 44

(3-[2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl]-phenyl)-acetic acid



5

1M aqueous lithium hydroxide (16.0mL, 16.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 35 (4.75g, 7.26mmol) in tetrahydrofuran (20mL) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and 1M aqueous hydrochloric acid was added until pH reached 1 -2. Extracted with dichloromethane (1x200mL then 2x50mL) and the

10

102

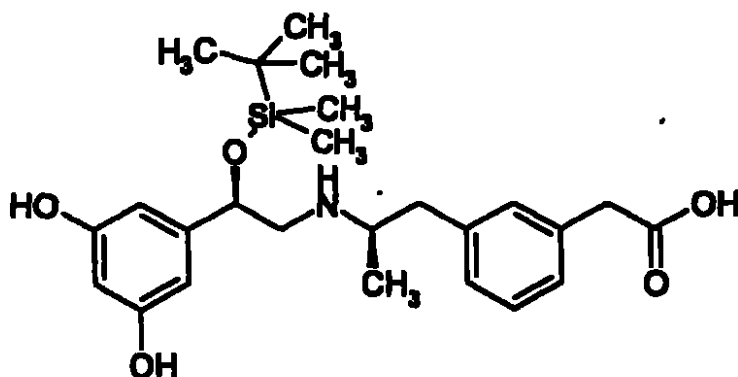
combined organic layers washed with brine (20mL), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound hydrochloride salt as an off-white foam, 4.80g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.12 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.23 (3H, d), 2.77 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 5.01 (1H, m), 5.10 (4H, s), 6.64 (2H, m), 6.88 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.27-7.43 (11H, m).

LRMS: m/z APCI 640 [M+H⁺].

10 Preparation 45

(3-{2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetic acid



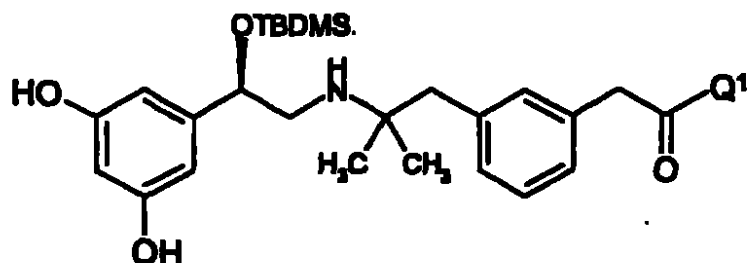
Palladium hydroxide (350mg) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 44 (3.50g, 5.48mmol) and ammonium formate (1.80g, 39.1mmol) in ethanol (250mL) at room temperature. The reaction was heated under reflux for 45 minutes and allowed to cool to room temperature. The reaction was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo* to furnish the title compound as a pale yellow solid, 2.30g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.06 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.25 (3H, d), 2.81 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.43-3.55 (3H, m), 4.89 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.33 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.19-7.28 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 460 [M+H⁺].

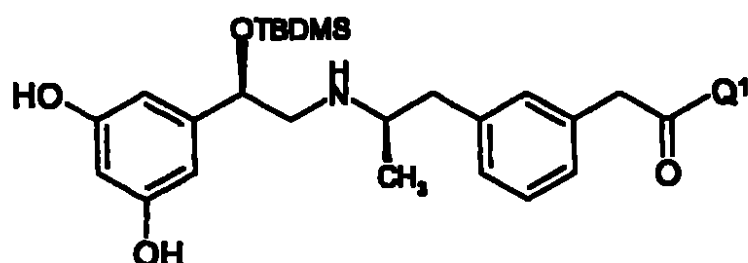
100
123

Preparations 46 to 48, 55 to 65 and 73 to 76 were prepared from preparation 33 and the appropriate amine, using the method of preparation 34. These compounds are of generic formula



5 and are listed in the table below.

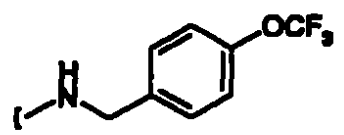
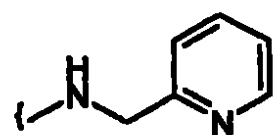
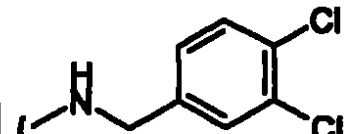
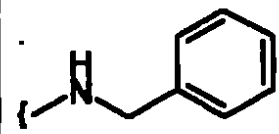
Preparations 49 to 54, 66 to 72 and 77 to 87 were prepared from preparation 45 and the appropriate amine, using the method of preparation 34. These compounds are of generic formula



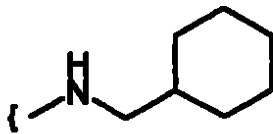
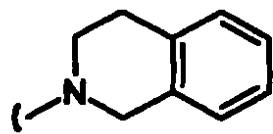
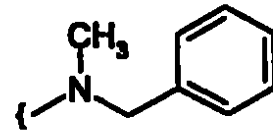
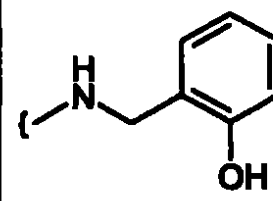
10 and are listed in the table below.

No	Q ¹	Data
48		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.14 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.01-1.03 (6H, d), 2.62-2.84 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.58-4.62 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.01-7.27 (8H, m). LRMS: m/z electrospray 597 [M+H⁺].

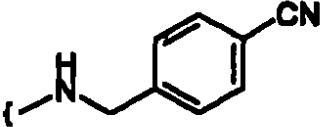
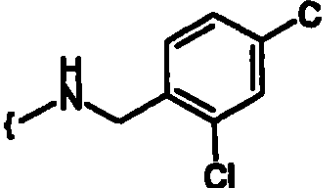
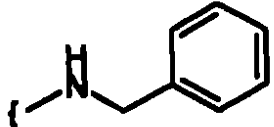
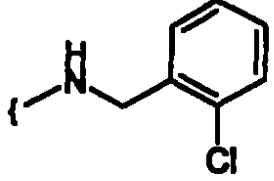
101
104

47		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.12 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.01-1.03 (6H, d), 2.60-2.84 (4H, m), 3.54 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.58-4.62 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.15-7.23 (4H, m), 7.32 (2H, d). LRMS: m/z electrospray 647 [M+H⁺].
48		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.13 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.05-1.06 (6H, d), 2.65-2.83 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.58-4.63 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.29 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.18-7.30 (4H, m), 7.71-7.75 (1H, t), 8.44-8.45 (1H, d). LRMS: m/z electrospray 564 [M+H⁺].
49		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.18 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.02 (3H, d), 2.60 (3H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.22 (2H, d), 7.20 (6H, m), 7.40 (2H, m). LRMS: m/z APCI 617 [M+H⁺], 615 [M-H].
50		¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.22 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.20 (6H, m). LRMS: m/z APCI 549 [M+H⁺], 547 [M-H].

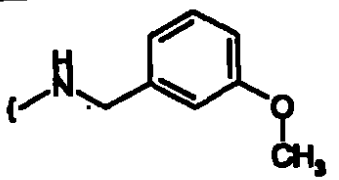
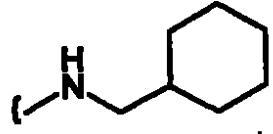
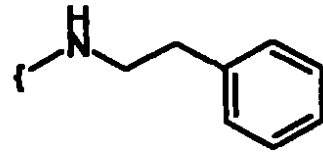
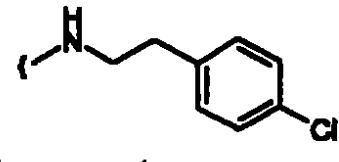
205

51		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (11H, m), 1.06 (3H, d), 1.15 (3H, m), 1.42 (1H, m), 1.68 (5H, m), 2.55 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.02 (2H, d), 3.46 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.22 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.18 (1H, m). LRMS: m/z APCI 555 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 553 $[\text{M}-\text{H}]$.
52		The compound was isolated as a pale yellow foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, m), 2.58 (7H, m), 3.73 (1H, m), 3.82 (3H, m), 4.57 (1H, m), 4.68 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.23 (2H, m), 7.10 (8H, m). LRMS: m/z APCI 575 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 573 $[\text{M}-\text{H}]$.
53		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.02 (3H, m), 2.58 (3H, m), 2.83 (5H, m), 3.77 (2H, m), 4.58 (3H, m), 6.15 (1H, m), 6.22 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.20 (5H, m). LRMS: m/z APCI 563 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 561 $[\text{M}-\text{H}]$.
54		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.55 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.22 (2H, s), 6.76 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.06 (4H, m), 7.18 (1H, m). LRMS: m/z APCI 565 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 563 $[\text{M}-\text{H}]$.

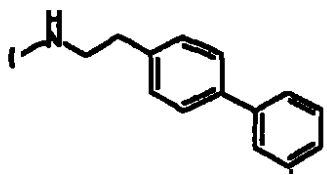
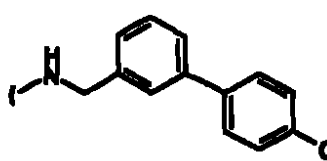
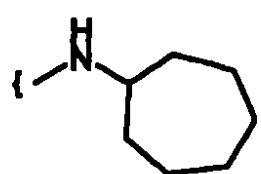
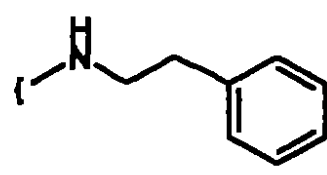
106

55		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.65 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.25 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.67 (2H, d). LRMS: m/z electrospray 588 [M+H⁺], 586 [M-H⁻].
56		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.80 (4H, m), 3.59 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.48 (1H, s). LRMS: m/z electrospray 633 [M+H⁺], 629 [M-H⁻].
57		The compound was isolated as a white foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.10 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.65 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.28 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, m), 7.27 (6H, m). LRMS: m/z electrospray 583 [M+H⁺].
58		The compound was isolated as a white foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.10 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.68 (3H, m), 2.84 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.28 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.20 (5H, m), 7.37 (1H, d). LRMS: m/z electrospray 597 [M+H⁺].

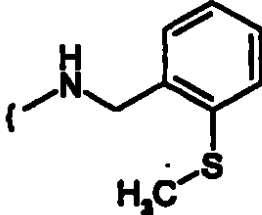
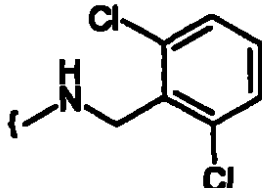
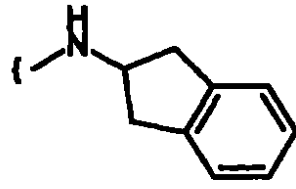
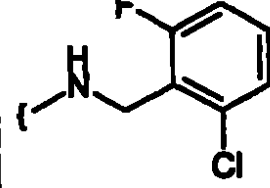
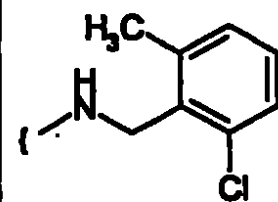
103

59		The compound was isolated as a colourless oil. LRMS: m/z electrospray 593 [M+H ⁺].
60		The compound was isolated as a white foam. ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ -0.08 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.90 (2H, m), 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.18 (3H, m), 1.40 (1H, m), 1.68 (5H, m), 2.68 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.02 (2H, d), 3.47 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.17 (1H, t), 6.27 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.21 (1H, t). LRMS: m/z electrospray 569 [M+H ⁺].
61		The compound was isolated as a white foam. ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ -0.08 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.68 (6H, m), 3.41 (2H, t), 3.44 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.27 (2H, s), 7.14 (9H, m). LRMS: m/z electrospray 577 [M+H ⁺].
62		The compound was isolated as a white foam. ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ -0.08 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.67 (3H, m), 2.73 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.42 (4H, m), 4.60 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.28 (2H, s), 7.05 (2H, d), 7.11 (3H, m), 7.20 (3H, m). LRMS: m/z electrospray 611 [M+H ⁺].

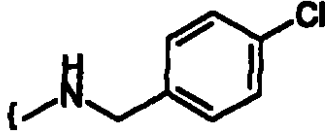
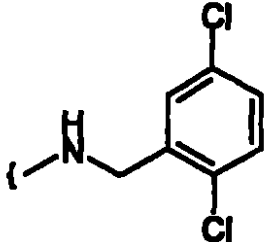
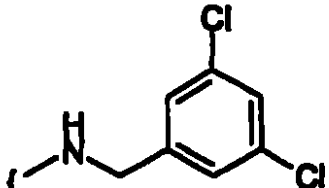
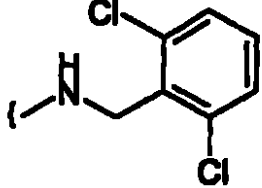
108

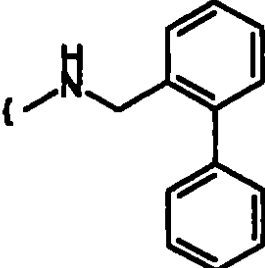
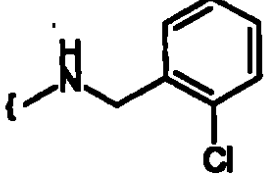
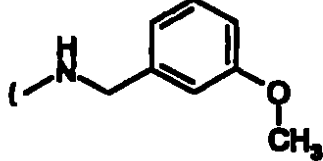
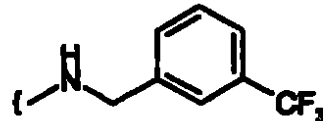
63		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.08 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.64 (3H, m), 2.80 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.42 (4H, m), 4.60 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.28 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.11 (1H, d), 7.20 (3H, m), 7.28 (1H, m), 7.41 (2H, t), 7.48 (1H, d), 7.57 (3H, m). LRMS: m/z electrospray 653 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
64		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.08 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.60 (3H, m), 2.78 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.27 (2H, s), 6.84 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.20 (3H, m), 7.17 (1H, d), 7.30 (7H, m). LRMS: m/z electrospray 655 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 653 $[\text{M}-\text{H}^-]$.
65		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.08 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.55 (9H, m), 1.84 (2H, m), 2.68 (3H, m), 2.86 (1H, m), 3.43 (2H, s), 3.80 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.28 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.22 (1H, t). LRMS: m/z electrospray 570 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 568 $[\text{M}-\text{H}^-]$.
66		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.14 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.55 (7H, m), 3.42 (4H, m), 4.59 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.18 (9H, m). LRMS: m/z APCI 563 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

109

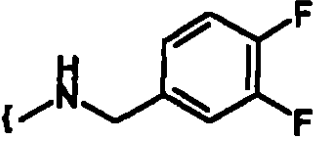
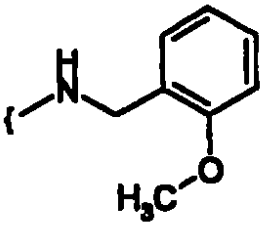
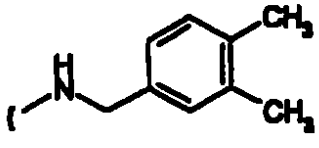
67		^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.14 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.43 (3H, s), 2.60 (5H, m), 3.52 (2H, s), 4.04 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.18 (8H, m). LRMS: m/z APCI 595 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
68		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.14 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.52 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.60 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.14 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.20 (7H, m). LRMS: m/z APCI 615 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
69		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.14 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.04 (3H, d), 2.58 (3H, m), 2.85 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.60 (2H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.10 (8H, m). LRMS: m/z APCI 575 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
70		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.14 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.52 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.52 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.20 (7H, m).
71		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.14 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.18 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.43 (2H, s), 4.52 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.20 (7H, m). LRMS: m/z APCI 597 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 595 $[\text{M}-\text{H}^-]$.

110

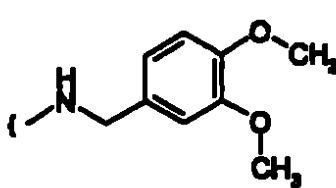
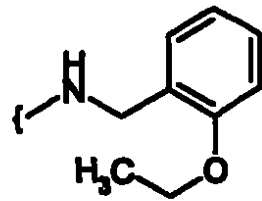
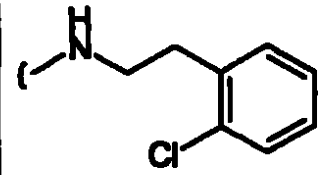
72		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.18 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.60 (3H, m), 2.85 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.57 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.20 (8H, m). LRMS: m/z APCI 583 [M+H⁺], 581 [M-H].
73		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.78 (4H, m), 3.61 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.11 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.28 (4H, m), 7.40 (1H, d). LRMS: m/z electrospray 631 [M+H⁺], 631 [M-H].
74		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.74 (3H, m), 2.88 (1H, m), 3.58 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.11 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.21 (3H, m), 7.28 (1H, m), 7.33 (1H, t). LRMS: m/z electrospray 631 [M+H⁺], 629 [M-H].
75		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.74 (3H, m), 2.88 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.71 (2H, s), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.43 (2H, d). LRMS: m/z electrospray 634 [M+H⁺], 630 [M-H].

76		The compound was isolated as a white solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.09 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.51 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.30 (10H, m). LRMS: m/z electrospray 639 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 637 $[\text{M}-\text{H}]$.
77		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.64 (5H, m), 3.54 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.20 (6H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
78		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.13 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.64 (5H, m), 3.51 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.80 (3H, m), 6.99 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.18 (3H, m). LRMS: m/z APCI 579 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
79		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.64 (3H, m), 2.86 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.91 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.48 (4H, m). LRMS: m/z APCI 617 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 615 $[\text{M}-\text{H}]$.

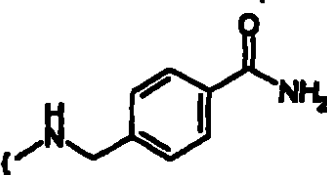
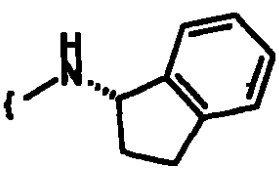
102
112

80		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.60 (3H, m), 2.86 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.18 (7H, m). LRMS: m/z APCI 585 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 583 $[\text{M}-\text{H}]$.
81		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.02 (3H, d), 2.53 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.59 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.15 (4H, m). LRMS: m/z APCI 579 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 577 $[\text{M}-\text{H}]$.
82		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.18 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.55 (3H, m), 2.84 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.99 (5H, m), 7.13 (1H, m), 7.17 (1H, m). LRMS: m/z APCI 577 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 575 $[\text{M}-\text{H}]$.

13

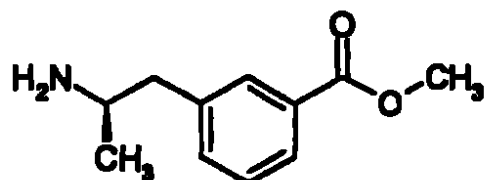
83	 <chem>CNCCCC1=CC=C(OC)C(OC)=C1</chem>	The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.02 (3H, d), 2.55 (3H, m), 2.84 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.22 (2H, s), 6.78 (2H, m), 6.85 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.16 (2H, m). LRMS: m/z APCI 609 [M+H⁺], 608 [M-H⁻].
84	 <chem>CNCCCC1=CC=C(COCC)C=C1</chem>	The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 1.34 (3H, t), 2.53 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.00 (2H, q), 4.38 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.83 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.13 (2H, m), 7.18 (2H, m). LRMS: m/z APCI 593 [M+H⁺], 591 [M-H⁻].
85	 <chem>CNCCCC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.58 (3H, m), 2.88 (5H, m), 3.41 (4H, m), 4.58 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.18 (5H, m). LRMS: m/z APCI 597 [M+H⁺], 595 [M-H⁻].

114

88		The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.69 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.32 (2H, d), 7.80 (2H, d). LRMS: m/z APCI 592 [M+H⁺], 590 [M-H].
87		The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 1.85 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, m), 3.00 (1H, m), 3.50 (2H, m), 4.58 (1H, m), 5.37 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.10 (7H, m). LRMS: m/z APCI 575 [M+H⁺], 573 [M-H].

Preparation 88

Methyl {3-[(2*R*)-2-aminopropyl]phenyl}acetate



- 5 A solution of methyl [3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenyl-ethyl]-amino]-propyl]-phenyl]-acetate (Preparation 89) (13.65g, 40.9mmol) and ammonium formate (12.9g, 204mmol) in ethanol (200ml) was heated at reflux in the presence of 20% of palladium hydroxide on charcoal (Pd(OH)₂/C, 1.36g). After 3 hours the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through arbolcel and the
- 10 filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (200ml) and 880 ammonia (100ml) and the organic phase

115
112

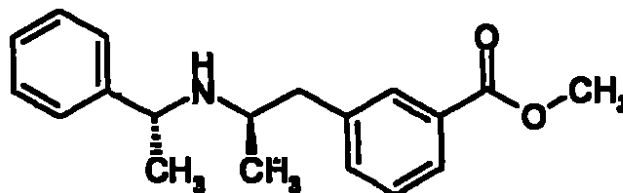
separated. The aqueous phase was extracted with further dichloromethane (3x100ml) and the combined organic extracts washed with brine (100ml), dried (sodium sulfate) and reduced *in vacuo* to give the title compound (8.48g) as a pale yellow oil.

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.90-7.87 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.26-3.17 (1H, m), 2.78-2.73 (1H, dd), 2.64-2.59 (1H, dd), 1.14-1.12 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 194.

10 Preparation 89

Methyl [3-((2*R*)-2-(((1*R*)-1-phenyl-ethyl]-amino)-propyl)-phenyl]-acetate hydrochloride



- A solution of methyl [3-(2-oxopropyl)phenyl]acetate (Preparation 90) (45.3g, 238mmol), (R)-α-methyl benzylamine (27.6ml, 214mmol), sodium triacetoxyborohydride (68.1g, 321mmol) and acetic acid (14.7ml, 257mmol) in dichloromethane (1500ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous sodium bicarbonate (600ml) and allowed to stir until effervescence ceased. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with further dichloromethane (2x100ml). The combined organic extracts were washed with brine (100ml), dried (sodium sulfate), filtered through celite and reduced *in vacuo*. The oil was dissolved in methanol (200ml), treated with 1M hydrogen chloride in methanol (300ml) and reduced *in vacuo* to give a 4:1 mixture of diastereomers (*R,R* major) as an off-white, hydrochloride salt. Two successive crystallisations (diisopropylether/methanol) gave the title compound (27.3g) as a colourless crystalline solid.

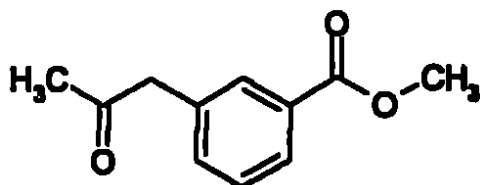
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.92-7.90 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.55-7.49 (5H, m), 7.45-7.42 (1H, dd), 7.35-7.33 (1H, d), 4.68-4.63 (1H, q), 3.90 (3H, s), 3.43-

116 7/3

3.38 (1H, dd), 3.25-3.19 (1H, m), 2.71-2.65 (1H, dd), 1.71- 1.69 (3H, d), 1.17-1.16, (3H, d) ppm.

Preparation 90

5 Methyl [3-(2-oxopropyl)phenyl]acetate



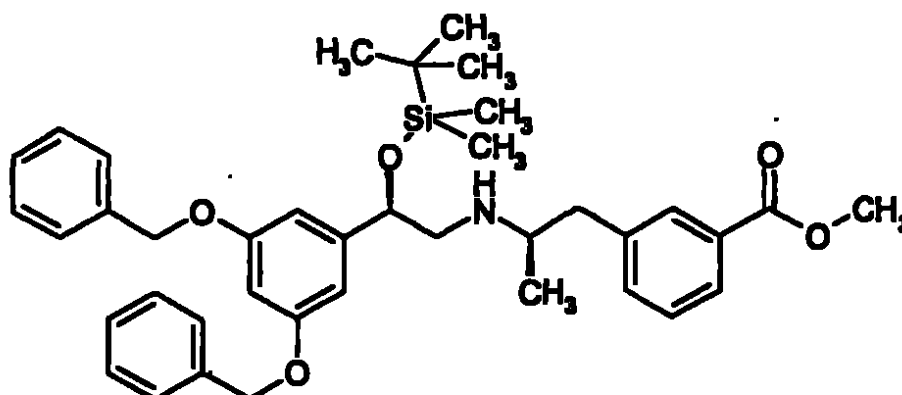
Tributyltin methoxide (80.3ml, 279mmol), methyl 3-bromobenzoate (53.5g, 249mmol), isopropenyl acetate (39.4ml, 358mmol), palladium(II)acetate (2.6g, 11.6mmol) and tri-*o*-tolylphosphine (7.1g, 23.2mmol) were stirred together in
10 toluene (350ml) at 100°C under nitrogen for 18 hours. After cooling, the reaction was treated with 4M aqueous potassium fluoride solution (560ml) and stirred for 2 hours. The resulting mixture was diluted with further toluene (200ml) and filtered through celite, washing the filter pad with ethyl acetate. The organic phase was separated, dried (sodium sulfate) and reduced *in vacuo*.
15 The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with ethylacetate:pentane (10:90, changing to 20:80, by volume) to give the title compound (45.3g) as an orange oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.95-7.93 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.43-7.37 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.75 (2H, s), 2.18 (3H, s) ppm.

20 LRMS (electrospray) : m/z [M+Na]⁺ 215, [M-H]⁻ 191.

Preparation 91

3-{2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl}-benzoic acid methyl ester



The compound of preparation 11 (7.10g, 13.5mmol) was added to a solution of the compound of preparation 88 (5.23g, 27.0mmol) in dichloromethane (50mL) and the solvent removed *in vacuo*. The mixture was heated at 95°C for 12 hours and cooled to room temperature. Diethyl ether (150mL) was added and the reaction stirred for 1 hour, the resulting white precipitate was removed by filtration and the filtrate evaporated to furnish a yellow oil. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 then 95:5:0.5) to furnish the title compound as a yellow oil, 4.30g.

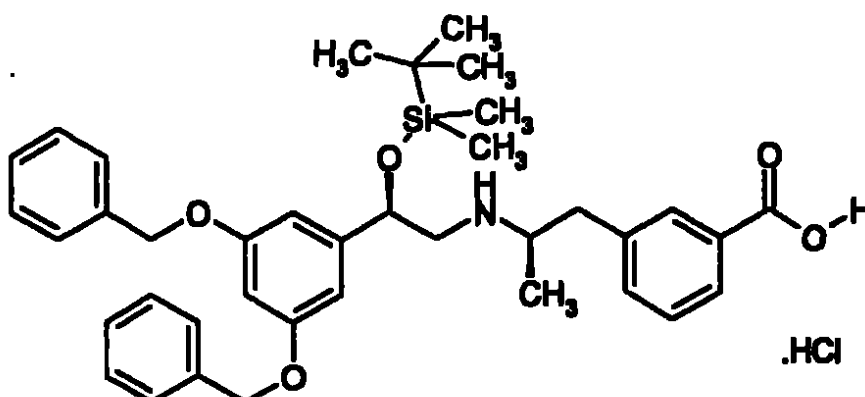
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.23 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.06 (3H, d), 2.57 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.64 (1H, m), 4.85 (4H, s), 6.46 (2H, s), 6.49 (1H, m), 7.32 (12H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 640 [M+H⁺].

Preparation 92

3-[2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl]-benzoic acid hydrochloride

110 7/8



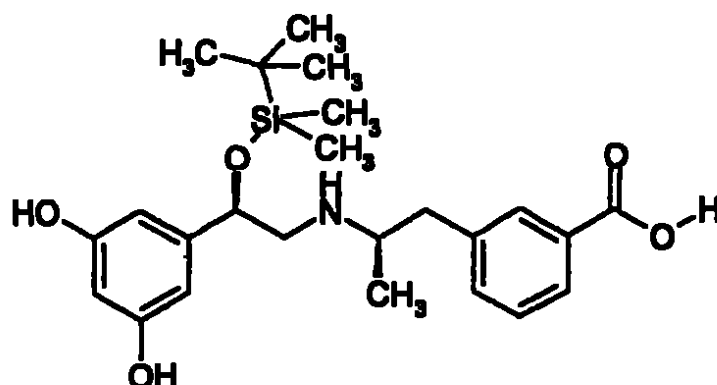
The compound of preparation 91 (5.35g, 8.37mmol) was stirred in tetrahydrofuran (20mL) and 1M aqueous lithium hydroxide (18.4mL, 18.4mmol) was added in one portion. The reaction was stirred for 12 hours and then heated at 40°C for 12 hours. Further 1M aqueous lithium hydroxide (36.8mL, 36.8mmol) and tetrahydrofuran (100mL) added in one portion and reaction heated at 40°C for 12 hours, reaction cooled and further 1M aqueous lithium hydroxide (36.8mL, 36.8mmol) added. The reaction was heated at 60°C for 5 hours and cooled to room temperature, the tetrahydrofuran was removed under reduced pressure and dioxane (50mL) added. The reaction was heated at 60°C for 1 hour, cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The residue was acidified to pH1 with 1M aqueous hydrochloric acid and extracted with dichloromethane:methanol (97:3; v/v, 3x150mL), the combined organics were washed with brine (30mL), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow foam, 5.00g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.24 (3H, d), 2.83 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.59 (1H, m), 5.05 (1H, m), 5.11 (4H, s), 6.64 (3H, m), 7.30 (10H, m), 7.47 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 626 [M+H⁺].

Preparation 93

3-[2-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-ethylamino]-propyl]-benzoic acid

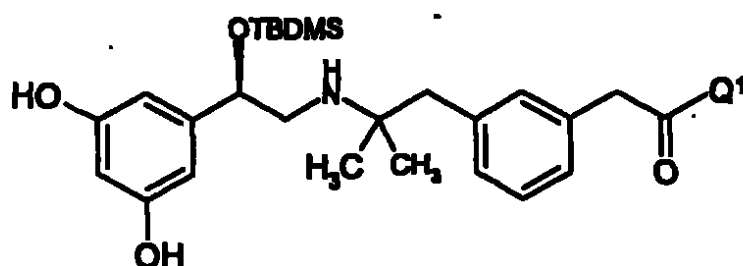
119
116

The compound of preparation 92 (4.97g, 7.95mmol) was dissolved in ethanol (300mL) and ammonium formate (2.75g, 60mmol) and palladium hydroxide (500mg) added in one portion. The reaction was heated under reflux for 1 hour, cooled to room temperature, filtered through Arbocel® and washed through with methanol (500mL). The filtrate was condensed *in vacuo* to furnish the title compound as an off white solid 3.80g.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.23 (3H, d), 2.83 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.51 (1H, m), 4.90 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.35 (2H, s), 7.27 (2H, m), 7.83 (1H, m), 7.88 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 446 [M+H⁺].

Preparations 100 to 104 and 115 to 124 were prepared from preparation 33 and the appropriate amine, using the method of preparation 34. These compounds are of generic formula



and are listed in the table below.

Preparations 96 to 99 were prepared from preparation 45 and the appropriate amine, using the method of preparation 34. These compounds are of generic formula

120 / 17

**This page is not part of
the document!**

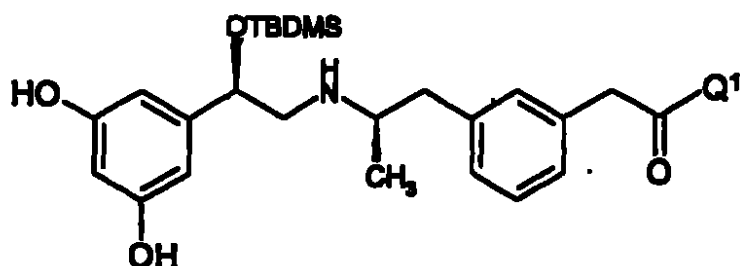
IB2005000699 / 2005-092887

2/2

Date: Oct 6, 2005

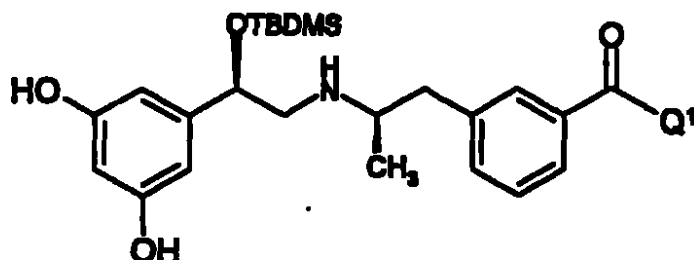
Recipient: IB

Address: Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes Geneve 20 1211 CH



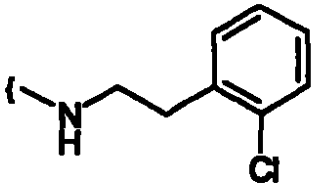
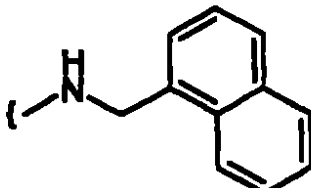
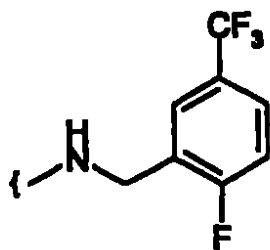
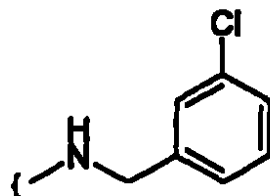
and are listed in the table below.

Preparations 94, 95 and 105 to 114 were prepared from preparation 93 and the appropriate amine, using the method of preparation 34. These compounds are of generic formula

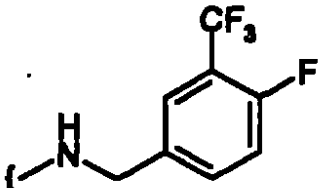
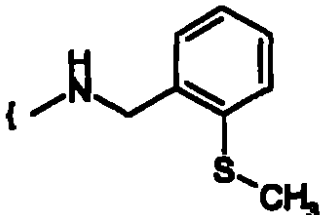
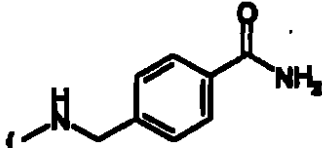
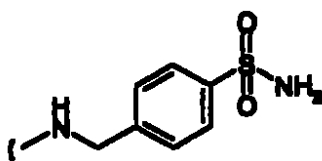


and are listed in the table below.

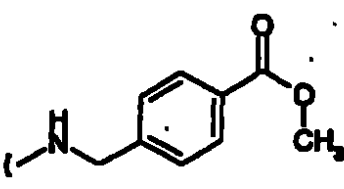
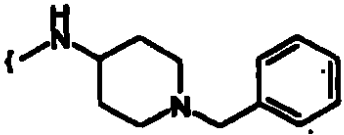
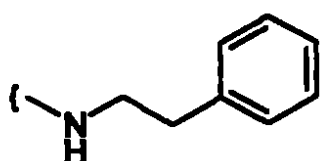
No	Q ¹	Data
94		The compound was isolated as a pale yellow solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.73 (7H, m), 3.60 (2H, t), 4.60 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 6.92 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.30 (3H, m), 7.60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 567 [M+H⁺].

95		The compound was isolated as a white solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.73 (5H, m), 3.07 (2H, m), 3.63 (2H, t), 4.80 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.20 (6H, m), 7.60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 581 $[\text{M}-\text{H}]$.
96		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.22 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.08 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.61 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.28 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.10 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.58 (3H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.08 (1H, d). LRMS: m/z APCI 599 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
97		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.18 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.04 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.23 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.23 (3H, m), 7.58 (2H, m). LRMS: m/z APCI 635 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 633 $[\text{M}-\text{H}]$.
98		The compound was isolated as a white foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.04 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.23 (2H, s), 6.98 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.23 (6H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 581 $[\text{M}-\text{H}]$.

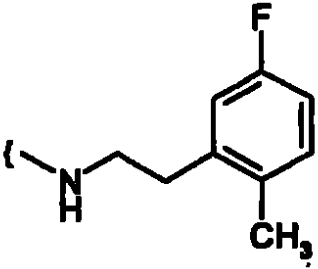
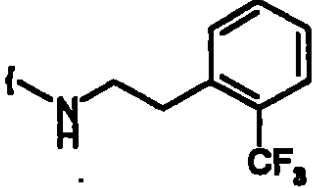
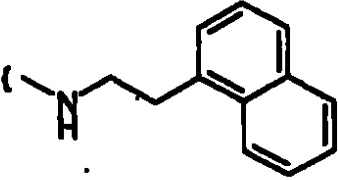
12

99		The compound was isolated as a white foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.16 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.04 (3H, d), 2.60 (3H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.23 (2H, s), 6.98 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.23 (2H, m), 7.51 (2H, m). LRMS: m/z APCI 635 [M+H⁺], 633 [M-H].
100		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.11 (8H, m). LRMS: m/z electrospray 611 [M+H⁺], 608 [M-H].
101		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.76 (4H, m), 3.59 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.25 (2H, m), 7.34 (2H, d), 7.83 (2H, d). LRMS: m/z electrospray 607 [M+H⁺], 605 [M-H].
102		The compound was isolated as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.69 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.67 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.41 (2H, d), 7.84 (2H, d). LRMS: m/z electrospray 643 [M+H⁺], 640 [M-H].

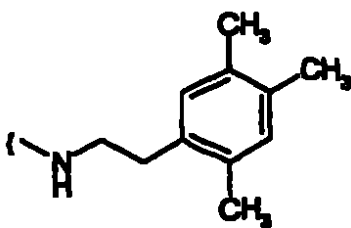
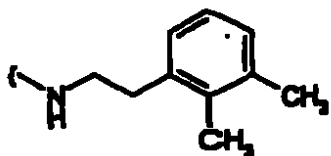
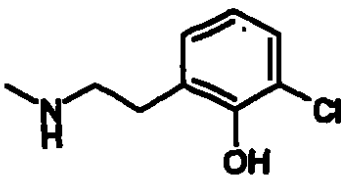
124/27

103		The compound was isolated as a white solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.86 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.22 (2H, m), 7.36 (2H, d), 7.96 (2H, d). LRMS: m/z electrospray 623 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 620 $[\text{M}-\text{H}]$.
104		The compound was isolated as a white solid. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.09 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.55 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.75 (3H, m), 2.86 (3H, m), 3.49 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.68 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.34 (2H, s), 7.06 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m). LRMS: m/z electrospray 647 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 645 $[\text{M}-\text{H}]$.
105		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.06 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.59 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.18 (1H, m), 7.25 (5H, m), 7.35 (1H, m), 7.60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 549 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 547 $[\text{M}-\text{H}]$.

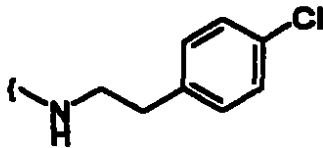
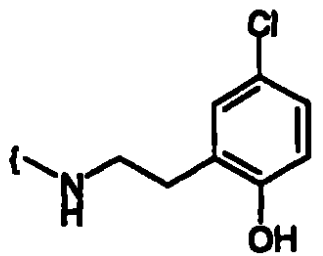
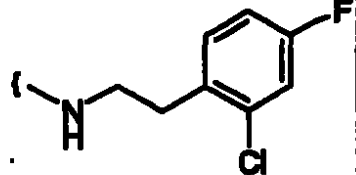
125 ~~122~~

106		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.32 (3H, s), 2.63 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.57 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.25 (2H, s), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 581 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 579 $[\text{M}-\text{H}]$.
107		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.06 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.63 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.28 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.65 (3H, m).
108		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.85 (2H, m), 3.41 (2H, t), 3.52 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.27 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.48 (3H, m), 7.62 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.26 (1H, m). LRMS: m/z APCI 599 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 597 $[\text{M}-\text{H}]$.

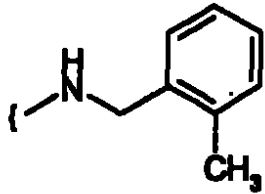
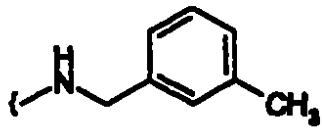
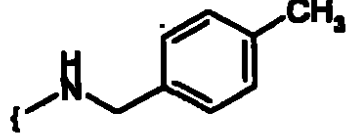
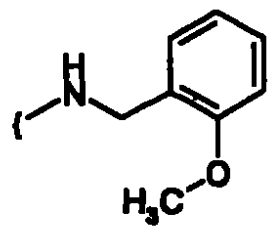
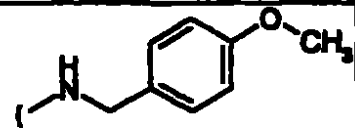
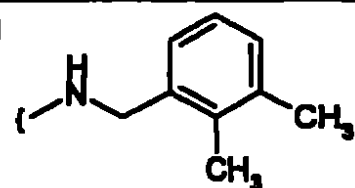
126 23

109	 <chem>CC(C)C(C)C(C)CCN</chem>	The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.17 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.63 (2H, m), 2.75 (4H, m), 2.95 (1H, m), 3.50 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.27 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, m). LRMS: m/z APCI 591 [M+H⁺], 590 [M-H].
110	 <chem>CC(C)C(C)CCN</chem>	The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.63 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.93 (3H, m), 3.53 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.00 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.62 (2H, m). LRMS: m/z APCI 577 [M+H⁺], 575 [M-H].
111	 <chem>CC(C)C(C)CCN</chem>	The compound was isolated as a pale brown foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.06 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.93 (3H, m), 3.61 (2H, t), 4.61 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.76 (1H, t), 7.07 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.58 (2H, m). LRMS: m/z APCI 599 [M+H⁺], 597 [M-H].

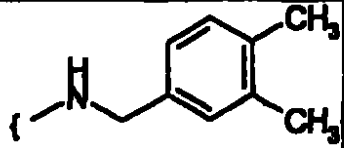
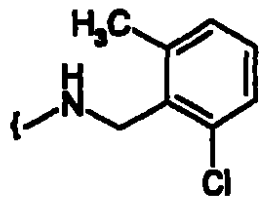
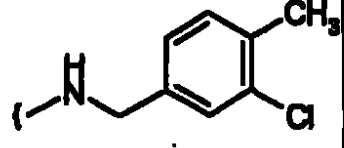
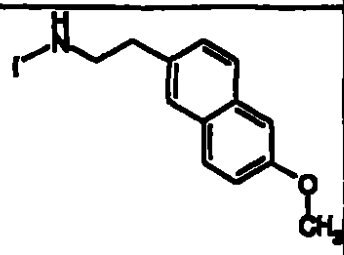
127 x 25

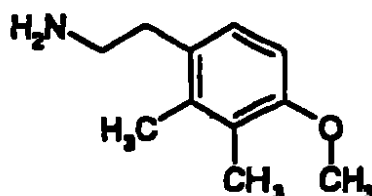
112		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.05 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.58 (2H, t), 4.60 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.27 (5H, m), 7.35 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 581 $[\text{M}-\text{H}]$.
113		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.06 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.58 (2H, t), 4.60 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.74 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.61 (1H, m). LRMS: m/z APCI 599 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 597 $[\text{M}-\text{H}]$.
114		The compound was isolated as a pale brown foam. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ -0.15 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.04 (3H, d), 2.63 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.04 (2H, t), 3.62 (2H, t), 4.60 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.59 (1H, m). LRMS: m/z APCI 601 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 599 $[\text{M}-\text{H}]$.

120 ~~125~~

115		The compound was isolated as a white foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.09 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.74 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.58 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.12 (6H, m), 7.21 (1H, m). LRMS: m/z electrospray 577 [M+H⁺].
116		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 577 [M+H⁺].
117		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 577 [M+H⁺].
118		The compound was isolated as a white foam. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.09 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.98 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.77 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.58 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.37 (2H, s), 6.82 (1H, t), 6.92 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.12 (3H, m), 7.22 (2H, m). LRMS: m/z electrospray 593 [M+H⁺], 591 [M-H].
119		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 594 [M+H⁺], 591 [M-H].
120		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 591 [M+H⁺], 589 [M-H].

129 ~~128~~

121		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 591 [M+H ⁺], 589 [M-H ⁻].
122		The compound was isolated as a white foam. ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ -0.09 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.88 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.47 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.18 (4H, m), 7.21 (1H, m). LRMS: m/z electrospray 611 [M+H ⁺], 609 [M-H ⁻].
123		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 611 [M+H ⁺], 609 [M-H ⁻].
124		The compound was isolated as a white foam. LRMS: m/z electrospray 658 [M+H ⁺].

Preparation 125**2-(4-Methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-ethylamine**

- 5 A mixture of (4-methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-acetonitrile (200mg, 1.14mmol) and Raney[®] nickel (50mg) in 2M methanolic ammonia (10mL) was stirred under 60psi of hydrogen gas at room temperature for 18 hours. Tlc analysis showed that not all of the starting material had been consumed and so further Raney[®]

130

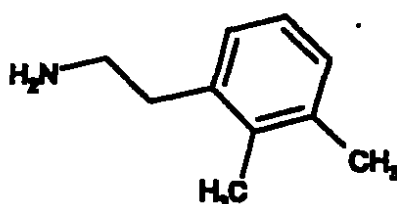
nickel (50mg) in 2M methanolic ammonia (10mL) was added. The reaction mixture was stirred under 60psi of hydrogen gas for an additional 18 hours at room temperature and was then filtered through Arbocel®. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1 to afford the title product as a pale brown solid, 233mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.96 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.80 (3H, s), 2.96-2.84 (2H, m), 2.81-2.73 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.63 (2H, s) ppm LRMS APCI m/z 180 [M+H]⁺

10

Preparation 126

2-(2,3-Dimethyl-phenyl)-ethylamine



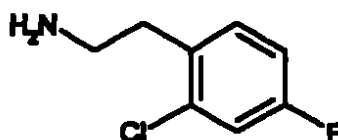
A mixture of 2,3-dimethylphenylacetonitrile (*J. Org Chem*, 51(26), 5157-60; 1986), (190mg, 1.31mmol) and Raney® nickel (100mg) in 2M methanolic ammonia (5mL) was stirred under 50psi of hydrogen gas for 4 days. The mixture was then filtered through Arbocel® and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a solid, 130mg.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.02-6.94 (3H, m), 2.26-2.13 (10H, m) ppm LRMS

20 ESI m/z 150 [M+H]⁺

Preparation 127

2-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-ethylamine



25 Sodium borohydride (1.73g, 45.51mmol) was added portionwise to a solution of 2-chloro-4-fluorophenylacetonitrile (1.04g, 8.15mmol) and cobalt (II) chloride hexahydrate (2.18g, 9.22mmol) in methanol (30mL) and the mixture was stirred

31
128

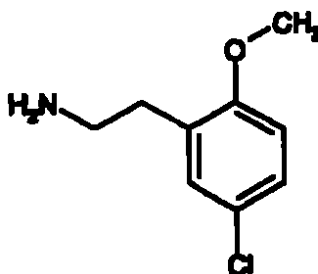
at room temperature for 3 hours. The suspension was then filtered through Celite[®], concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between 1M hydrochloric acid (40mL) and dichloromethane (40mL). The aqueous phase was separated, basified to pH 11 with 1M ammonia solution and extracted with
5 dichloromethane (2x40mL). The combined organic solution was washed with brine (30mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 98:2:0.2, to afford the title compound as a yellow oil, 350mg.

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (1H, dd), 7.17 (1H, dd), 6.99 (1H, m), 2.88 (4H, m) ppm

LRMS APCI m/z 174 [M+H]⁺

Preparation 128

15 2-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-ethylamine



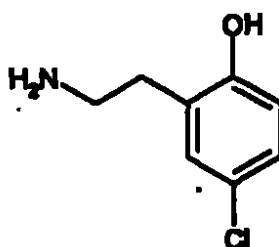
Chlorotrimethylsilane (2mL, 16mmol) was added dropwise to lithium borohydride (2M in tetrahydrofuran, 4mL, 8mmol). A solution of 2-methoxy-5-chlorophenylacetonitrile (312mg, 4mmol) in tetrahydrofuran (2mL) was then
20 added at 0°C and the mixture was allowed to stir for 24 hours, whilst warming to room temperature. The mixture was then diluted with methanol (20mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 20% potassium hydroxide solution (20mL), extracted with dichloromethane (3x20mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*.
25 The residue was purified by column chromatography using an Isolute[®] SCX-2 cartridge, eluting with methanol followed by 1M ammonia in methanol, to give an oily residue. The oil was triturated with diethyl ether to afford the title compound, 485mg.

32/129

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.11-7.00 (2H, m), 6.75-6.65 (1H, m) 3.72 (3H, s), 2.90-2.80 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m) ppm

Preparation 129

5 2-(5-Chloro-2-hydroxy-phenyl)-ethylamine



The amine of preparation 128 (66mg, 0.38mmol) was dissolved in 48% aqueous HBr and heated at 80°C with stirring for 12 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo* to give a brown gum. This was dissolved in methanol (5mL) and purified by ion exchange column to furnish the title compound as a brown gum, 26mg.

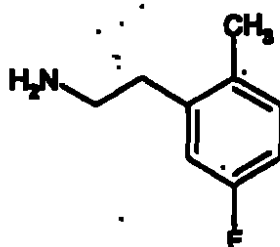
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.70 (2H, t), 2.90 (2H, t), 6.70 (1H, d), 6.98 (1H, m), 7.02 (1H, s) ppm

LRMS APCI m/z 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Preparation 130

2-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-ethylamine

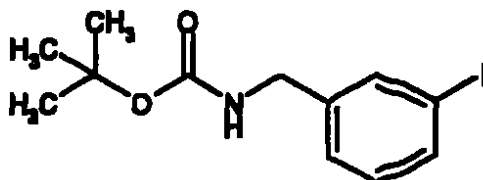


This compound was prepared using the method of preparation 128 and the appropriate nitrile.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (1H, m), 6.83 (2H, m), 2.97 (2H, t), 2.78 (2H, m) 2.27 (3H, s) ppm

LRMS APCI m/z 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$

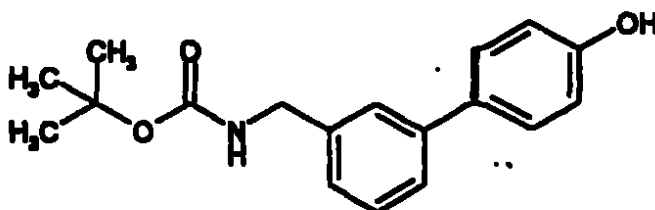
20

Preparation 131***tert*-butyl (3-iodobenzyl)carbamate**

A suspension of 3-iodobenzylamine hydrochloride (4.95g, 18.4mmol) in
5 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
10 as a colourless solid (6.43g).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 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]⁺

15 Preparation 132***tert*-butyl [(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]carbamate**

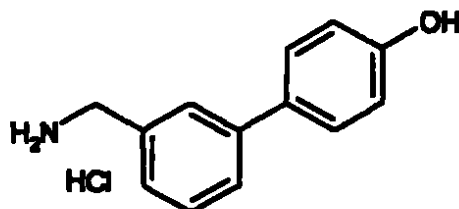
A solution of the iodide from preparation 131 (0.75g, 2.25mmol), 4-hydroxy
phenylboronic acid (0.62g, 4.50mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl
20 palladium(II)chloride (0.11g, 0.14mmol), in *N,N*-dimethylformamide (14ml) was
treated with 2M aq. sodium carbonate (4ml) and the resulting mixture heated at
80°C under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The solvent was removed
under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on
silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (1:3) to give the title compound as a
25 pale pink crystalline solid (0.73g).

134 131

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 4.33-4.41 (m), 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 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 322 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5 Preparation 133

3'-(aminomethyl)biphenyl-4-ol hydrochloride



The phenol from preparation 132 (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.

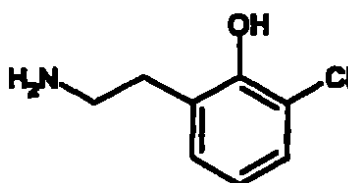
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 4.17 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.65 (s, 1H) ppm.

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

15

Preparation 134

2-(3-Chloro-2-hydroxy-phenyl)-ethylamine

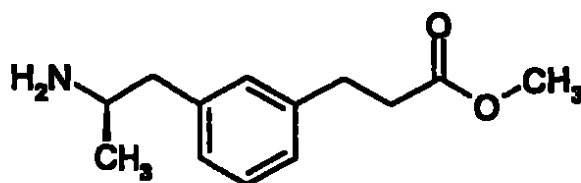


Prepared according to the procedure described in DE1959898.

20

Preparation 135

Methyl-3-[(2R)-2-aminopropyl]phenyl]propanoate



135/132

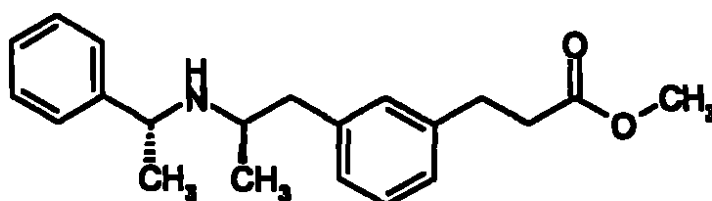
Prepared according to the procedure used for preparation 22, using methyl-3-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino)propyl)phenyl]propanoate hydrochloride (Preparation 136) to give the title compound as a brown oil.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.21-7.17 (1H, t), 7.03-7.01 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.11-3.03 (1H, m), 2.91-2.87 (2H, t), 2.64-2.54 (4H, m), 1.07-1.05 (3H, d) ppm.

LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 222.

Preparation 136

10 Methyl [3-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino)propyl)phenyl]propanoate hydrochloride



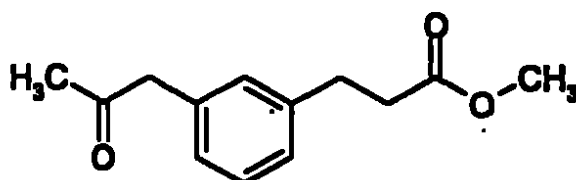
Prepared according to the procedure used for preparation 23, using methyl-3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]propanoate (Preparation 137) to give the title compound as a white crystalline solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.54-7.47 (5H, m), 7.23-7.19 (1H, t), 7.12-7.10 (1H, d), 6.92-6.91 (2H, d), 4.64-4.59 (1H, q), 3.81 (3H, s), 3.34-3.29 (1H, m), 3.20-3.12 (1H, m), 2.89-2.85 (2H, t), 2.62-2.56 (3H, m), 1.71-1.69 (3H, d), 1.18-1.16 (3H, d) ppm.

20 LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 326.

Preparation 137

Methyl-3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]propanoate



25 A suspension of methyl (2*E*)-3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]acrylate (5.00g, Preparation 138) and 10% palladium on carbon (500mg) in ethanol (50ml) was

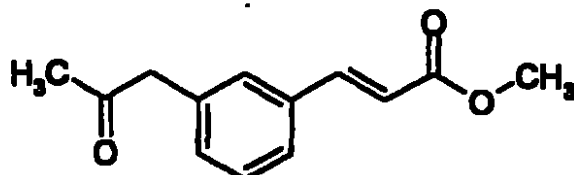
136/22

stirred under an atmosphere of hydrogen (60psi) at room temperature for 16 hours. The catalyst was filtered off through arbocel and the filtrate concentrated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow oil which was used without further purification.

- 5 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.27-7.23 (1H, q), 7.11-7.09 (1H, d), 7.05-7.04 (2H, d), 3.66 (5H, s), 2.96-2.92 (2H, t), 2.64-2.60 (2H, t), 2.14 (3H, s) ppm.
LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 243, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 219.

Preparation 138

10 Methyl (2E)-3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]acrylate



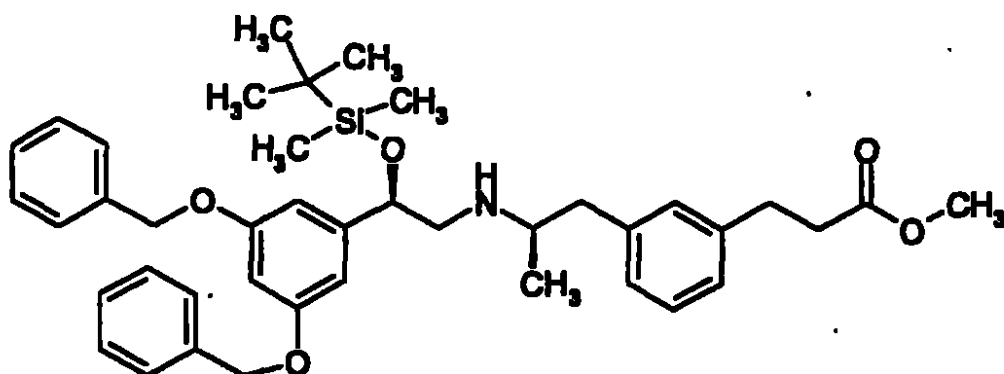
- A solution of 3-bromophenylacetone (50.0g, 235mmol), methyl acrylate (40.4g, 469mmol), palladium(II)acetate (7.9g, 35.2mmol), tri-*ortho*-tolylphosphine (21.4g, 70.4mmol) and triethylamine (82ml) in acetonitrile (900ml) was heated
15 at reflux under a nitrogen atmosphere for a period of 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography eluting with pentane:ethyl acetate (90:10 changing to 70:30 by volume) gave the title compound as an orange oil (54.3g).

- 20 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.66-7.62 (1H, d), 7.41-7.39 (1H, d), 7.34-7.31 (2H, t), 7.20-7.18 (1H, d), 6.43-6.39 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.70 (2H, s), 2.15 (3H, s) ppm.
LRMS (electrospray) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 217.

25 Preparation 139

3-(3-[2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino]-propyl]-phenyl)-propionic acid methyl ester

37 24

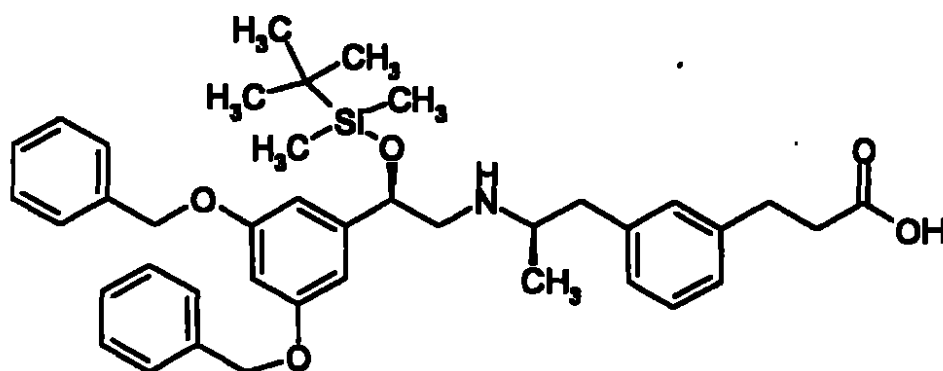


The bromide of preparation 11 (3.46g, 6.56mmol) and the amine of preparation 135 (2.90g, 13.1mmol) were combined in dichloromethane (50mL) and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oil was heated at 90°C for 12 hours and cooled to room temperature, the orange oil was stirred in ether (200mL) for 5 minutes and the ethereal layer decanted off carefully. The remaining orange oil was stirred with ether (2x200mL) a further two times and the ether layers were combined and the solvent removed *in vacuo*. The resulting orange oil was purified by flash column chromatography eluting with dichloromethane:methanol:ammonia (100:0:0 then 96:4:0.4) to furnish the title compound as a golden oil (3.40g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.20 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.52-2.65 (5H, m), 2.79-2.94 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.66 (1H, m), 5.04 (4H, m), 6.49 (2H, s), 6.53 (1H, m), 6.89-6.96 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.23-7.44 (10H, m); LRMS APCI m/z 668 [M+H]⁺

Preparation 140

3-(3-(2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethylamino)-propyl)-phenyl)-propionic acid hydrochloride

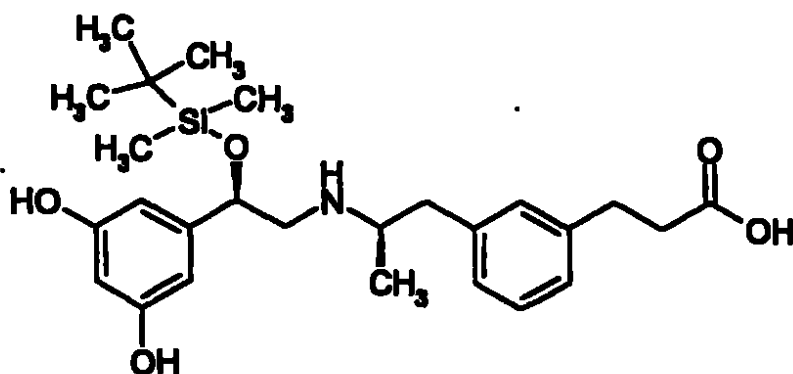


The ester of preparation 139 (3.40 g, 5.10 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) was treated with lithium hydroxide (1M, 11.2 mL, 11.21 mmol). Dioxane (50 mL) and water (10 mL) were added and the resulting solution stirred for 20 h. The solution was acidified to pH 1 with hydrochloric acid (1N) and extracted with dichloromethane (3x 150 mL). The organics were washed with brine (50 mL) and dried (magnesium sulfate). Filtration and evaporation of the solvent left a white foam (3.5 g, 91 %)

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.13 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.58 (2H, t), 2.75 (1H, m), 2.88 (2H, t), 3.08 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.55 (1H, m), 5.04-5.16 (5H, m), 6.66 (3H, m), 7.06 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.23-7.47 (11H, m); LRMS APCI m/z 655 [M+H]⁺

Preparation 141

3-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)propionic acid



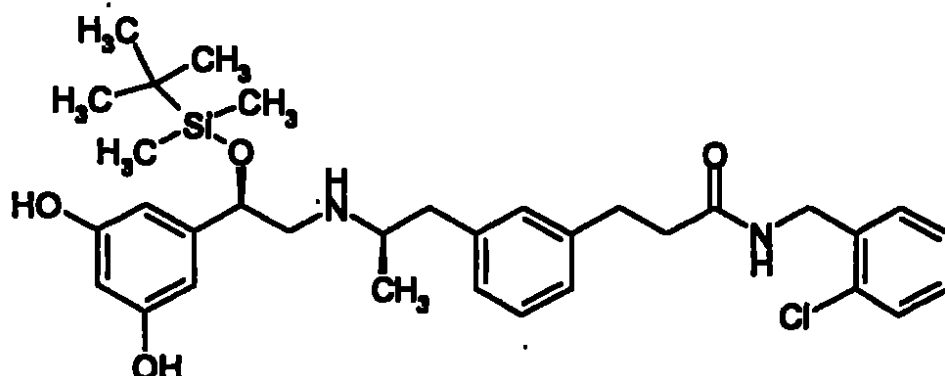
Prepared according to the procedure used for preparation 13, using 3-(3-{2-[2-(3,5-Bis-benzyloxy-phenyl)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-propionic acid hydrochloride (Preparation 140) to give the title compound as a yellow solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.08 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.22 (3H, d), 2.54 (2H, t), 2.74 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.15 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.90 (1H, m), 6.28 (1H, m), 6.35 (2H, s), 7.02 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, m), 7.24 (1H, m); LRMS APCI m/z 474 [M+H]⁺

Preparation 142

136
139

3-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-N-(2-chlorobenzyl)propionamide

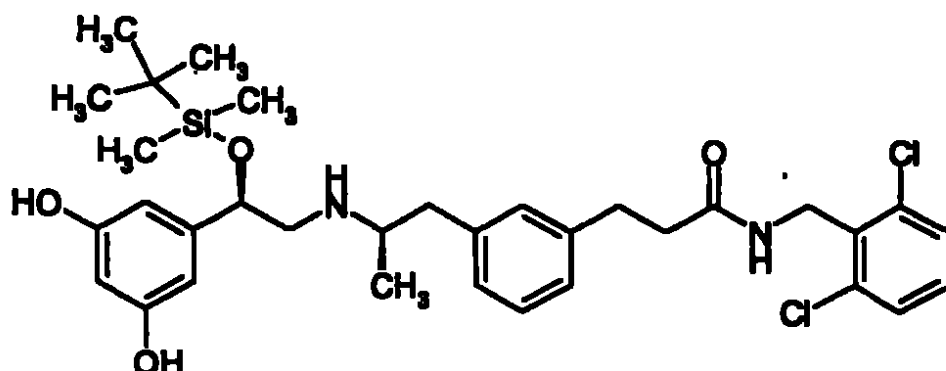


Prepared according to the procedure used for preparation 34, using Preparation 141, 2-chlorobenzylamine and N,N-dimethylacetamide replacing N,N-dimethylformamide.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.15 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.47-2.58 (3H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 4.41 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.13-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, m); LRMS APCI m/z 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparation 143

3-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-N-(2,6-dichlorobenzyl)propionamide



Prepared according to the procedure used for preparation 34, using Preparation 141, 2,6-dichlorobenzylamine and N,N-dimethylacetamide replacing N,N-dimethylformamide.

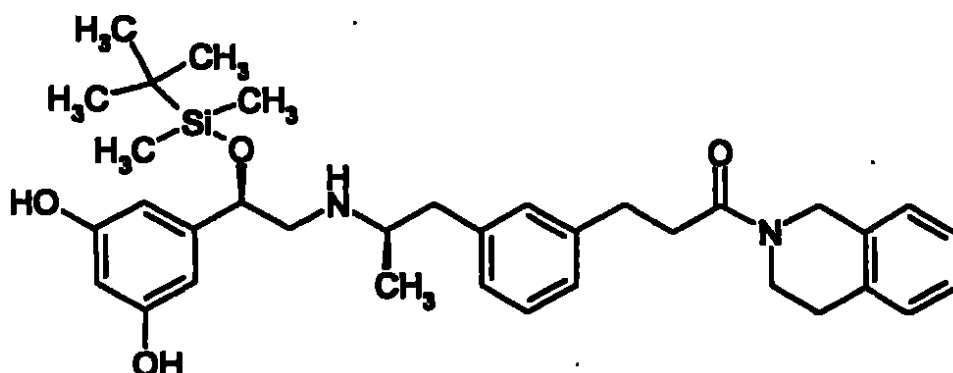
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.15 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.03 (3H, d), 2.44-2.57 (3H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 4.55-4.65 (3H, m),

137
140

6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.91 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m) ; LRMS APCI m/z 631 $[M+H]^+$

Preparation 144

- 5 **3-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-propan-1-one**

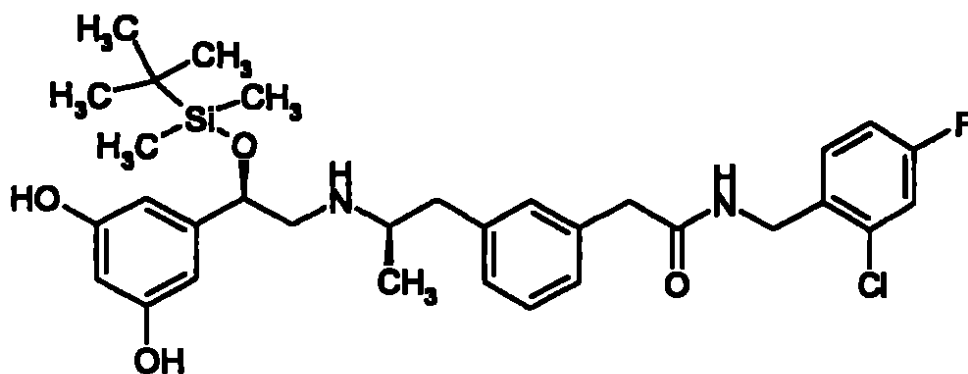


- Prepared according to the procedure used for preparation 34, using
10 Preparation 141, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and N,N-dimethylacetamide replacing N,N-dimethylformamide.

- ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.15 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 0.99 (3H, m), 2.42-2.64 (3H, m), 2.68-2.96 (8H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.55-4.67 (3H, m), 6.16 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.81-7.21 (8H, m); LRMS APCI m/z 590
15 $[M+H]^+$

Preparation 145

- 2-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxy-phenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-N-(2-chloro-4-fluorobenzyl)acetamide**



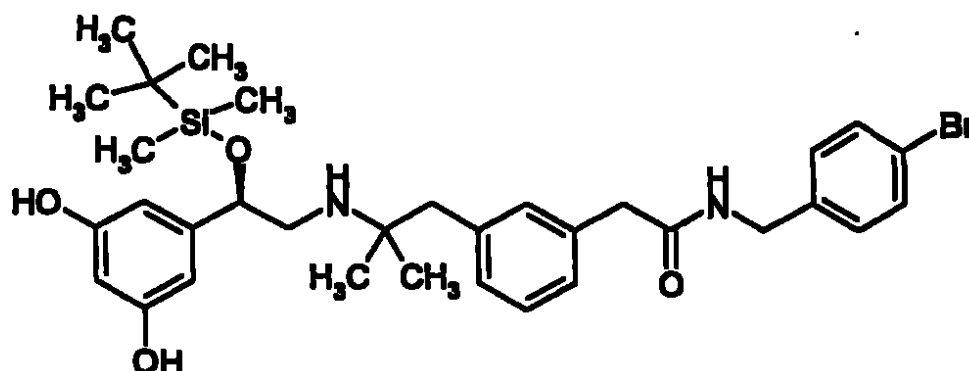
28
41

Prepared according to the procedure used for preparations 142, using the acid from Preparation 33 and 2-chloro-4-fluorobenzylamine.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.02 (3H, d), 0.00 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.04 (3H, d), 2.54-2.70 (3H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.41 (1H, s), 4.46 (1H, s),
5 4.60-4.63 (1H, m), 6.14-6.15 (1H, m), 6.22 (2H, d), 6.97-7.50 (7H, m), 7.64-7.69 (1H, m); LRMS APCI m/z 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparation 146

***N*-(4-Bromobenzyl)-2-(3-(2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino)-2-methylpropyl)phenyl)acetamide**

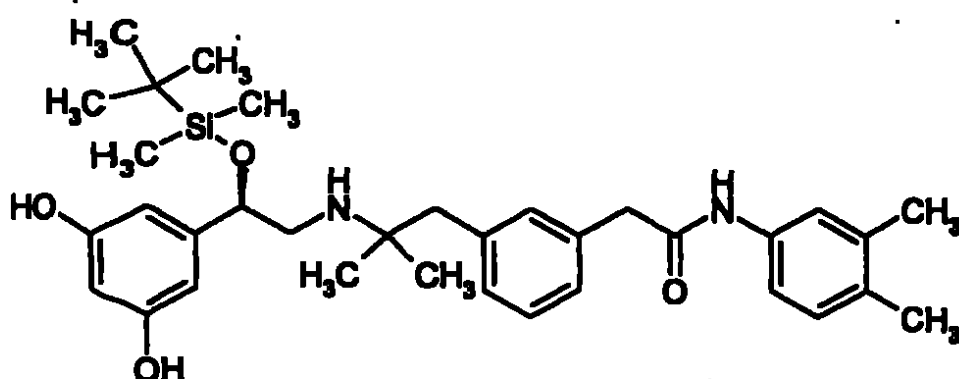


Prepared according to the procedure used for preparations 34, using the acid from Preparation 33 and 4-bromobenzylamine.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : -0.23 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.07 (d, 6H), 2.63-2.77 (m, 3H), 2.84 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.18 (t, 1H), 6.36 (s, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.42 (d, 2H).; LRMS ESI m/z 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparation 147

2-(3-(2-(2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino)-2-methylpropyl)phenyl)-*N*-(3,4-dimethylphenyl)acetamide

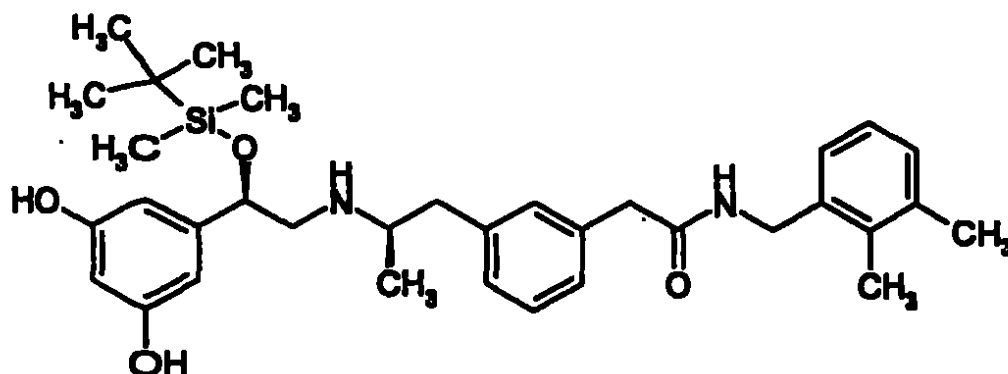
151
142

Prepared according to the procedure used for preparations 34, using the acid from Preparation 33 and 3,4-dimethylaniline.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.17 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.07 (d, 6H), 2.22 (d, 6H), 2.61-2.77 (m, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.61 (s, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.31 (s, 1H); LRMS ESI m/z 643 [M+H]⁺.

Preparation 148

- 10 2-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-N-(2,3-dimethylbenzyl)acetamide



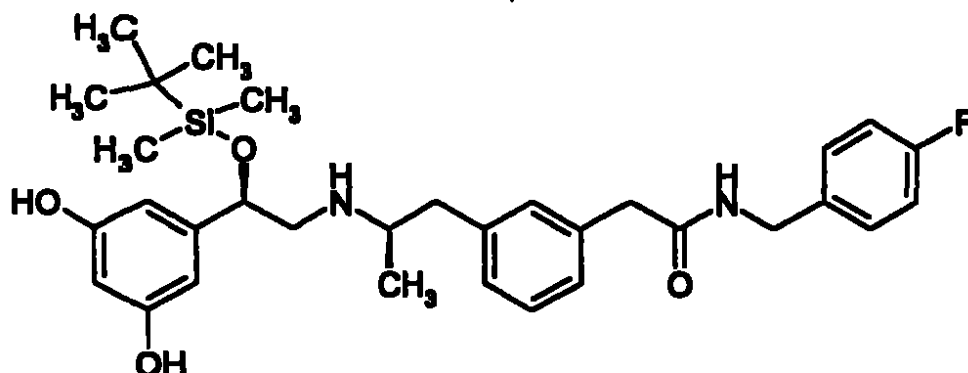
15 Prepared according to the procedure used for preparations 34, using the acid from Preparation 45 and 2,3-dimethylbenzylamine and N,N-dimethylacetamide replacing N,N-dimethylformamide.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.17 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.80 (9H, s), 0.97 (3H, d), 2.09 (3H, s), 2.21 (2.46-2.51 (1H, dd), 2.56-2.65 (2H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 3.45 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.53 (1H, dd), 5.44 (2H, s), 6.09 (1H, t), 6.17 (1H, 1), 6.18 (1H, s), 6.93-7.17 (7H, m); LRMS APCI m/z 578 [M+H]⁺.

743

Preparation 149

2-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4-fluorobenzyl)acetamide



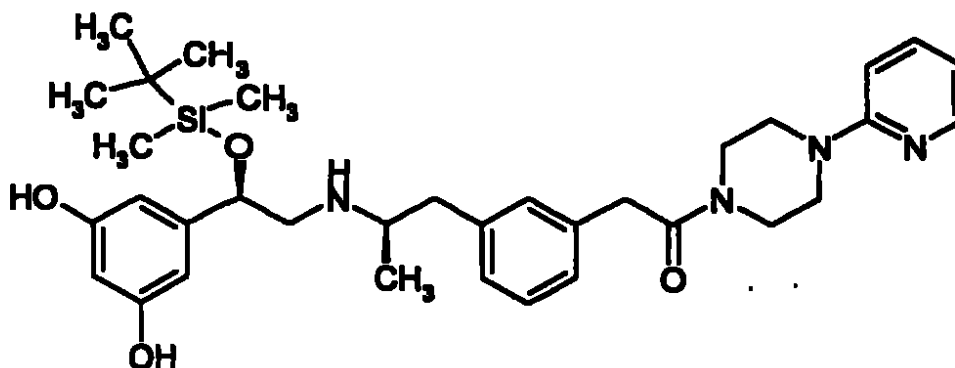
5

Prepared according to the procedure used for preparations 34, using the acid from Preparation 45 and 4-fluorobenzylamine and *N,N*-dimethylacetamide replacing *N,N*-dimethylformamide.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.17 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.80 (9H, s), 0.98 (3H, d), 2.47 (1H, dd), 2.55-2.64 (1H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.53 (1H, dd), 6.09-6.11 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.91-7.02 (4H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.13 (1H, t), 7.17-7.23 (2H, m); LRMS APCI *m/z* 567 [M+H]⁺.

15 **Preparation 150**

2-(3-{2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)-1-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)ethanone



144

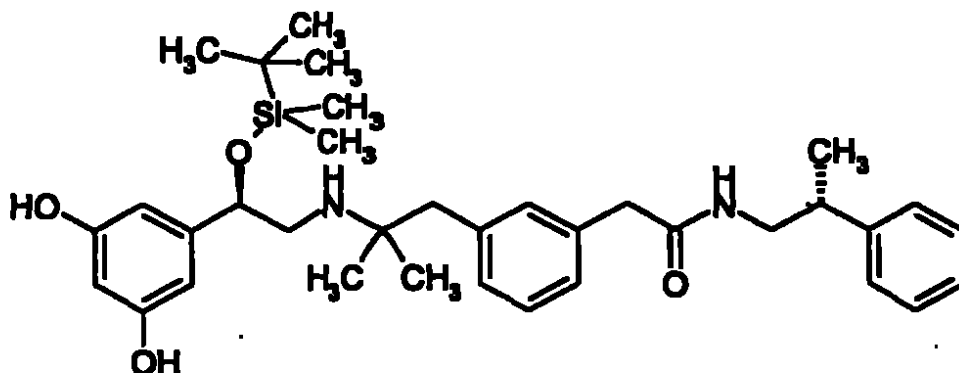
Prepared according to the procedure used for preparations 34, using the acid from Preparation 45 and 1-pyridin-2-ylpiperazine, and N,N-dimethylacetamide replacing N,N-dimethylformamide.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: -0.12 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.12 (3H, d), 2.66 (1H, dd), 2.88-2.93 (2H, m), 3.04-3.10 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.32-3.43 (4H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 4.81-4.85 (1H, m), 6.18 (1H, t), 6.25 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.60-6.63 (1H, m), 6.72 (1H, d), 7.04-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.46 (1H, dt), 8.00 (1H, d) ; LRMS APCI m/z 606 [M+H]⁺.

10

Preparation 151

2-{3-[2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamino]-2-methylpropyl]phenyl}-N-(2-phenylpropyl)acetamide



15 The title compound was prepared from the compound of preparation 33 and the appropriate amine using the method described for preparation 34 and was isolated as a white foam.

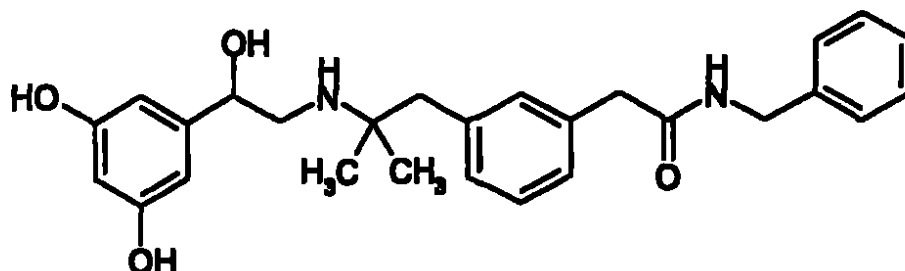
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ -0.20 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.74 (9H, s), 1.02 (3H, d), 1.09 (3H, d), 2.62 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 2.88-2.97 (2H, m), 3.04 (1H, dd), 3.16-3.24 (1H, m), 3.27-3.88 (2H, m), 3.41 (2H, s), 4.74 (1H, dd), 6.19 (1H, t), 6.27 (1H, s), 6.28 (1H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13-7.27 (4H, m).

20

LRMS APCI m/z 578 [M+H]⁺.

Example 1

25 **N-Benzyl-2-{3-[2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl]phenyl}acetamide**

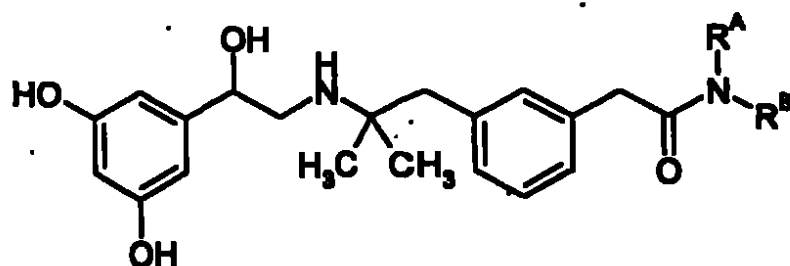
142
145

To a solution of the acid of preparation 9 (50mg, 0.10mmol) and benzylamine (14mg, 0.13mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1mL) *O*-(1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (50mg, 0.13mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3mL) was added and the reaction stirred for 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97.5:2.5:0.25-90:10:1) gave the desired product, 17mg (37%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.02 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.84-2.64 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.53-4.57 (1H, q), 6.18 (1H, s), 6.33 (2H, s), 7.02-7.04 (2H, d), 7.12-7.28 (7H, m).

LRMS: *m/z* APCI⁺ 449 [MH⁺].

Examples 2-11



15

A solution of the acid from preparation 9 (30μmol) in *N,N*-dimethylformamide (100μL) was added to the appropriate amine (HNR^AR^B) (30μmol) in *N,N*-dimethylformamide (100μL) and the reaction mixture was sealed and shaken. A solution of *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (11.38mg, 30μmol) in *N,N*-dimethylformamide (200μL) was added, the reaction mixture sealed and shaken and allowed to stand at room temperature for 4 days. The reaction mixture was purified directly by

20

146

HPLC using a Phenomenex Luna C18 column (150x10mm, 10µm), at a flow rate of 8mL/min and detection at 225nm, using the following gradient system.

A-0.05% aqueous diethylamine

5 B-acetonitrile

Time (min)	%B
0-0.2	5
0.2-8	5-95
8-9.6	95

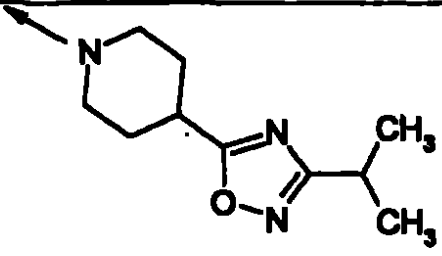
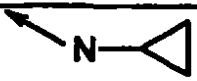
Each product was analysed using a Phenomenex Luna C18 (30 x 4.6mm, 5µm) column at a flow rate of 2.5mL/min using the gradient described in the table below.

10

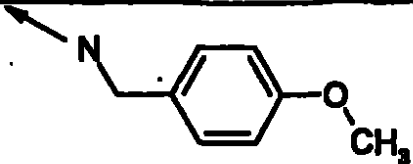
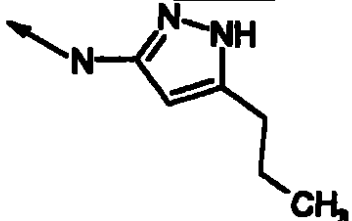
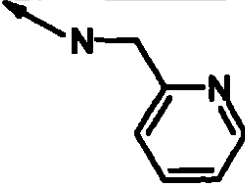
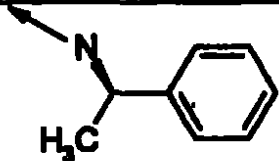
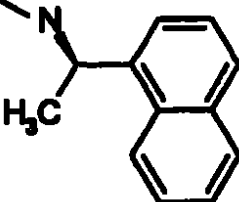
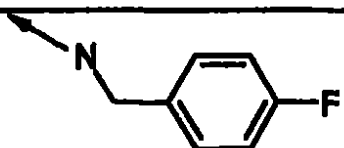
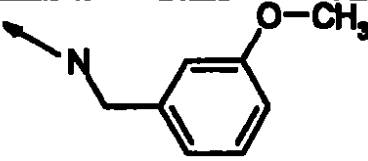
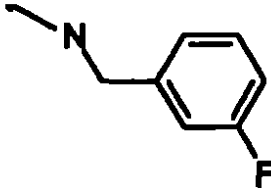
A-5% 6.5mM ammonium acetate in water:acetonitrile (95:5)

B-acetonitrile

Time (min)	%B
0	0
3	95
3.5	95

Example	-NR ^A R ^B	M ⁺	Retention time (min)
2		538.3	1.67
3		398.22	1.21

~~147~~
147

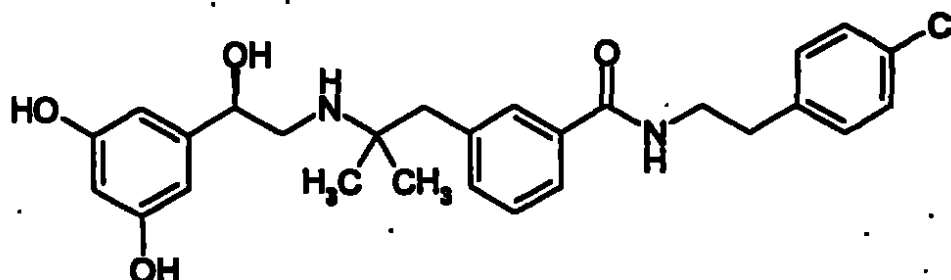
4		478.25	1.58
5 ^A		486.26	1.51
6		449.23	1.32
7		482.25	1.57
8		512.27	1.82
9		486.23	1.64
10		478.28	1.6
11		486.23	1.6

148

A = 3-amino-5-ethyl-1H-pyrazole prepared as described in WO 03/048133

Example 12

N-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-3-[2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-benzamide



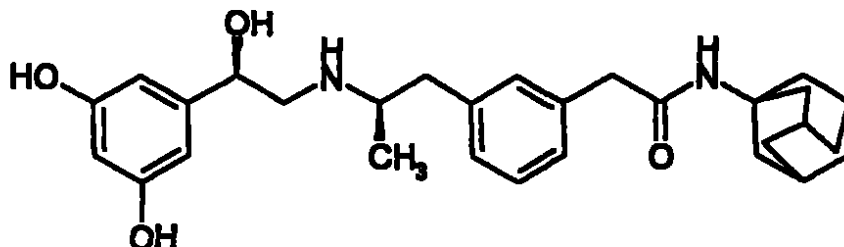
Ammonium fluoride (1.08g, 29.2mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 15 (1.56g, 2.61mmol) in methanol (25mL) and water (18mL) at room temperature. The reaction was heated to 40°C for 48 hours, cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 then 95:5:0.5 then 90:10:1) to furnish the title compound as a brown solid, 885mg.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.75 (6H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, dd), 6.23 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.33 (6H, m), 7.67 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 484 [M+H⁺].

Example 13

N-Adamantan-1-yl-2-(3-[2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl)-acetamide



149

Ammonium fluoride (100mg, 2.70mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 30 (160mg, 0.27mmol) in methanol (2mL) and water (1mL) at room temperature. The reaction was heated to 40°C for 12 hours, cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*.

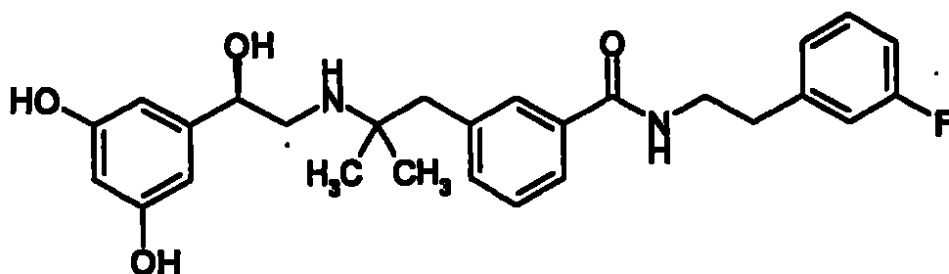
- 5 The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (93:7:0.7) to furnish the title compound as a white foam, 78mg.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.07 (3H, d), 1.68 (6H, s), 2.01 (9H, m), 2.60 (4H, m), 2.91 (1H, m), 3.40 (2H, s), 4.50 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.99
10 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.18 (1H, t).

LRMS: m/z electrospray 479 [M+H⁺], 477 [M-H].

Example 14

- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-
15 [2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 36 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

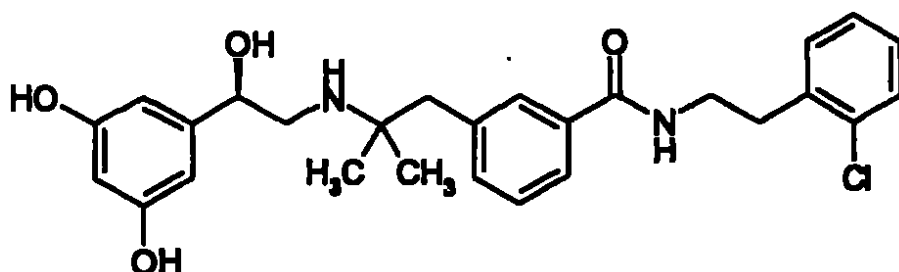
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.11 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.74-2.82 (2H, m),
20 2.90-3.00 (4H, m), 3.62-3.66 (2H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 6.23-6.24 (1H, m),
6.39 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.10-7.12 (1H,
m), 7.29-7.43 (3H, m), 7.65-7.69 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 467 [M+H⁺].

25 Example 15

N-[2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide

150



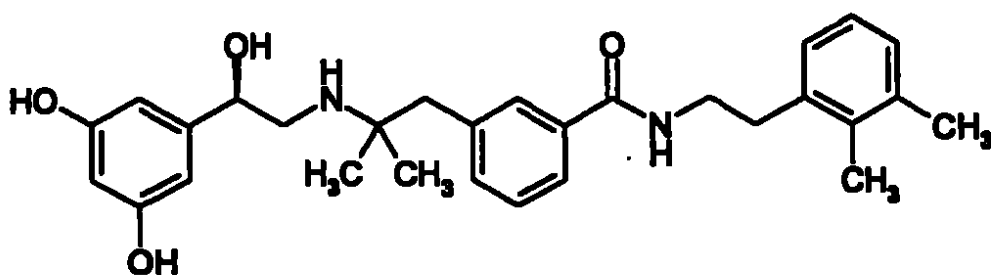
The title compound was prepared from the compound of preparation 37 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.10 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.76-2.84 (2H, m),
 5 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.14 (2H, m), 3.66-3.70 (2H, m), 4.61-4.64 (1H, m),
 6.22-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.40 (1H, s), 7.21-7.28 (2H, m), 7.35-7.42 (4H,
 m), 7.66-7.69 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 483 [M+H⁺].

10 Example 16

3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 38 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

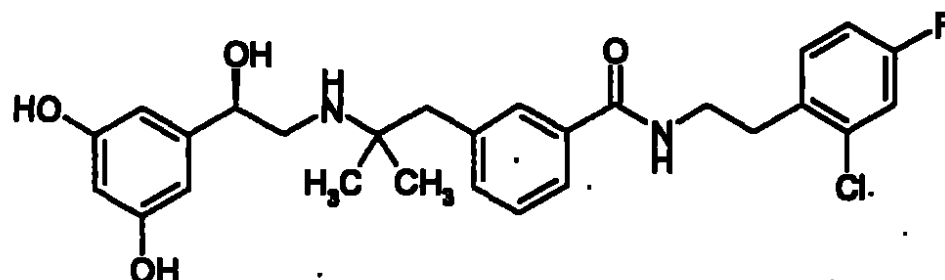
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.14 (3H, s), 1.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.31 (3H,
 s), 2.80-3.02 (6H, m), 3.56-3.59 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 6.24-6.25 (1H, m),
 6.40 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.99-7.07 (3H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.68-7.72 (2H,
 m).

20 LRMS: m/z APCI 477 [M+H⁺].

Example 17

151
151

N-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide



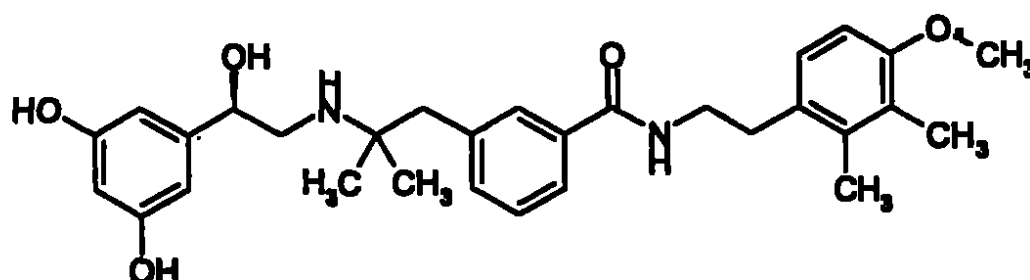
The title compound was prepared from the compound of preparation 39 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.09 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.75-2.83 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 4.61-4.64 (1H, m), 6.22-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.40 (1H, s), 7.01-7.06 (1H, m), 7.21-7.24 (1H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.65-7.68 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 501 [M+H⁺].

Example 18

3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(4-methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide



15

The title compound was prepared from the compound of preparation 40 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.12 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.77-3.00 (6H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 6.23-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.72-6.74 (1H, d), 7.01-7.03 (1H, d), 7.37-7.44 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.72 (1H, m).

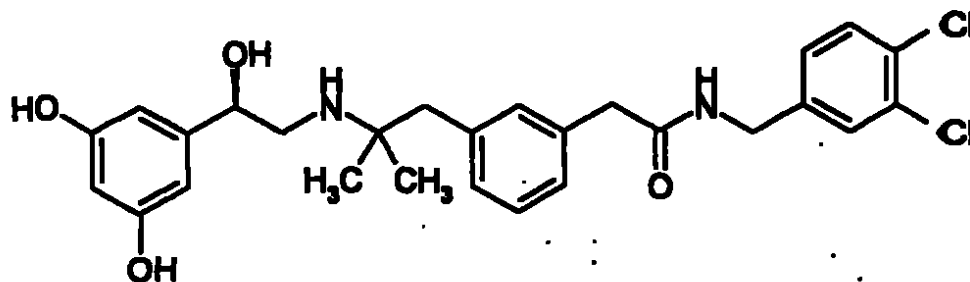
20

LRMS: m/z APCI 507 [M+H⁺].

152

Example 19

N-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-acetamide



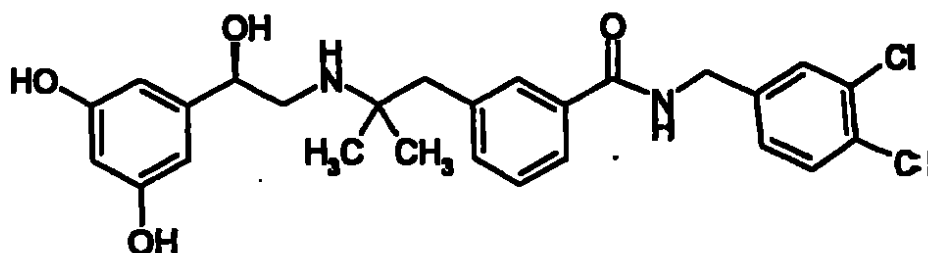
- 5 The title compound was prepared from the compound of preparation 34 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.02 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.54 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.36 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.15 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.43 (1H, d).

- 10 LRMS: m/z electrospray 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Example 20

N-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-[2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-benzamide



- 15 The title compound was prepared from the compound of preparation 41 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.16 (3H, s), 1.20 (3H, s), 2.83-3.01 (4H, m), 4.59 (2H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.39 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, m), 7.41-7.55 (4H, s), 7.76-7.80 (2H, s).

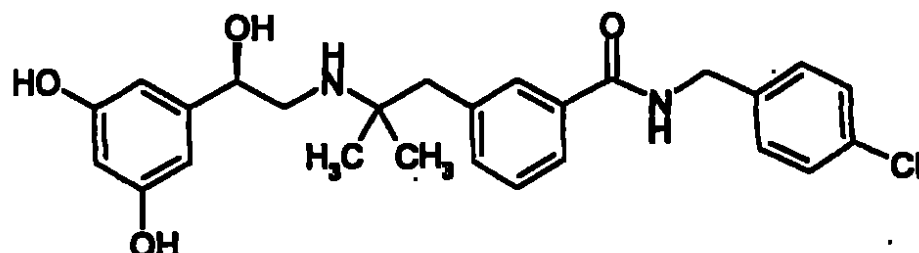
- 20

LRMS: m/z APCI 503 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Example 21

153

N-(4-Chloro-benzyl)-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 42 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

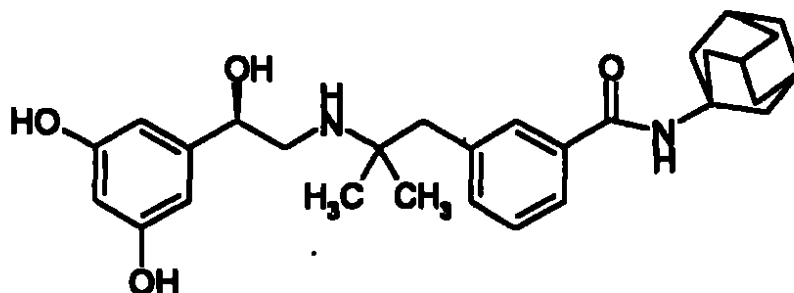
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.10 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.76-2.82 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.34-7.45 (6H, m), 7.74-7.77 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10

Example 22

N-Adamantan-1-yl-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 43 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

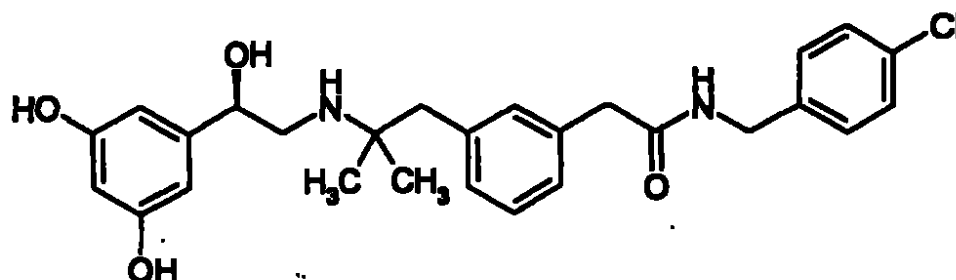
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.27 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.79-1.81 (6H, m), 2.14 (3H, m), 2.21-2.22 (6H, m), 2.95-3.09 (4H, m), 4.71-4.74 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.42 (1H, s), 7.40-7.46 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.68-7.70 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 480 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Example 23

155-55

N-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 46 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

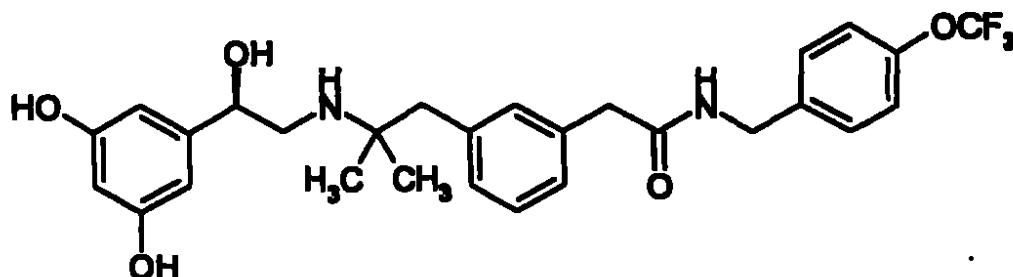
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.01 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.54 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.34 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.20 (6H, m).

LRMS: m/z electrospray 483 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10

Example 24

N-(4-Trifluoromethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 47 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

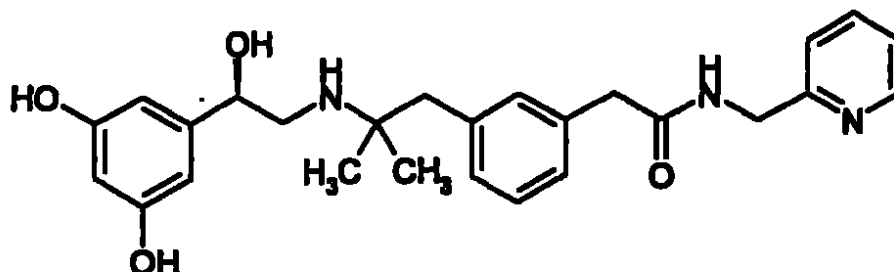
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.54 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.34 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.20 (7H, m).

LRMS: m/z electrospray 533 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Example 25

155-52

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-pyridin-2-ylmethyl-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 48 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

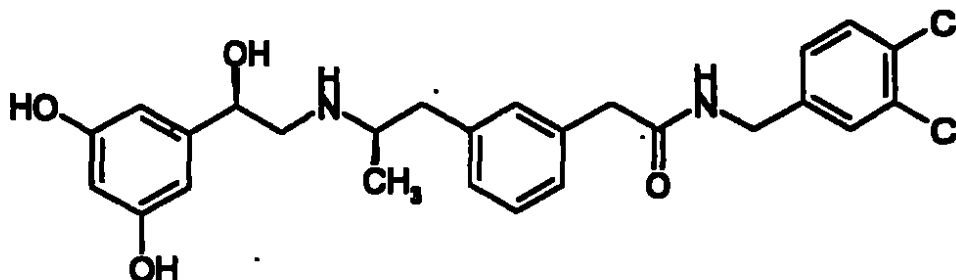
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.74 (4H, m), 3.59 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.54 (1H, m), 6.16 (1H, s), 6.35 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.20 (5H, m), 7.72 (1H, t), 8.42 (1H, d).

LRMS: m/z electrospray 450 [M+H⁺].

10

Example 26

N-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 49 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

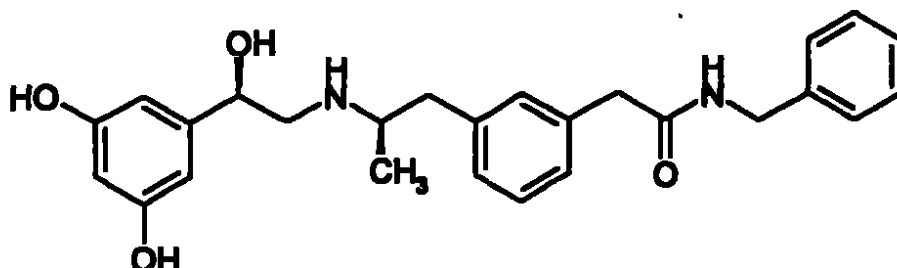
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.01 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.54 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.03 (5H, m), 7.38 (2H, m).

LRMS: m/z electrospray 503 [M+H⁺].

Example 27

150

N-(Benzyl)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 50 using the method described for example 12 and was isolated as a brown foam.

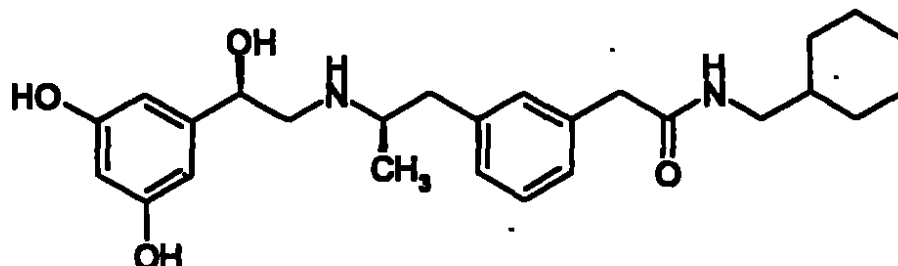
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, d), 2.57 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.81 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.20 (6H, m).

LRMS: m/z APCI 435 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 433 $[\text{M}-\text{H}]$.

10

Example 28

N-Cyclohexylmethyl-2-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 51 using the method described for example 12 and was isolated as a brown foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.88 (2H, m), 1.06 (3H, d), 1.18 (3H, m), 1.42 (1H, m), 1.68 (5H, m), 2.58 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.81 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.99 (2H, d), 3.46 (2H, s), 4.53 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.00 (1H, m), 7.08 (2H, m), 7.19 (1H, m).

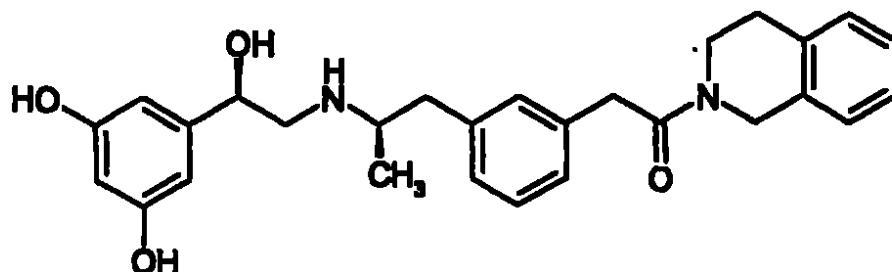
20

LRMS: m/z APCI 441 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 439 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 29

157/5

1-(3,4-Dihydro-1H-Isoquinolin-2-yl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-ethanone



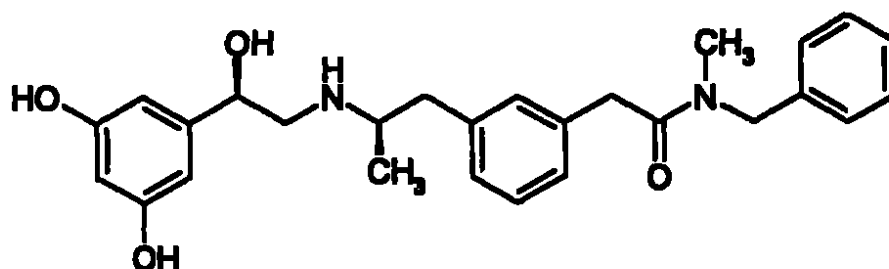
The title compound was prepared from the compound of preparation 52 using the method described for example 12 and was isolated as a brown foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.00 (3H, m), 2.57 (7H, m), 3.70 (1H, m), 3.80 (3H, m), 4.50 (1H, m), 4.68 (2H, d), 6.16 (1H, m), 6.26 (2H, s), 7.01 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 461 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 459 $[\text{M}-\text{H}]$.

10 Example 30

N-Benzyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-methyl-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 53 using the method described for example 12 and was isolated as a brown foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.62 (3H, m), 2.88 (5H, m), 3.78 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.58 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.26 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.20 (5H, m).

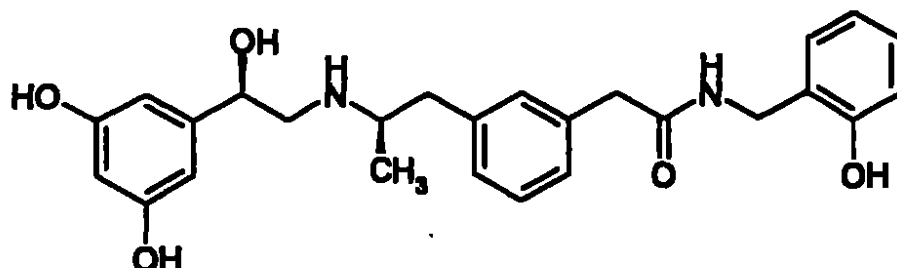
LRMS: m/z APCI 449 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 447 $[\text{M}-\text{H}]$.

20

Example 31

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-hydroxy-benzyl)-acetamide

450



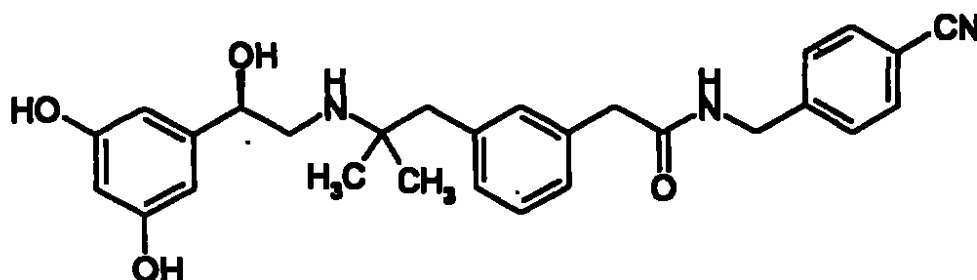
The title compound was prepared from the compound of preparation 54 using the method described for example 12 and was isolated as a brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.56 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.53 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 6.76 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.08 (4H, m), 7.18 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 451 [M+H⁺], 449 [M-H].

Example 32

10 N-(4-Cyano-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 55 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

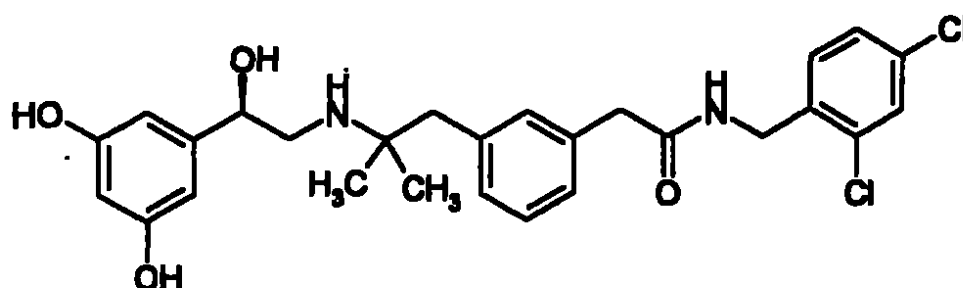
15 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.13 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.61 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.11 (1H, d), 7.21 (2H, s), 7.28 (1H, m), 7.42 (2H, d), 7.87 (2H, d).

LRMS: m/z electrospray 474 [M+H⁺], 472 [M-H].

20 Example 33

N-(2,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide

156
154



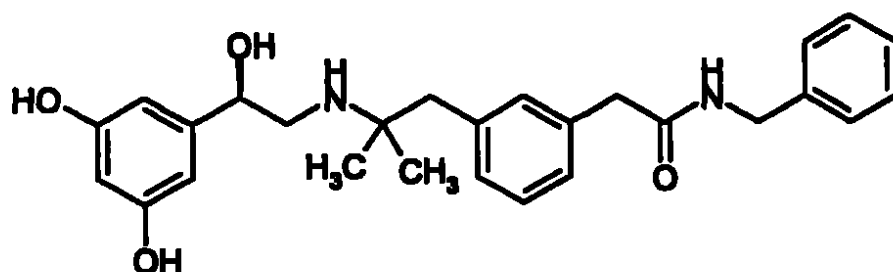
The title compound was prepared from the compound of preparation 56 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.12 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.60 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.11 (1H, d), 7.20 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.47 (1H, s).

LRMS: m/z electrospray 517 [M+H⁺], 515 [M-H].

Example 34

10 N-(Benzyl)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl)-acetamide

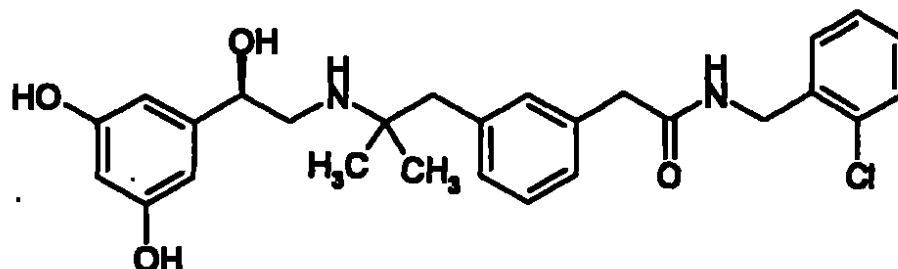


Triethylamine trihydrofluoride (42uL, 0.25mmol) was added in one portion to a stirred solution of the compound of preparation 57 (130mg, 0.23mmol) in methanol (4mL) at room temperature. The reaction was stirred for 12 hours and then the pH adjusted to pH 7 using trifluoroacetic acid. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95:5:0.5 then 90:10:1) to furnish the title compound as a white foam, 80mg.

20 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.79 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, t), 6.33 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.25 (6H, m).

LRMS: m/z electrospray 449 [M+H⁺].

160

Example 35**N-(2-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide**

5

The title compound was prepared from the compound of preparation 58 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

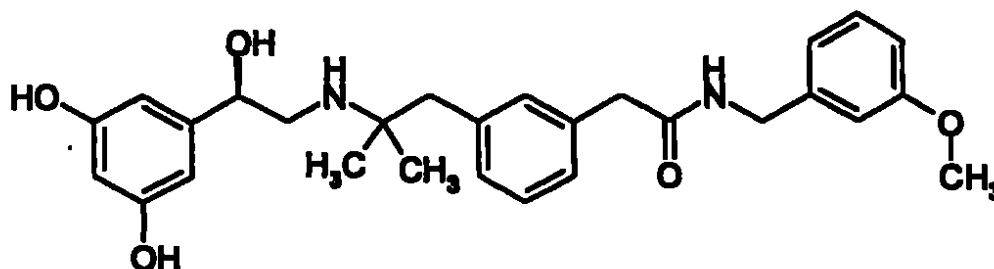
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.70 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.56 (1H, m), 6.18 (1H, s), 6.34 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.18 (6H, m), 7.17 (1H, d).

10

LRMS: m/z electrospray 483 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Example 36**N-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide**

15



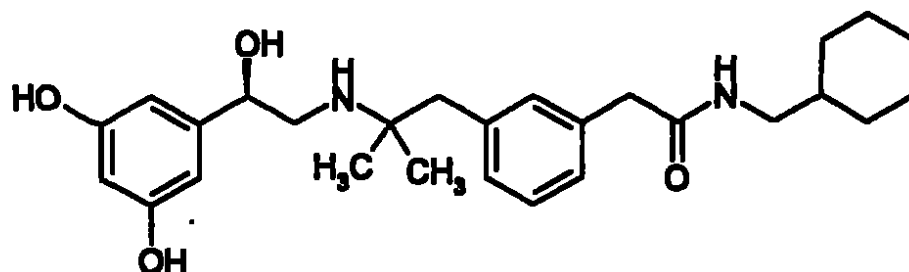
The title compound was prepared from the compound of preparation 59 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.72 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.56 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.32 (2H, s), 6.78 (2H, m), 7.03 (1H, d), 7.18 (5H, m).

20

LRMS: m/z electrospray 479 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

16/28

Example 37**N-(Cyclohexylmethyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide**

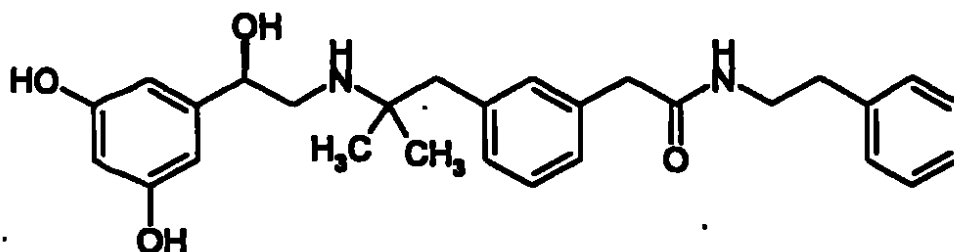
5 The title compound was prepared from the compound of preparation 60 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.91 (2H, m), 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.18 (3H, m), 1.44 (1H, m), 1.70 (5H, m), 2.70 (3H, m), 2.84 (1H, m), 3.02 (2H, d), 3.46 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.17 (1H, t), 6.34 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.17 (2H, d), 7.22 (1H, t).

LRMS: m/z APCI 455 [M+H⁺].

Example 38

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 61 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

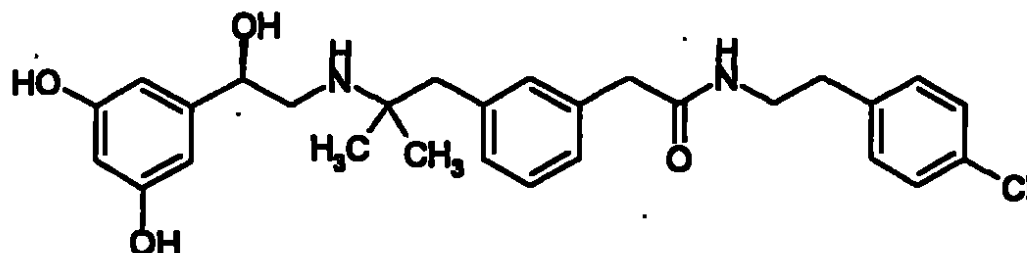
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.73 (6H, m), 3.42 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.33 (2H, s), 7.15 (8H, m).

LRMS: m/z electrospray 463 [M+H⁺], 461 [M-H].

Example 39

152

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-chlorophenethyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 62 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

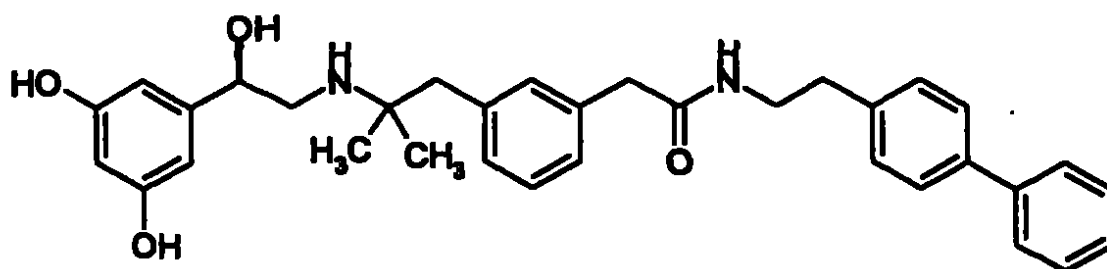
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.73 (6H, m), 3.43 (2H, m), 3.42 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.36 (2H, s), 7.08 (5H, m), 7.21 (3H, m).

LRMS: m/z electrospray 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 495 $[\text{M}-\text{H}]$.

10

Example 40

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-phenylphenethyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 63 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.73 (6H, m), 3.43 (4H, m), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.33 (2H, s), 7.08 (3H, m), 7.21 (3H, m), 7.31 (1H, t), 7.42 (2H, m), 7.51 (2H, d), 7.56 (2H, d).

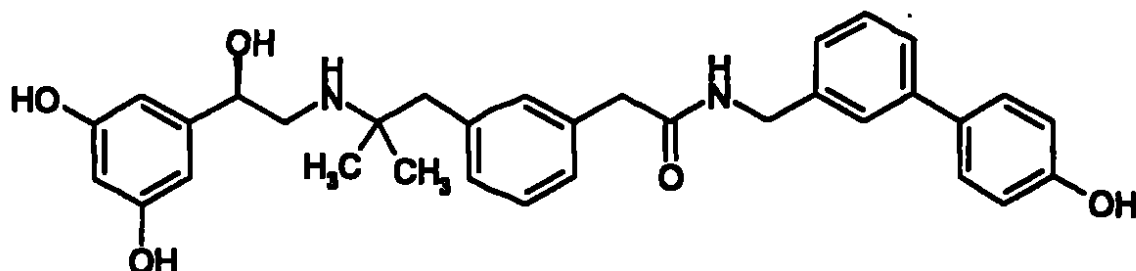
LRMS: m/z electrospray 540 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20

Example 41

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)-acetamide

163



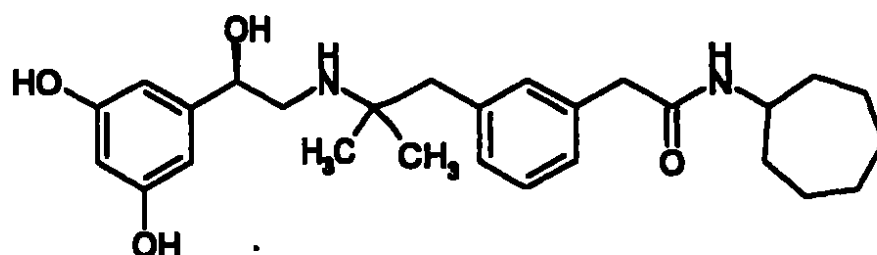
The title compound was prepared from the compound of preparation 64 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.73 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.19 (1H, m), 6.33 (2H, s), 6.83 (2H, d), 7.07 (1H, d), 7.13 (2H, d), 7.23 (2H, m), 7.38 (5H, m).

LRMS: m/z electrospray 541 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 539 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 42

- 10 **N-Cycloheptyl-2-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl)-acetamide**



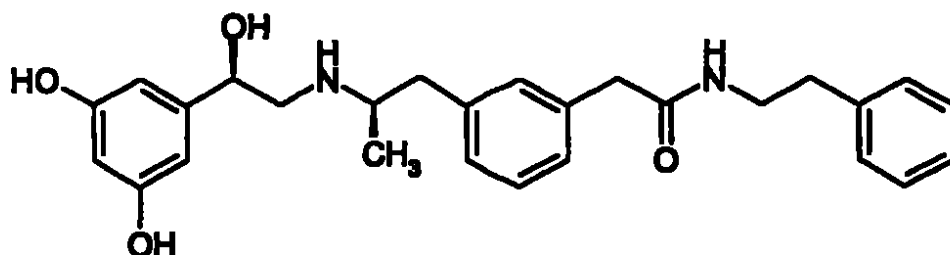
The title compound was prepared from the compound of preparation 65 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

- 15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.58 (10H, m), 1.86 (2H, m), 2.73 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.80 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.32 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.23 (1H, t).

LRMS: m/z electrospray 455 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 453 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Example 43

- 2-(3-(2-(2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl)-N-phenethyl-acetamide**

764
164

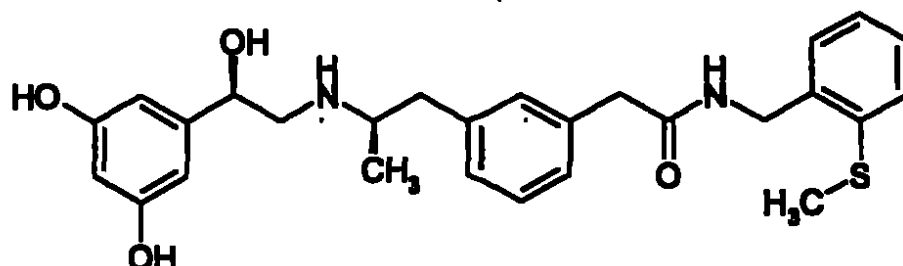
The title compound was prepared from the compound of preparation 66 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.78 (7H, m), 3.40 (4H, m), 4.52 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.08 (9H, m).

LRMS: m/z APCI 447 [M-H].

Example 44

10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide



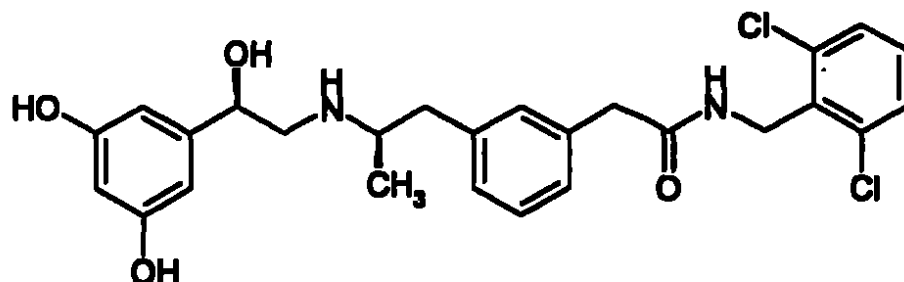
The title compound was prepared from the compound of preparation 67 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

15 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.44 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.75 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.10 (8H, m).

Example 45

20 N-(2,6-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide

165
26



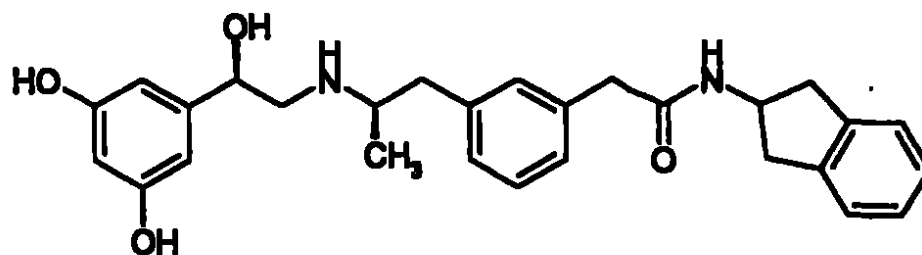
The title compound was prepared from the compound of preparation 68 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.54 (1H, m), 2.78 (5H, m), 3.48 (2H, s), 4.52 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.15 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.00 (1H, m), 7.08 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.38 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 503 [M+H⁺].

Example 46

10 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl)-N-Indan-2-yl-acetamide**



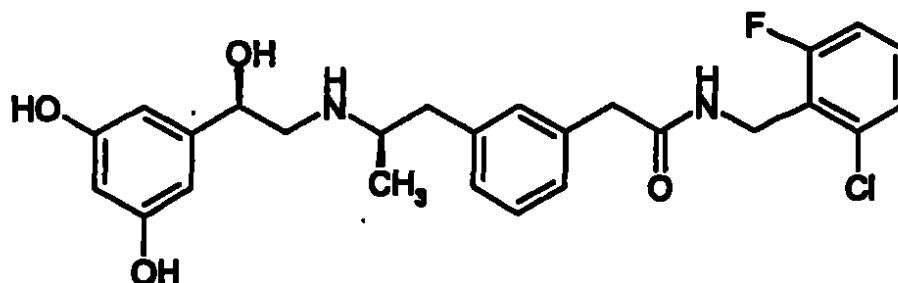
The title compound was prepared from the compound of preparation 69 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

15 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.78 (6H, m), 3.22 (2H, m), 3.45 (2H, s), 4.56 (2H, m), 6.15 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.00 (8H, m).

LRMS: m/z APCI 461 [M+H⁺].

Example 47

20 **N-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl)-acetamide**

163
166

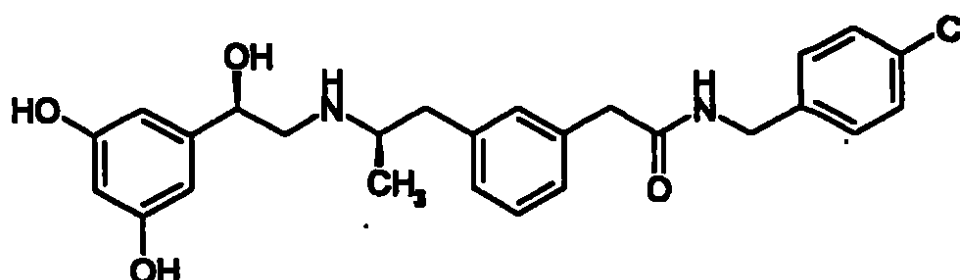
The title compound was prepared from the compound of preparation 70 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.54 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.57 (3H, m), 6.15 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.27 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 487 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 485 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 49

N-(4-Chlorobenzyl)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)-propyl)-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 72 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

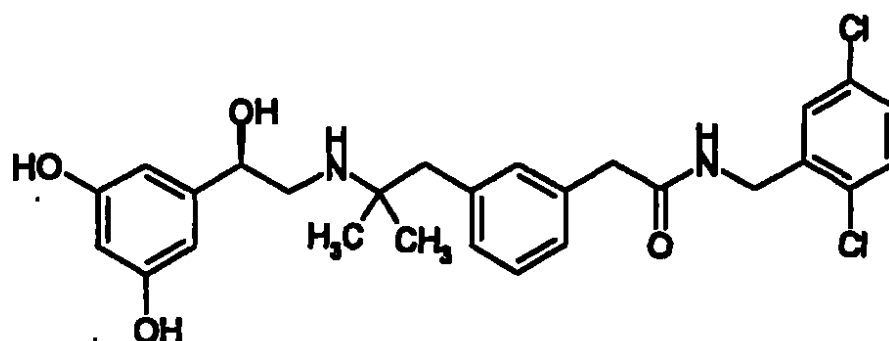
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.48 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.57 (1H, m), 6.16 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.02 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.11 (1H, m), 7.20 (3H, m), 7.28 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 467 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Example 50

N-(2,5-Dichloro-benzyl)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl)-acetamide

1679



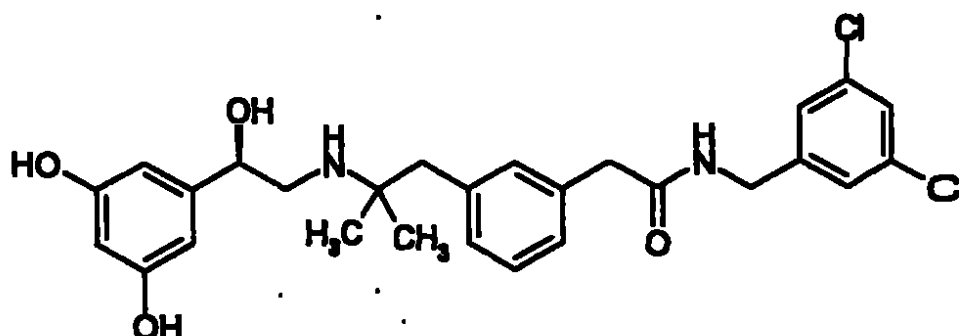
The title compound was prepared from the compound of preparation 73 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.12 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.20 (6H, m), 7.39 (1H, d).

LRMS: m/z electrospray 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 515 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 51

- 10 N-(3,5-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 74 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

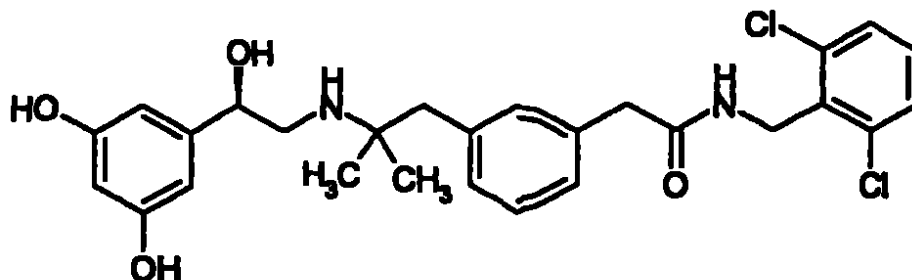
15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.59 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.17 (3H, m), 7.28 (1H, d), 7.32 (1H, m).

LRMS: m/z electrospray 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 515 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Example 52

160

N-(2,6-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 75 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

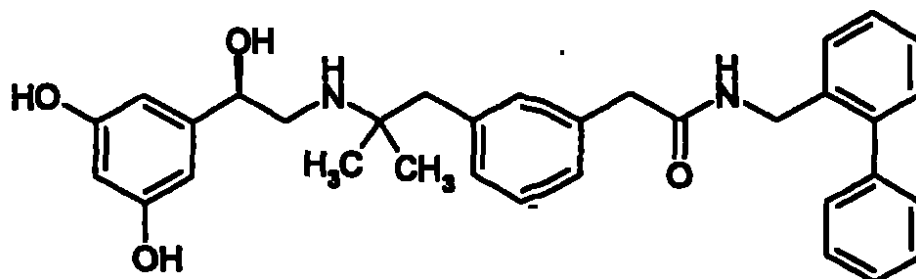
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.10 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.82 (4H, m), 3.54 (2H, s), 4.60 (1H, m), 4.71 (2H, s), 6.22 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.07 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, m).

LRMS: m/z electrospray 520 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 518 $[\text{M}-\text{H}]$.

10

Example 53

N-Biphenyl-2-ylmethyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 76 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

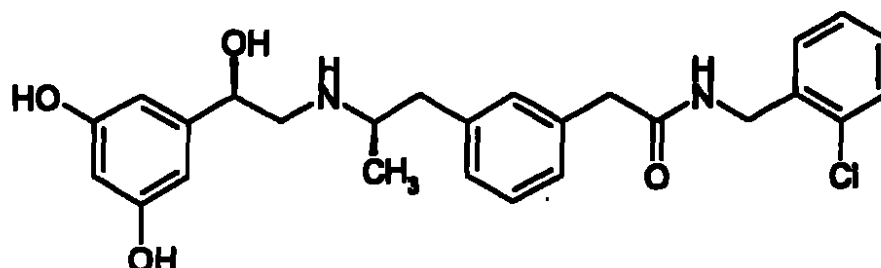
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.14 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.11 (13H, m).

LRMS: m/z electrospray 527 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 525 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 54

166
169

N-(2-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



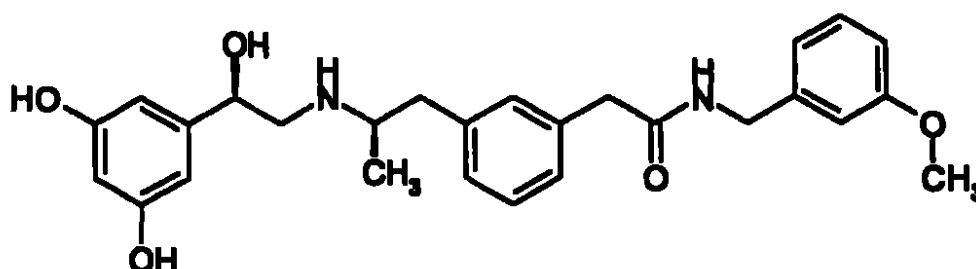
The title compound was prepared from the compound of preparation 77 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.56 (1H, m), 2.80 (4H, m), 3.55 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.19 (8H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10 Example 55

N-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 78 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

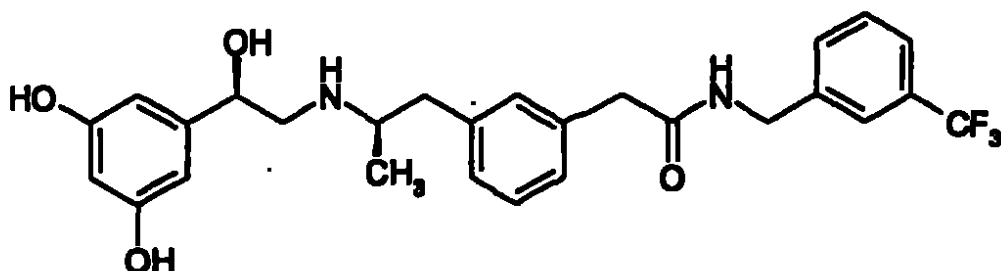
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.60 (5H, m), 3.51 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.51 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.25 (2H, s), 6.75 (3H, m), 7.02 (1H, m), 7.21 (4H, m).

LRMS: m/z APCI 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20

Example 56

N-(3-Trifluoromethylbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide

167
170

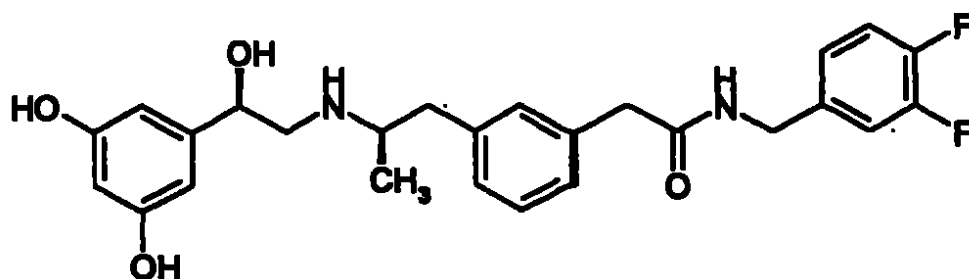
The title compound was prepared from the compound of preparation 79 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.57 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.51 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.03 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.53 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 503 [M+H⁺], 501 [M-H].

10 Example 57

N-(3,4-Difluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 80 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.15 (5H, m).

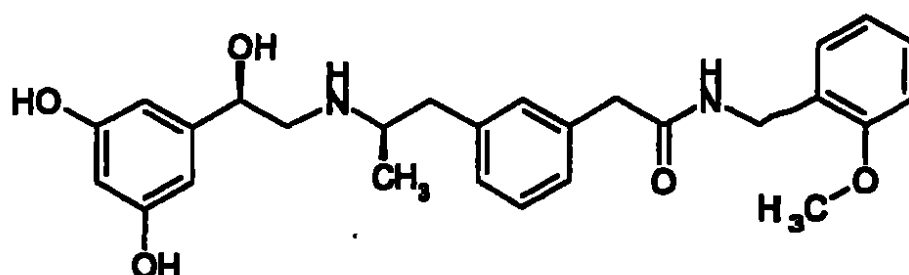
LRMS: m/z APCI 471 [M+H⁺], 469 [M-H].

20

Example 58

N-(2-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide

161



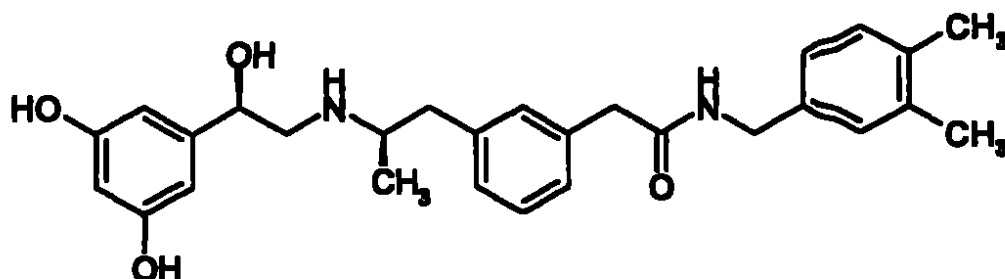
The title compound was prepared from the compound of preparation 81 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.57 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.23 (2H, s), 6.84 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.15 (2H, m), 7.21 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 463 $[\text{M}-\text{H}]$.

10. Example 59

N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 82 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

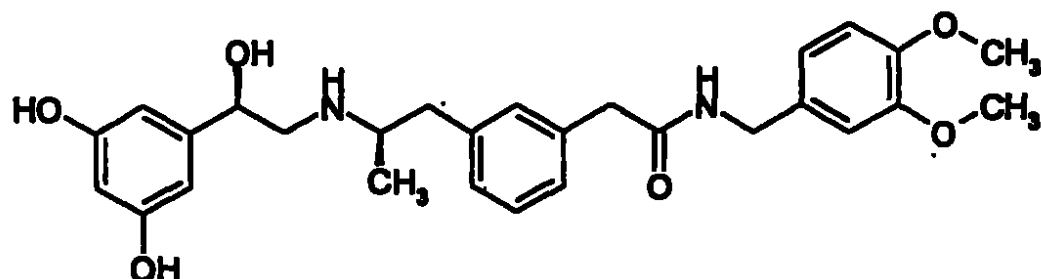
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, d), 2.19 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.57 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.49 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.49 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.93 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.01 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.19 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 463 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 461 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 60

169
172

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



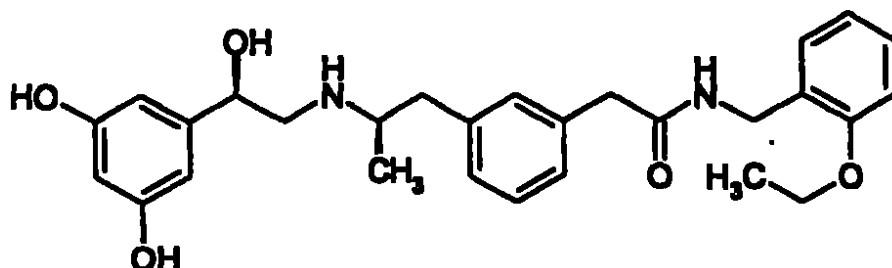
The title compound was prepared from the compound of preparation 83 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04 (3H, d), 2.57 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.50 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.78 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 495 [M+H⁺], 493 [M-H].

Example 61

N-(2-Ethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide



15

The title compound was prepared from the compound of preparation 84 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04 (3H, d), 1.35 (3H, t), 2.57 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.00 (2H, q), 4.36 (2H, s), 4.50 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.25 (2H, s), 6.83 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.15 (2H, m), 7.19 (2H, m).

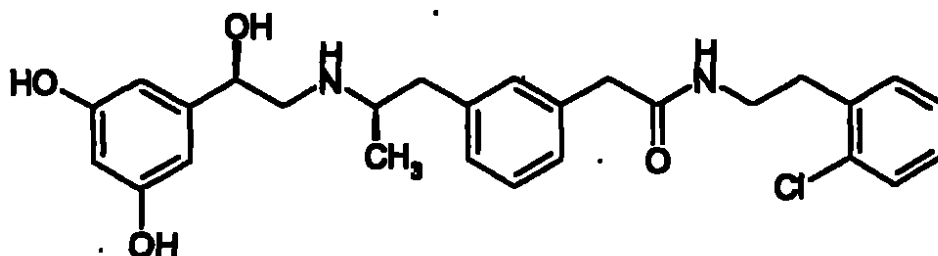
20

LRMS: m/z APCI 479 [M+H⁺], 477 [M-H].

123

Example 62

N-[2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(3-[2-(2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl]-phenyl)-acetamide



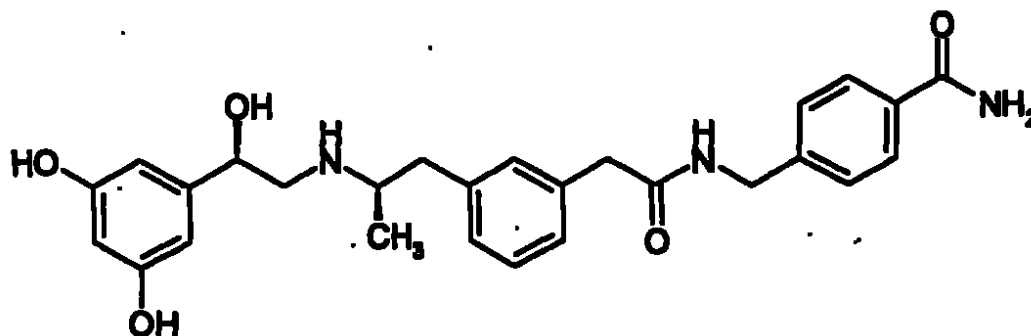
5 The title compound was prepared from the compound of preparation 85 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.67 (2H, m), 2.81 (1H, m), 2.88 (3H, m), 3.43 (4H, m), 4.53 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 7.04 (3H, m), 7.20 (6H, m).

10 LRMS: m/z APCI 483 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 481 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 63

4-[[2-(3-[2-(2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl]-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzamide



15

The title compound was prepared from the compound of preparation 86 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, d), 2.57 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.58 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.51 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.07 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (2H, d), 7.80 (2H, d).

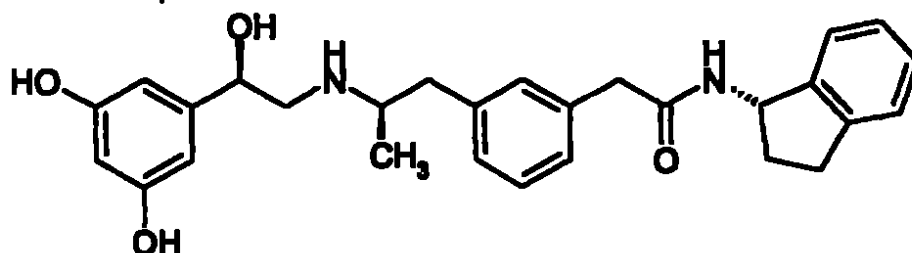
20

LRMS: m/z APCI 478 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 476 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 64

174

2-{3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl}-N-indan-1-yl-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 87 using the method described for example 12 and was isolated as a pale brown foam.

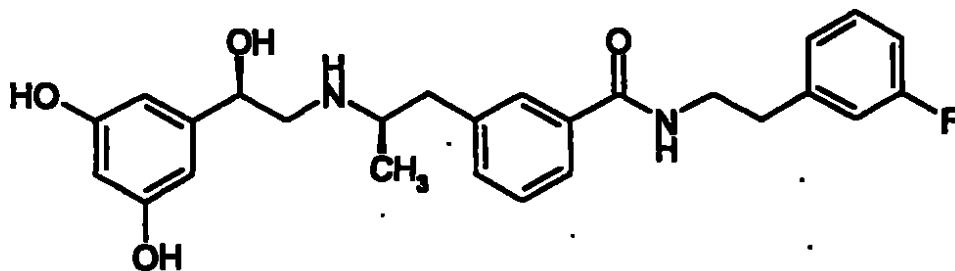
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 1.81 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.72 (2H, m), 2.87 (4H, m), 3.52 (2H, m), 4.53 (1H, m), 5.36 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.14 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 461 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 459 $[\text{M}-\text{H}]$.

10

Example 65

3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-N-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 94 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

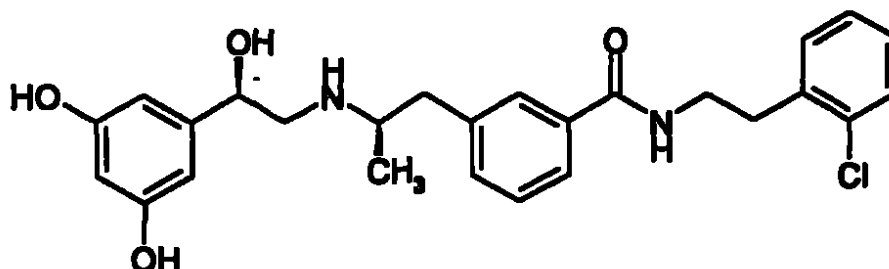
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, d), 2.80 (7H, m), 3.59 (2H, m), 4.55 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.26 (2H, s), 7.01 (3H, m), 7.30 (3H, m), 7.58 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 453 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20

Example 66

3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide

122
131

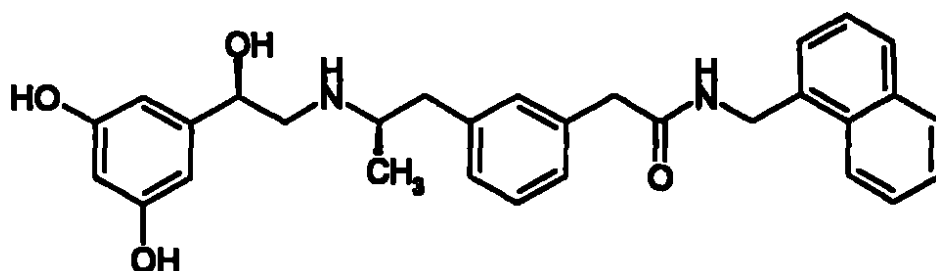
The title compound was prepared from the compound of preparation 95 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.81 (5H, m), 3.07 (2H, t), 3.63 (2H, t), 4.53 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.26 (2H, s), 7.20 (6H, m), 7.55 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 [M+H⁺].

Example 67

2-{3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl)-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamide



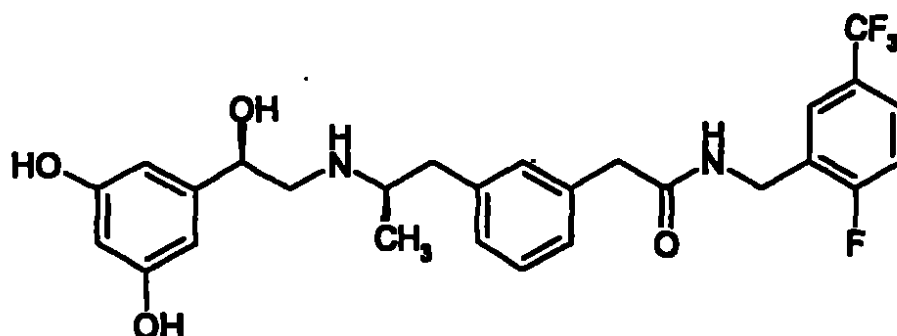
The title compound was prepared from the compound of preparation 96 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.98 (3H, d), 2.47 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.78 (2H, m), 3.54 (2H, s), 4.51 (1H, m), 4.80 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.40 (4H, m), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.90 (1H, d).

LRMS: m/z APCI 485 [M+H⁺], 483 [M-H].

Example 68

2-{3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl)-N-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide

173
176

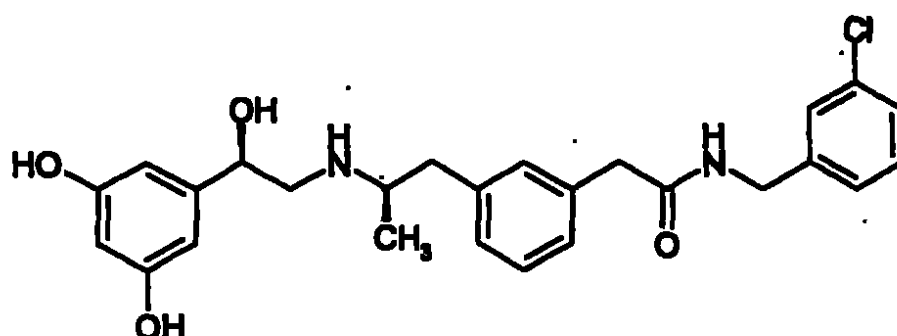
The title compound was prepared from the compound of preparation 97 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.03 (3H, d), 2.47 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.54 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.22 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.08 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.58 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 521 [M+H⁺], 519 [M-H].

Example 69

10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-chlorobenzyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 98 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

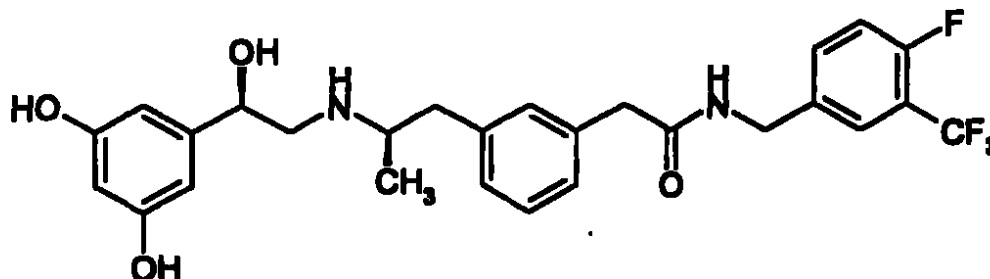
15 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.03 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.20 (6H, m).

LRMS: m/z APCI 469 [M+H⁺], 467 [M-H].

20 Example 70

172
172

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide



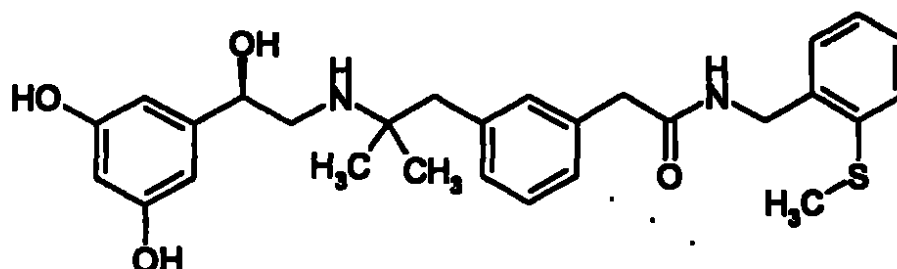
The title compound was prepared from the compound of preparation 99 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.03 (3H, d), 2.58 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.52 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.52 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.51 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 521 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 519 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 71

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 100 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

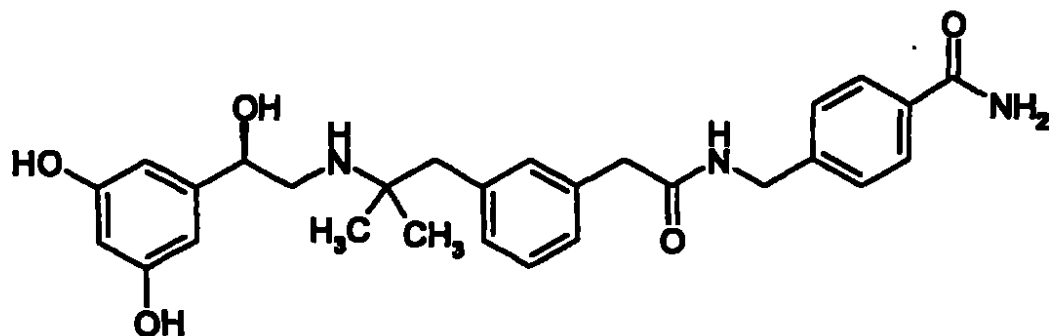
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.26 (6H, m).

LRMS: m/z electrospray 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 494 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 72

178

4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 101 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

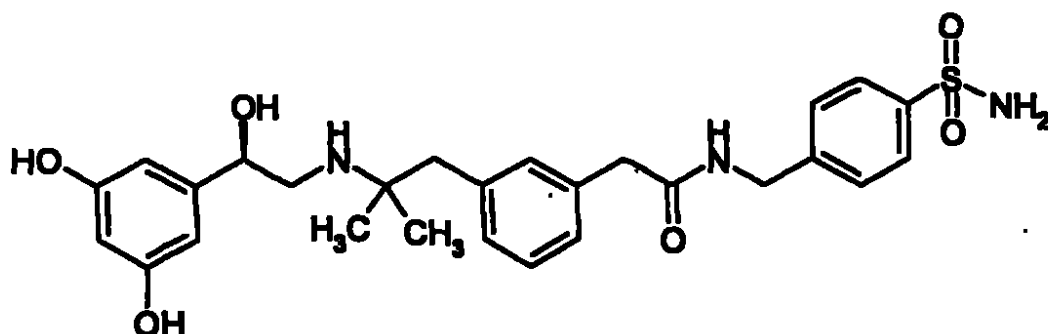
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.60 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.34 (2H, d), 7.82 (2H, d).

LRMS: m/z electrospray 493 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 491 $[\text{M}-\text{H}]$.

10

Example 73

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 102 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.12 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.60 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.40 (2H, d), 7.84 (2H, d).

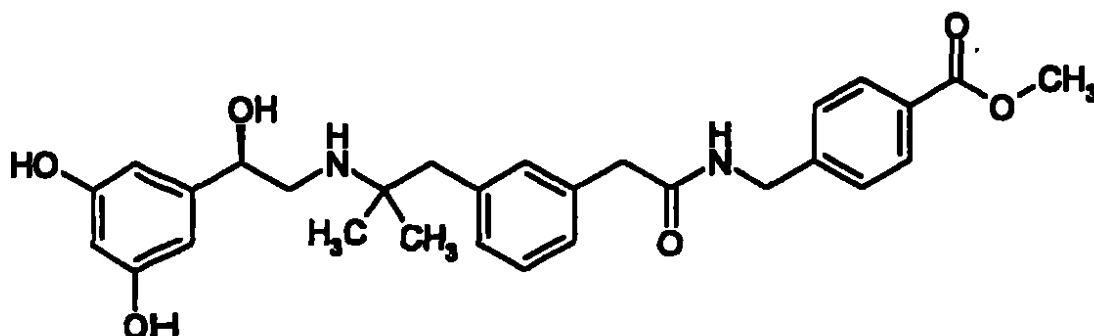
LRMS: m/z electrospray 529 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 527 $[\text{M}-\text{H}]$.

20

64
179

Example 74

4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-acetamino]-methyl]-benzoic acid methyl ester



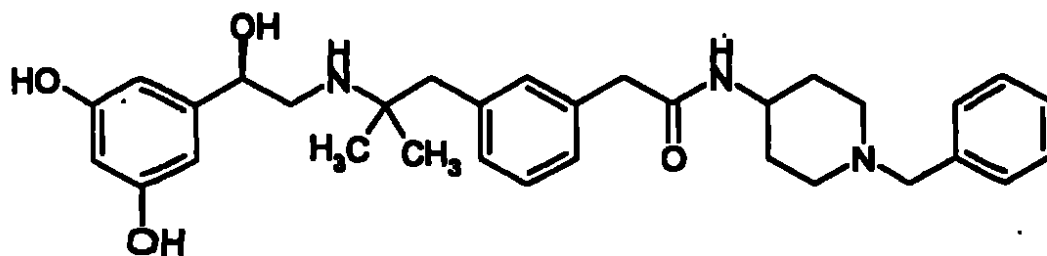
- 5 The title compound was prepared from the compound of preparation 103 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.85 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.20 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.37 (2H, d), 7.95 (2H, d).

- 10 LRMS: m/z electrospray 508 [M+H⁺], 506 [M-H].

Example 75

N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl)-acetamide



15

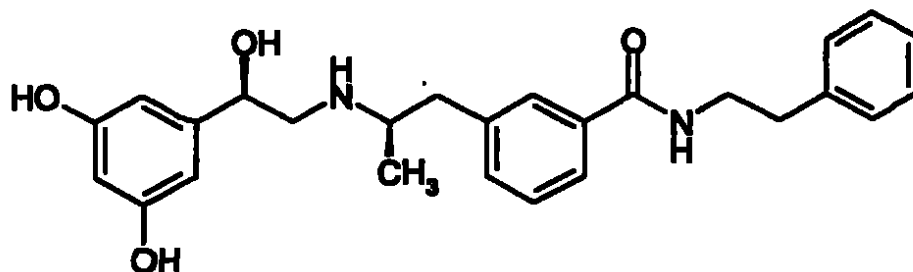
The title compound was prepared from the compound of preparation 104 using the method described for example 12 and was isolated as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.12 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.55 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.80 (6H, m), 3.50 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.68 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.37 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.35 (2H, s), 7.36 (2H, s).

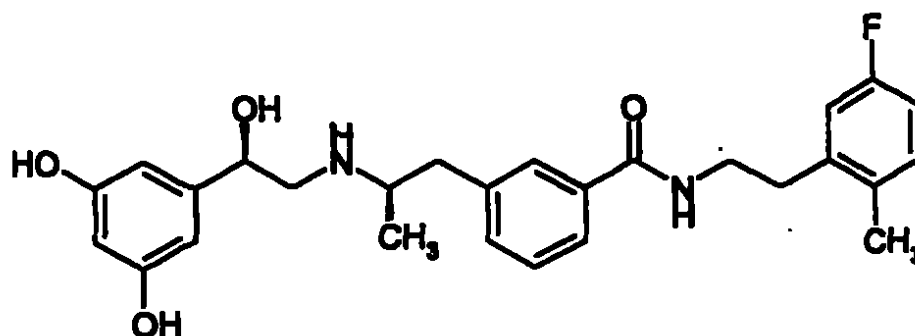
- 20

LRMS: m/z electrospray 533 [M+H⁺], 531 [M-H].

7.8

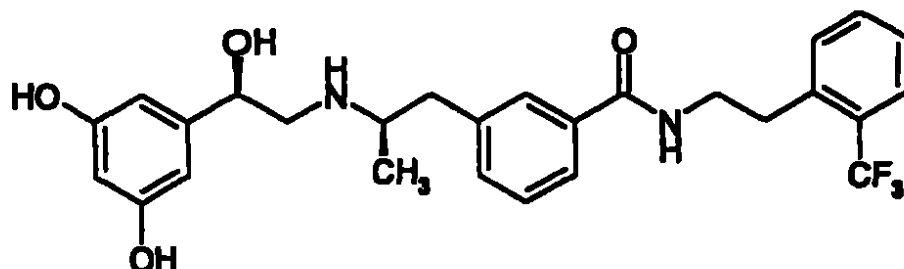
Example 76**3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-N-[2-phenethyl]-benzamide**

- 5 The title compound was prepared from the compound of preparation 105 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.
- ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, d), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.94 (3H, m), 3.58 (2H, t), 4.56 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.27 (2H, s), 7.18 (1H, m), 7.26 (6H, m), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, m).
- 10 LRMS: m/z APCI 435 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 433 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 77**3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-N-[2-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-ethyl]-benzamide**

15

- The title compound was prepared from the compound of preparation 106 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.
- ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, d), 2.33 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.94 (3H, m), 3.58 (2H, t), 4.55 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s), 6.82 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.61 (1H, m).
- 20 LRMS: m/z APCI 467 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 465 $[\text{M}-\text{H}]$.

87
101**Example 78****3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide**

5

The title compound was prepared from the compound of preparation 107 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

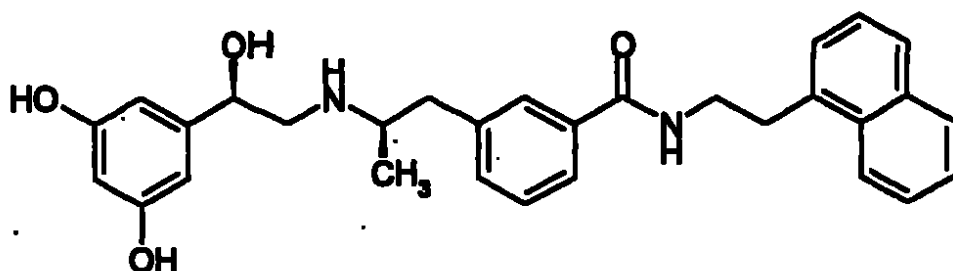
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.06 (3H, d), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.12 (2H, t), 3.62 (2H, t), 4.56 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s), 7.35 (3H, m), 7.50 (2H, m), 7.61 (3H, m).

10

LRMS: m/z APCI 503 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 501 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 79**3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-(2-naphthalen-1-yl-ethyl)-benzamide**

15



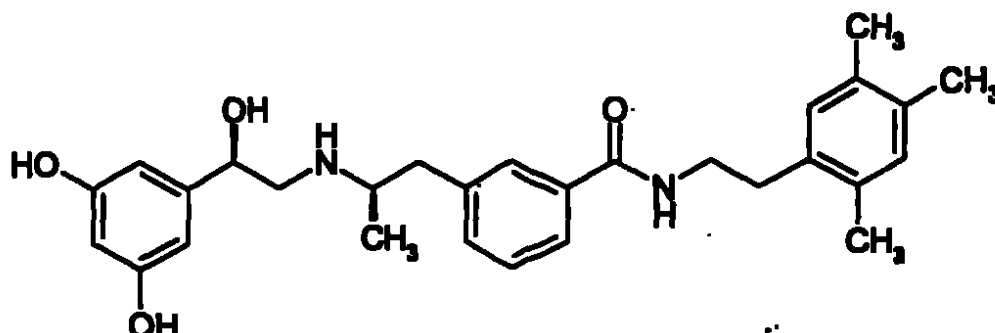
The title compound was prepared from the compound of preparation 108 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d), 2.60 (1H, m), 2.75 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.40 (2H, t), 3.70 (2H, t), 4.57 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.28 (2H, s), 7.35 (5H, m), 7.48 (3H, m), 7.59 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.23 (1H, m).

20

LRMS: m/z APCI 485 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 483 $[\text{M}-\text{H}]$.

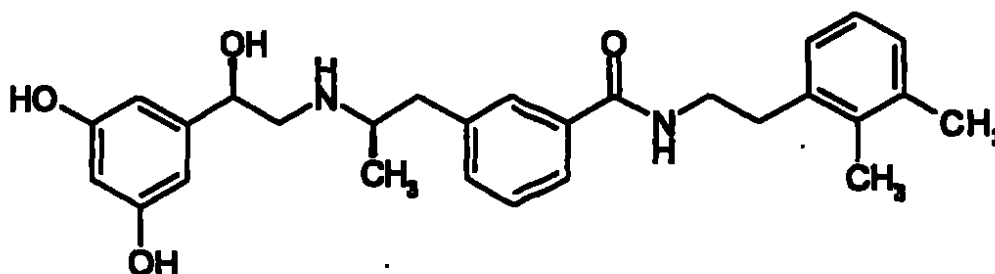
132

Example 80**3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2,4,5-trimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide**

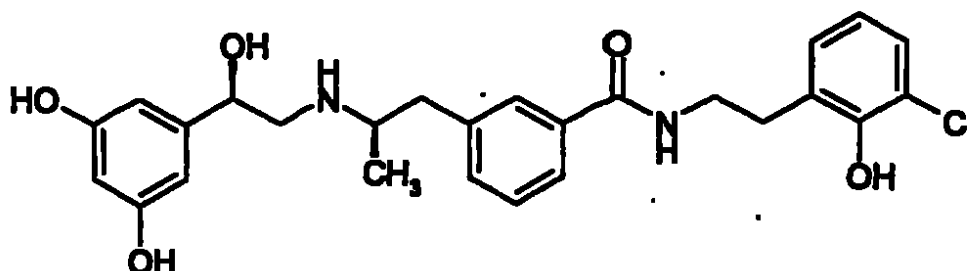
- 5 The title compound was prepared from the compound of preparation 109 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.
- ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.17 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (4H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (2H, t), 4.55 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.35 (2H, m),
- 10 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, m).
- LRMS: m/z APCI 477 [M+H⁺], 475 [M-H].

Example 81

- 15 **3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide**



- The title compound was prepared from the compound of preparation 110 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.
- ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.26 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, m), 3.54 (2H, t), 4.56 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s), 6.98 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, m).
- 20 LRMS: m/z APCI 463 [M+H⁺], 461 [M-H].

108
133**Example 82****3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-hydroxy-3-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide**

5

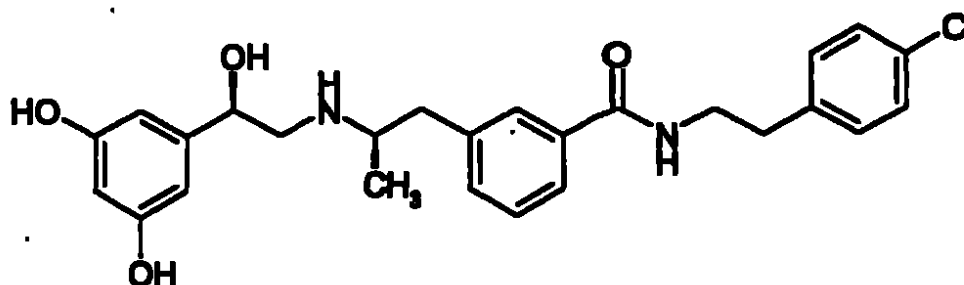
The title compound was prepared from the compound of preparation 111 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.06 (3H, d), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, m), 3.60 (2H, t), 4.56 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s),
10 6.74 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.60 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 485 [M+H⁺], 483 [M-H].

Example 83

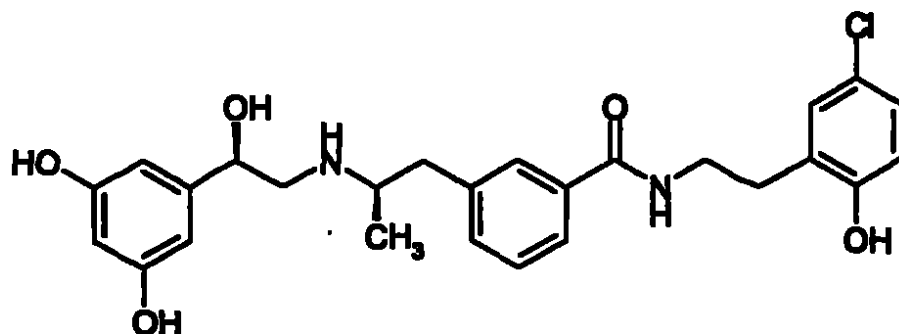
15 **3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide**



The title compound was prepared from the compound of preparation 112 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

20 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, m), 3.58 (2H, t), 4.56 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s), 7.30 (6H, m), 7.58 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 [M+H⁺], 467 [M-H].

104
104**Example 84****3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-N-[2-(2-hydroxy-5-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide**

5

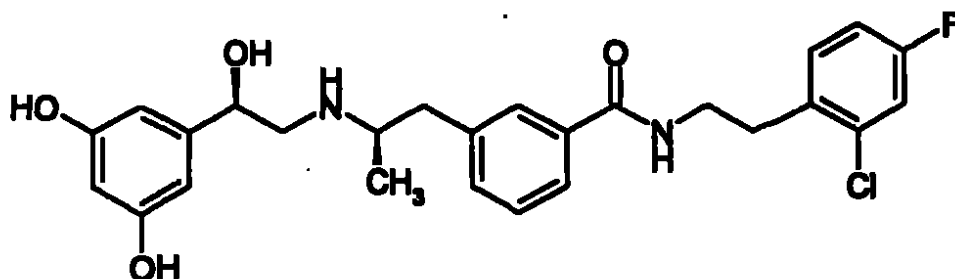
The title compound was prepared from the compound of preparation 113 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.06 (3H, d), 2.63 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.86 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.58 (2H, t), 4.57 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s),
10 6.78 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 485 [M+H⁺], 483 [M-H].

Example 85

15 **3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-N-[2-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide**



The title compound was prepared from the compound of preparation 114 using the method described for example 12 and was isolated as a white foam.

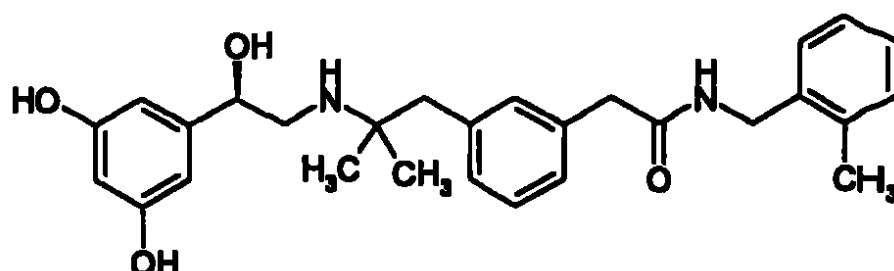
20 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05 (3H, d), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.83 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.05 (2H, t), 3.62 (2H, t), 4.56 (1H, m), 6.17 (1H, m), 6.26 (2H, s), 6.99 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.35 (3H, m), 7.60 (2H, m).

482
125

LRMS: m/z APCI 487 [M+H⁺], 485 [M-H].

Example 86

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methyl-benzyl)-acetamide



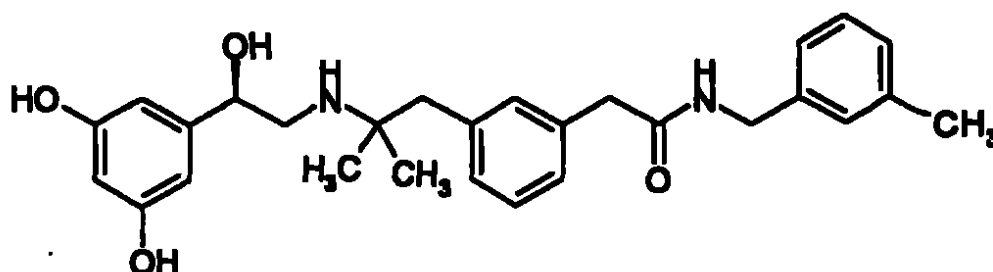
The title compound was prepared from the compound of preparation 115 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.73 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.10 (6H, m), 7.21 (1H, t).

LRMS: m/z electrospray 465 [M+H⁺], 462 [M-H].

Example 87

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-methyl-benzyl)-acetamide

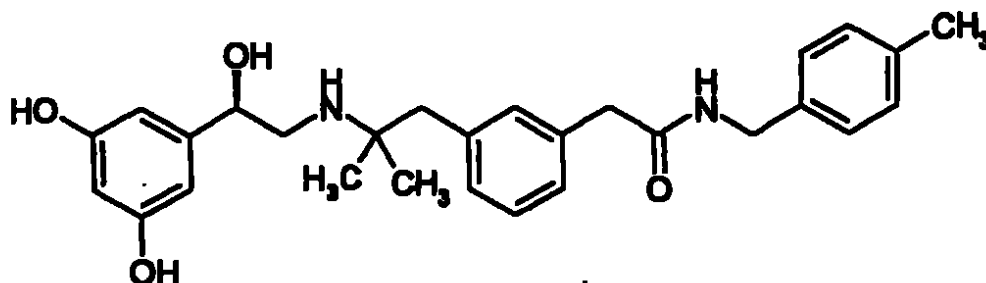


The title compound was prepared from the compound of preparation 116 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.73 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (4H, m), 7.15 (3H, m), 7.21 (1H, t).

LRMS: m/z electrospray 465 [M+H⁺], 462 [M-H].

186

Example 88**2-{3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl}-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide**

5

The title compound was prepared from the compound of preparation 117 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

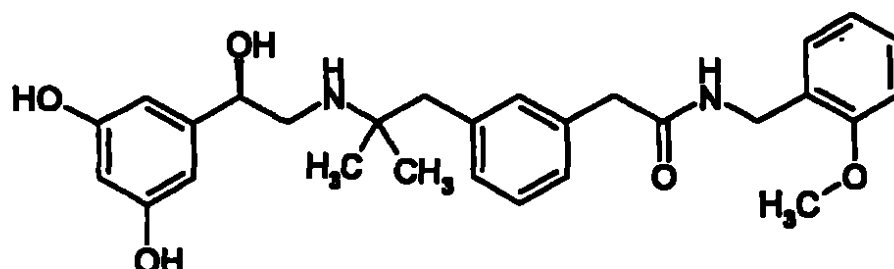
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.73 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.10 (5H, m), 7.17 (1H, d), 7.22 (1H, m).

10

LRMS: m/z electrospray 465 [M+H⁺], 462 [M-H].

Example 89**2-{3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-phenyl}-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamide**

15



The title compound was prepared from the compound of preparation 118 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

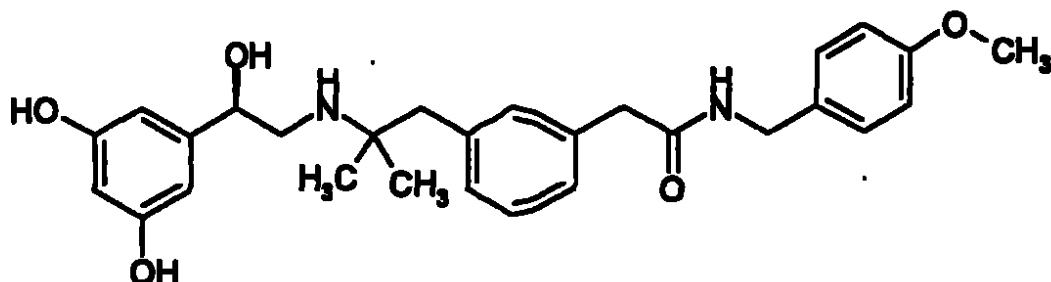
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.68 (2H, t), 2.77 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.37 (2H, s), 6.82 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.12 (3H, m), 7.22 (2H, m).

20

LRMS: m/z electrospray 480 [M+H⁺], 478 [M-H].

104
107**Example 90**

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide



5

The title compound was prepared from the compound of preparation 119 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.68 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.17 (4H, m), 7.21 (1H, m).

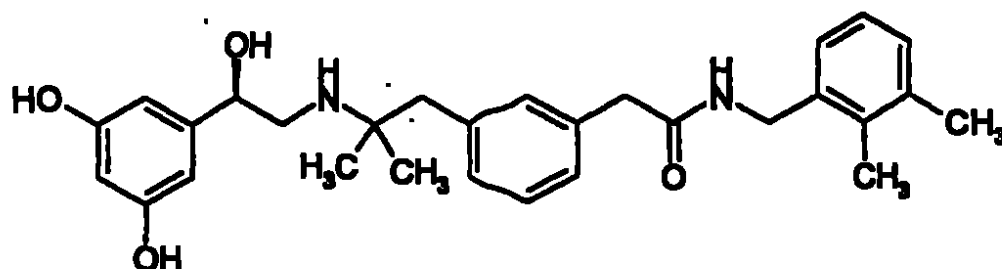
10

LRMS: m/z electrospray 481 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 478 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 91

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2,3-dimethyl-benzyl)-acetamide

15

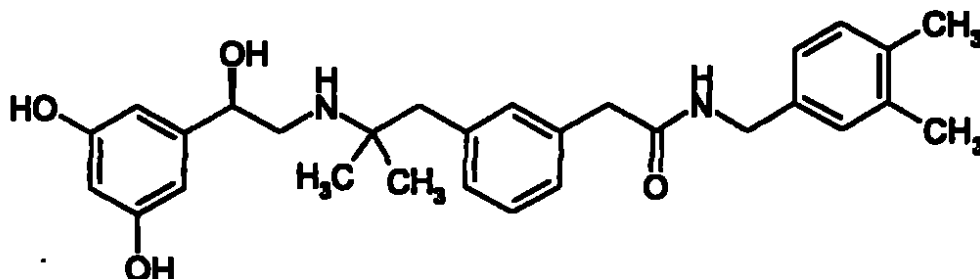


The title compound was prepared from the compound of preparation 120 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.68 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.02 (1H, d), 7.08 (3H, m), 7.11 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.21 (1H, m).

20

LRMS: m/z electrospray 478 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 476 $[\text{M}-\text{H}]$.

185
133**Example 92****2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamide**

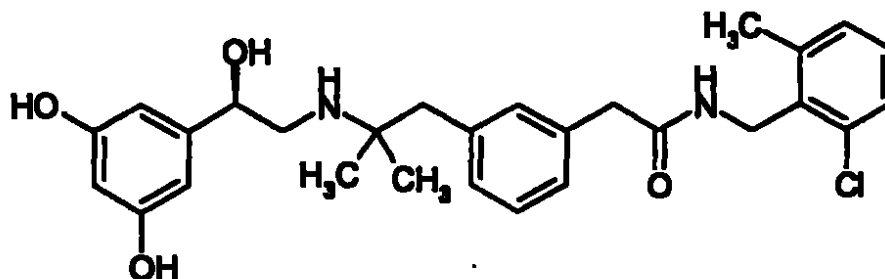
5

The title compound was prepared from the compound of preparation 121 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.68 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.54 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 6.96 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.06 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.21 (1H, m).

10

LRMS: m/z electrospray 477 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 475 $[\text{M}-\text{H}]$.

Example 93**2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-chloro-6-methyl-benzyl)-acetamide**

20

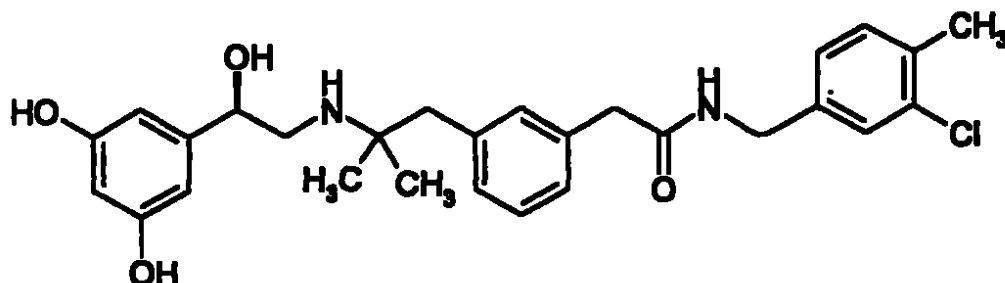
The title compound was prepared from the compound of preparation 122 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.68 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.47 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.55 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, m), 7.18 (4H, m), 7.21 (1H, m).

LRMS: m/z electrospray 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

106
139**Example 94**

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-chloro-4-methyl-benzyl)-acetamide



5

The title compound was prepared from the compound of preparation 123 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.68 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.56 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.53 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.21 (4H, m).

10

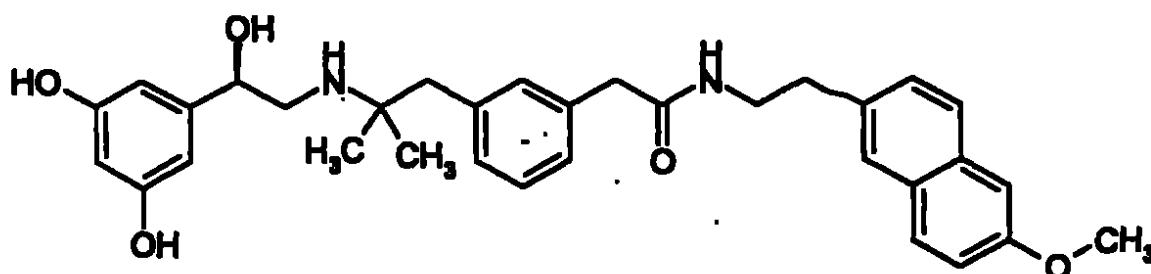
LRMS: m/z electrospray 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Example 95

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-

methylpropyl}phenyl)-N-[2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl]acetamide

15

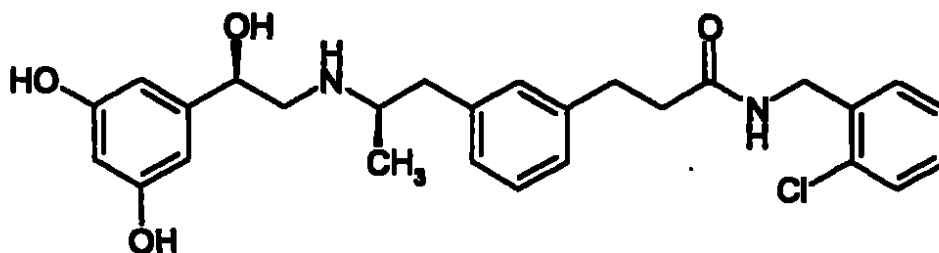


The title compound was prepared from the compound of preparation 124 using the method described for example 34 and was isolated as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.07 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.63 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.58 (1H, m), 6.18 (1H, m), 6.36 (2H, s), 7.04 (8H, m), 7.24 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.63 (2H, m).

20

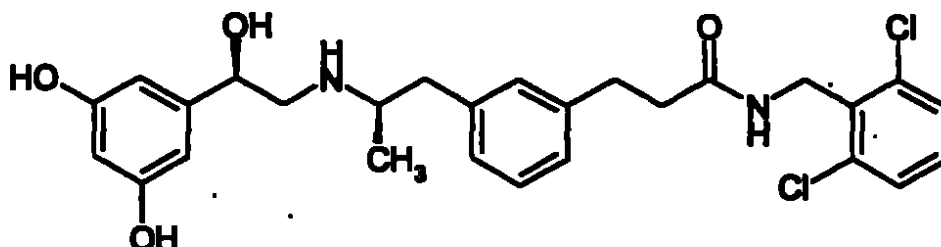
LRMS: m/z electrospray 543 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

187
190**Example 96****N-(2-Chlorobenzyl)-3-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)propyl)phenyl)propanamide**

5 Prepared according to the procedure used for example 12, using preparation 142.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 1.04 (3H, d), 2.50-2.72 (3H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.76-2.85 (1H, m), 2.86-2.95 (3H, m), 4.40 (2H, s), 4.53 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.26 (2H, s), 6.94-7.08 (4H, m), 7.13-7.24 (3H, m), 7.35 (1H, m) ; LRMS APCI

10 m/z 483 [M+H]⁺

Example 97**N-(2,6-Dichlorobenzyl)-3-(3-(2-(2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)propyl)phenyl)propanamide**

15

Prepared according to the procedure used for example 12, using preparation 143.

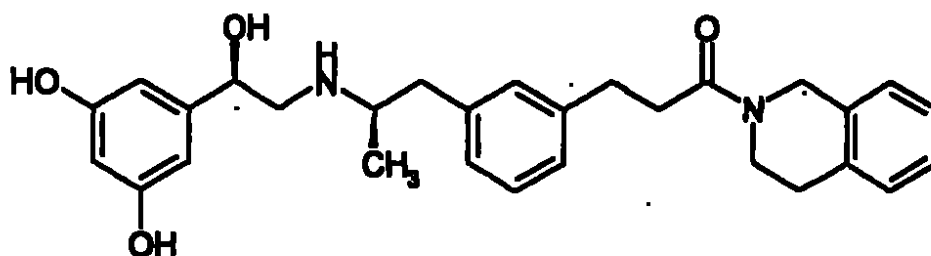
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.04 (3H, d), 2.42-2.58 (3H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.76-2.95 (4H, m), 4.53 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.16 (1H, m), 6.25 (2H, s), 6.92 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, m), 7.13 (1H, t), 7.26 (1H, t), 7.38 (2H, m) ;

20 LRMS APCI m/z 517 [M+H]⁺

Example 98

108
191

1-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propan-1-one



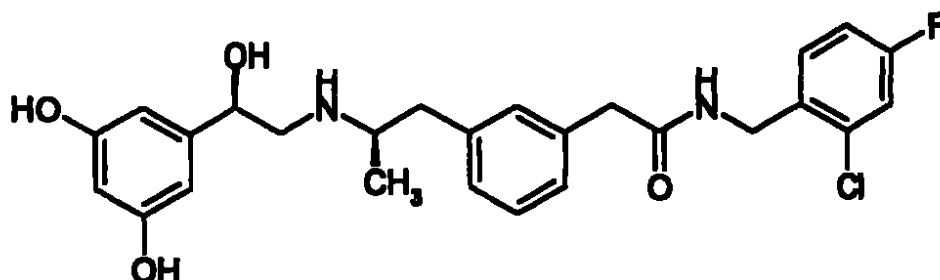
Prepared according to the procedure used for example 12, using preparation

5 144.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.03 (3H, d), 2.65-2.95 (11H, m), 3.62-3.75 (2H, m), 4.46-4.68 (3H, m), 6.16 (1H, m), 6.24 (2H, s), 6.84-7.19 (8H, m); LRMS APCI m/z 475 [M+H]⁺

10 **Example 99**

N-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide



The title compound was prepared from the compound of preparation 145 using the method described for example 34.

15

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.00 (3H, d), 2.60-2.65 (1H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.48 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.21 (2H, m), 6.99-7.83 (7H, m).

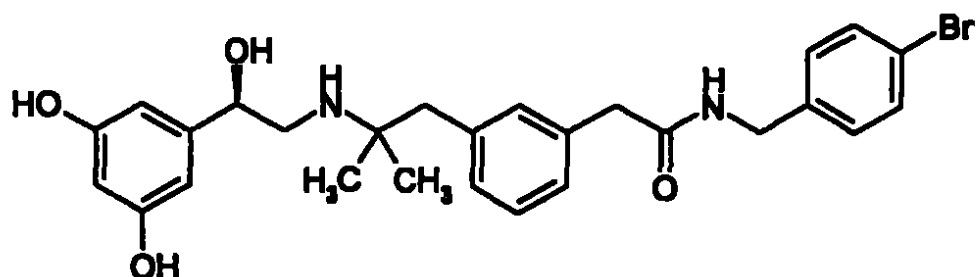
LRMS: m/z APCI 687 [M+H]⁺.

20

Example 100

N-(4-Bromobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

192

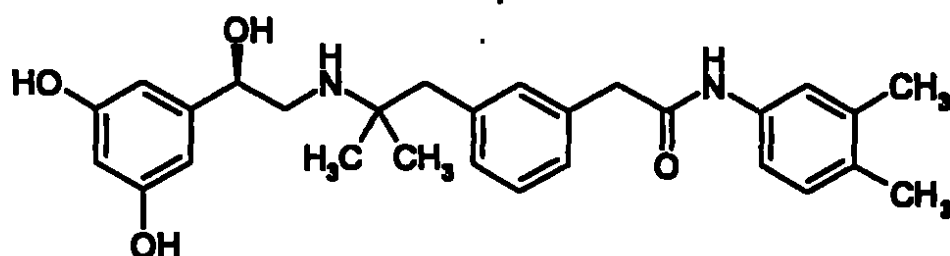


The title compound was prepared from the compound of preparation 146 using the method described for example 34.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.07 (d, 6H), 2.63-2.78 (m, 3H), 2.84 (t, 1H), 3.57 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (t, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.42 (d, 2H); LRMS APCI m/z 529 [M+H]⁺.

Example 101

2-(3-(2-(2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)-2-methylpropyl)phenyl)-N-(3,4-dimethylphenyl)acetamide

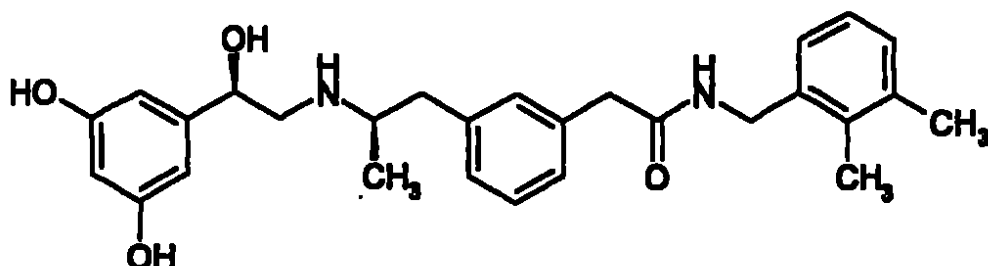


The title compound was prepared from the compound of preparation 147 using the method described for example 34.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.05 (d, 6H), 2.22 (d, 6H), 2.66-2.78 (m, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.56-4.59 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 7.04 (t, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.31 (s, 1H); LRMS APCI m/z 463 [M+H]⁺.

Example 102

2-(3-(2-(2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)propyl)phenyl)-N-(2,3-dimethylbenzyl)acetamide

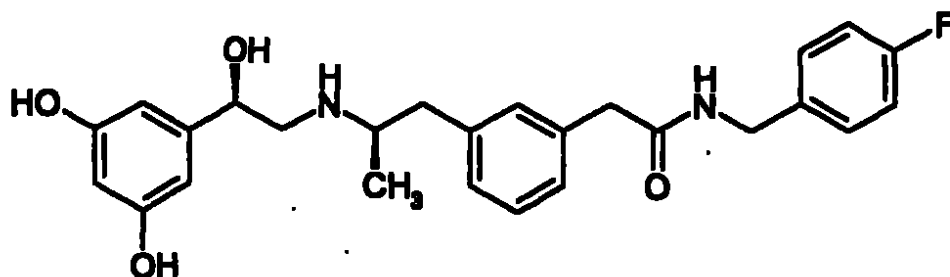
~~298~~
193

The title compound was prepared from the compound of preparation 148 using the method described for example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.99 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.61-
5 2.67 (2H, m), 2.72 (1H, dd), 2.80 (1H, dt), 3.45 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.44 (1H, dd), 6.09 (1H, t), 6.19 (1H, s), 6.20 (1H, s), 6.92-7.17 (7H, m); LRMS APCI m/z 462 [M+H]⁺.

Example 103

10 2-(3-(2-(2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)propyl)phenyl)-N-(4-fluorobenzyl)acetamide



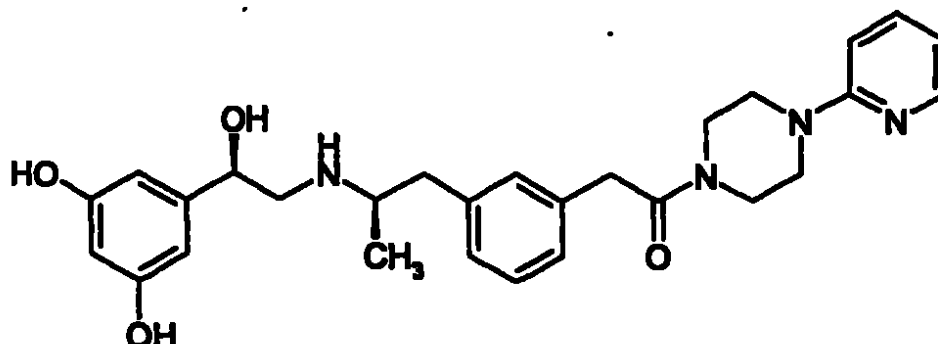
15 The title compound was prepared from the compound of preparation 149 using the method described for example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.99 (3H, d), 2.49 (1H, dd), 2.60-2.66 (2H, m),
2.74 (1H, dd), 2.82-2.89 (1H, m), 3.46 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.46 (1H, dd), 6.12
(1H, t), 6.21 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.91-6.98 (3H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.03-
20 7.21 (3H, m); LRMS APCI m/z 451 [M+H]⁺.

Example 104

2-(3-(2-(2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino)propyl)phenyl)-1-(4-pyridin-2-yl)perazin-1-yl)ethanone

194

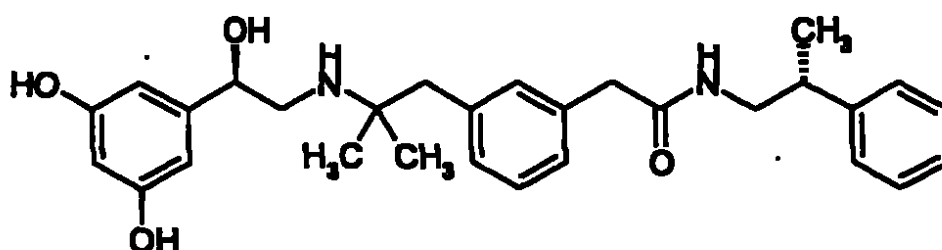


The title compound was prepared from the compound of preparation 150 using the method described for example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.05 (3H, d), 2.59 (1H, dd), 2.78-2.93 (3H, m),
 5 3.08-3.15 (1H, m), 3.31 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.59 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.77 (2H, s), 4.55 (1H, dd), 6.13 (1H, t), 6.25 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.62-6.65 (1H, m), 6.73 (1H, d), 7.02-7.11 (3H, m), 7.20 (1H, t), 7.48 (1H, dt), 8.01 (1H, bd); LRMS APCI m/z 491 [M+H]⁺.

10 Example 105

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-N-(2-phenylpropyl)acetamide



15 The title compound was prepared from the compound of preparation 151 using the method described for example 12.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.92 (3H, D), 1.06 (3H, D), 2.40 (1H, DD), 2.53-2.59 (2H, M), 2.66 (1H, DD), 2.74-2.83 (2H, M), 3.14-3.24 (2H, M), 3.27 (2H, S),
 4.38 (1H, DD), 6.02 (1H, T), 6.13 (1H, S), 6.13 (1H, S), 6.83-6.90 (2H, M), 6.98-
 20 7.07 (4H, M), 7.08-7.13 (2H, M); LRMS APCI M/Z 463 [M+H]⁺.

192
261
195

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

5 Guinea-pig trachea

Male, Dunkin-Hartley guinea pigs (475-525g) are killed by CO₂ asphyxiation and exsanguination from the femoral artery and the trachea is isolated. Four preparations are obtained from each animal, starting the dissection immediately below the larynx and taking 2.5 cm length of trachea. The piece of trachea is
10 opened by cutting the cartilage opposite the trachealis muscle, then transverse sections, 3-4 cartilage rings wide, are cut. The resulting strip preparations are suspended in 5 ml organ baths using cotton threads tied through the upper and lower cartilage bands. The strips are equilibrated, un-tensioned, for 20 minutes in a modified Krebs Ringer buffer (Sigma K0507) containing 3 μ M Indomethacin
15 (Sigma I7378), 10 μ M Guanethidine (Sigma G8520) and 10 μ M Atenolol (Sigma A7655), heated at 37°C and gassed with 95% O₂/5% CO₂, before applying an initial tension of 1 g. The preparations are allowed to equilibrate for a further 30-45 minutes, during which time they are re-tensioned (to 1 g) twice at 15-minute intervals. Changes in tension are recorded and monitored via standard
20 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
25 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
30 present invention is added, the pump is then stopped for the time of the

28/196

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 10^{-9} to $10^{-6}/3$ 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)/(EC_{50} Isoprenaline).

Confirmation of beta-2 mediated functional activity

Beta-2 agonist activity of test compounds is confirmed using the protocol above, however, prior to constructing the curve to beta-2 agonist according to 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 β_2 receptor of the compounds of the formula (1) may also be determined by the measure of

197

the concentration of compound according to the present invention required to produce half maximal effect (EC_{50}) for the β_2 receptor.

Compound Preparation

10 mM/100% DMSO (dimethylsulfoxide) stock of compound is diluted to
5 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

10 CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human β_2 adrenergic receptor (from Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 and Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHO β_2) were grown in Dulbeccos MEM/ NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) supplemented with 10 % foetal bovine serum (Sigma, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), 2 mM glutamine (Sigma, G7513),
15 500 μ g/ml geneticin (Sigma, G7034) and 10 μ g/ml puromycin (Sigma, P8833). Cells were seeded to give about 90 % confluency for testing.

Assay Method

25 μ l / well each dose of compound was transferred into a cAMP- Flashplate® (NEN, SMP004B), with 1% DMSO as basal controls and 100 nM Isoprenaline as max controls. This was diluted 1:2 by the addition of 25 μ l / well PBS. Cells
20 were trypsinised (0.25% Sigma, T4049), washed with PBS (Gibco, 14040-174) and resuspended in stimulation buffer (NEN, SMP004B) to give 1×10^5 cells / ml CHO β_2 . Compounds were incubated with 50 μ l / well cells for 1 hour. Cells were then lysed by the addition of 100 μ l / well detection buffer (NEN,
25 SMP004B) containing 0.18 μ Ci / 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.

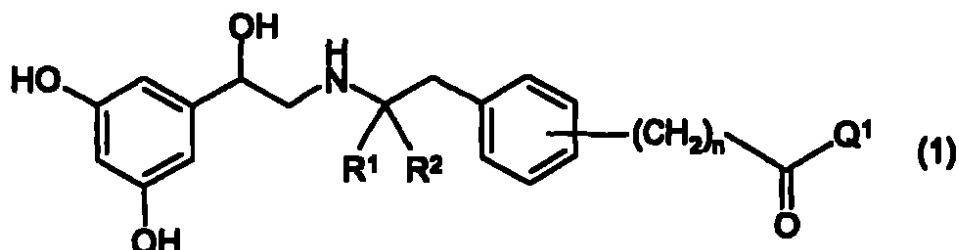
193

It has thus been found that the compounds of formula (1) according to the present invention that are illustrated in examples 1 to 105 show a $\beta 2$ cAMP EC_{50} below 30nM.

199

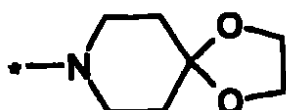
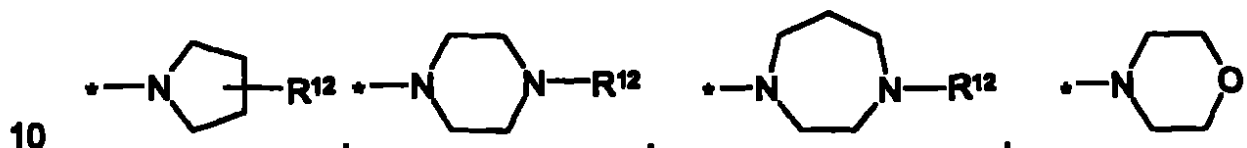
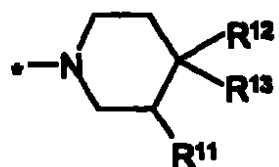
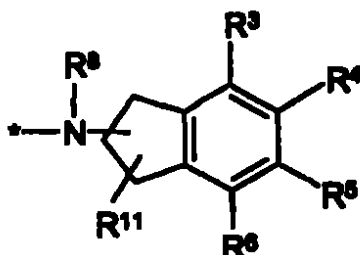
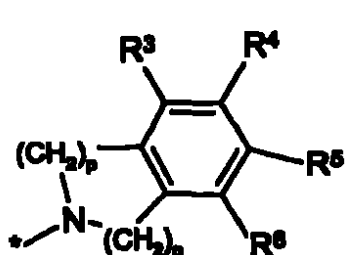
CLAIMS

1. A compound of general formula (1),



5 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,



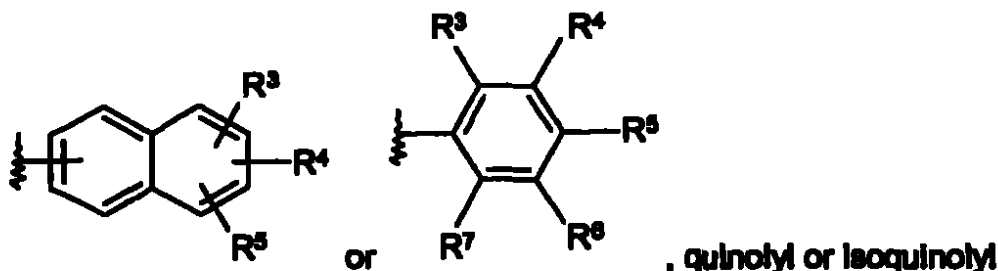
, $-NR^8-Q^2-A$ or $-NR^8-Q^3$, wherein

- p is 1 or 2 and q is 1 or 2,
- Q^2 is a single bond or a C_1-C_4 alkylene optionally substituted with OH,
- R^8 is H or C_1-C_4 alkyl and,
- 15 - Q^3 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted with NR^9R^{10} , OR^9 or phenoxy,
- A is selected from:
 - o C_3-C_{10} cycloalkyl, said cycloalkyl being optionally bridged by or more carbon atoms, and being optionally substituted with one hydroxy group,

10/2015
 10/2015

- a 5 to 6 membered heterocyclic group, optionally aromatic, containing one or two heteroatoms selected from O, N or S, optionally substituted by one or two substituents selected from C₁-C₄ alkyl, benzyl and cyclopropylmethyl or

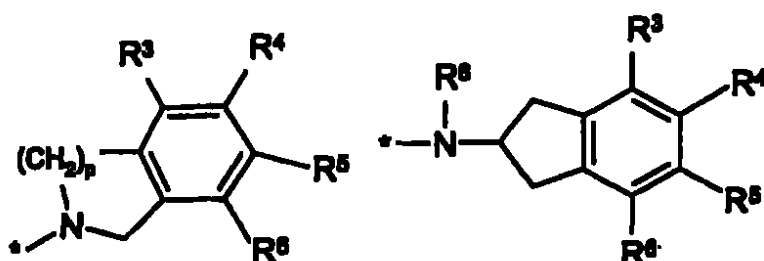
5 ○ a group



- R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are the same or different and are selected from H, C₁-C₄ alkyl, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, halo, CN, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ and phenyl optionally substituted with OH;
 - 10 - R⁹ and R¹⁰ are the same or different and are selected from H or C₁-C₄ alkyl,
 - R¹¹ is selected from H or OH, and,
 - R¹² and R¹³ are the same or different and are selected from H, C₁-C₄ alkyl optionally substituted with OR⁹, OR⁹, C(=O)NH₂, C(=O)CH₃, N(CH₃)C(=O)CH₃, C(=O)OR⁹, phenyl optionally substituted with halogen, pyridyl optionally
 - 15 substituted with CN, oxadiazolyl optionally substituted with C₁-C₄ alkyl, and,
 - * represents the attachment point to the carbonyl group;
- or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

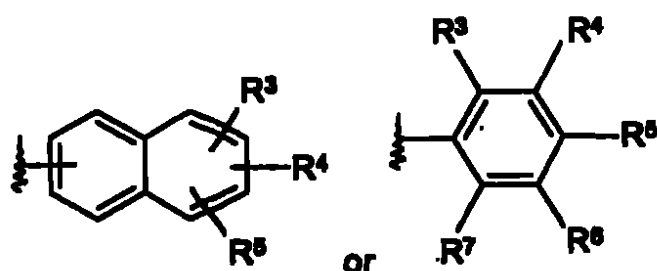
- 20 2. A compound of general formula (1) according to claim 1, wherein the (CH₂)_n C(=O)Q¹ group is in the meta or para position,
- R¹ and R² are independently selected from H and C₁-C₄ alkyl;
 - n is 0, 1 or 2;
 - Q¹ is a group selected from,

20, 1986



and a group $^*-NR^8-Q^2-A$, wherein p is 1 or 2, Q^2 is a C_1 - C_4 alkylene, R^8 is H or C_1 - C_4 alkyl and A is pyridyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, said cycloalkyl being optionally bridged by 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, tetrahydropyranyl, piperidinyl,

5 tetrahydrothiopyranyl or a group



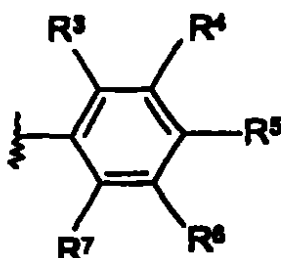
- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, C_1 - C_4 alkyl, OR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $COOR^9$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with OH;

10 - R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1 - C_4 alkyl and the $*$ represents the attachment point to the carbonyl group;
or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein Q^1 is a group $^*-NH-Q^2-A$,
15 wherein A is cyclohexyl or adamantyl.

4. A compound according to claim 1 or 2 wherein A is naphthyl optionally substituted with OR^9 .

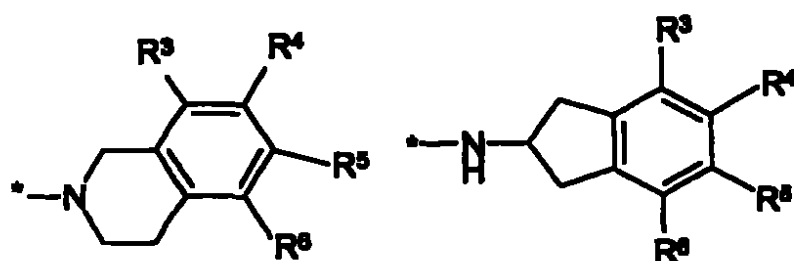
5. A compound according to claim 2 wherein Q^1 is a group $^*-NH-Q^2-A$, wherein A is a group

199
232

- 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 , $SO_2NR^9R^{10}$, $COOR^9$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with OH,
5 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.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein Q^2 is $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ or $C(CH_3)_2-$.
- 10 7. A compound according to claim 1 or 2 wherein Q^1 is



wherein R_3 , R_4 , R_5 and R_6 are H.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R^1 is H or CH_3 and R^2 is CH_3 .
- 15 9. A compound according to any one of claim 1 to 8 wherein n is 0 or 1.
10. The (R,R)-stereoisomer of a compound according to any one of claims 1 to 9.

11. A compound according to any one of claim 1 to 10 wherein the $(CH_2)_n$ -C(=O)Q¹ group is in the meta position.

12. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

- 5 *N*-benzyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
N-cyclopropyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]acetamide;
10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-morpholin-4-ylpropyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide;
15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-isopropylacetamide;
N-(4-chlorobenzyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]acetamide;
N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-pentylacetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)acetamide;
30 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;

2005

- N*-(3,4-dichlorobenzyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(4-methoxybenzyl)acetamide;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-propylacetamide;
- 10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-methoxypropyl)acetamide;
- N*-cyclobutyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[(1*R*)-1-(1-naphthyl)ethyl]acetamide;
- 15 *N*-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]acetamide
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(4-fluorobenzyl)acetamide;
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(4-phenylbutyl)acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-methoxybenzyl)acetamide;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3-ethoxypropyl)acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3,4,5-trimethoxybenzyl)acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;
- 30 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;

7/2/2015

- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3,5-dimethoxybenzyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-phenoxyethyl)acetamide;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl]acetamide;
- 10 N-[(1R)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)propyl]acetamide;
- 15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl]acetamide;
N-[(1S)-2-cyclohexyl-1-(hydroxymethyl)ethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]acetamide;
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-propoxyethyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)acetamide;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-propoxypropyl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
- 30 1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetyl]piperidine-4-carboxamide;

206

- 5-{2-[(2-{3-[2-(4-acetypiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 5-{2-[(2-{3-[2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-2-oxoethyl]phenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 5 *N*-benzyl-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methylacetamide;
- 5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-[2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino)ethyl}benzene-1,3-diol;
- 5-(2-[[2-(3-[2-(4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1-hydroxyethyl)benzene-1,3-diol;
- 10 5-{2-[(1,1-dimethyl-2-[3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methyl-*N*-(2-phenylethyl)acetamide;
- 15 5-{2-[(1,1-dimethyl-2-[3-[2-oxo-2-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-methylacetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-propylacetamide;
- 20 *N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methylacetamide;
- 5-{2-[(1,1-dimethyl-2-[3-[2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 25 5-{2-[(1,1-dimethyl-2-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-methyl-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]acetamide;
- 5-{2-[(1,1-dimethyl-2-[3-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl}benzene-1,3-diol;
- 30 5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-[2-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino)ethyl}benzene-1,3-diol;

207

- 5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-{2-[(3*R*)-3-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)benzene-1,3-diol;
- 5-{2-[(2-{3-[2-(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;
- 5 5-(1-hydroxy-2-[[2-(3-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)benzene-1,3-diol;
- N*-(1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetyl]pyrrolidin-3-yl)-*N*-methylacetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-
- 10 methylpropyl]phenyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-propylacetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]acetamide;
- 15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-
- 20 methylpropyl]phenyl]-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]acetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N,N*-diethylacetamide;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-1*H*-pyrazol-5-ylacetamide;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)acetamide;
- N*-(cyclohexylmethyl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetamide;
- ethyl 4-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-
- 30 methylpropyl]phenyl]acetyl]piperazine-1-carboxylate;
- N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino)-2-methylpropyl]phenyl]acetamide;

2002

- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(6-methylpyridin-2-yl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-methylpyridin-2-yl)acetamide;
5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-isoquinolin-1-ylacetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-methoxybenzyl)acetamide;
10 N-[(1S)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-fluorobenzyl)acetamide;
1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]acetyl]-L-prolinamide;
20 5-[2-[(2-[3-[2-(5-amino-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;
2-[3-(2-[[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(1S)-1-phenylethyl]acetamide;
25 5-[2-[(2-[3-[2-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-oxoethyl]phenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;
N-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-3-[2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-benzamide;
N-Adamantan-1-yl-2-(3-[2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl]-phenyl)-acetamide;
30 3-[2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl]-N-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide;

6
26
29

- N-[2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 5 N-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-ethyl]-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(4-methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
N-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 10 N-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
N-(4-Chloro-benzyl)-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
- 15 N-Adamantan-1-yl-3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-benzamide;
N-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
N-(4-Trifluoromethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-pyridin-2-ylmethyl-acetamide;
N-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 25 N-(Benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
N-Cyclohexylmethyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
1-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-ethanone;
- 30 N-Benzyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-methyl-acetamide;

2005/092887

- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-hydroxy-benzyl)-acetamide;
- N-(4-Cyano-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 5 N-(2,4-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(Benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(2-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 10 N-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(Cyclohexylmethyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-chlorophenethyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-phenylphenethyl)-acetamide;
- 20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)-acetamide;
- N-Cycloheptyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide;
- N-(2,6-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 30 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-Indan-2-yl-acetamide;

2015/192887

- N-(2-Chloro-6-fluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(4-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 5 N-(2,5-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3,5-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(2,6-Dichloro-benzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 10 N-Biphenyl-2-ylmethyl-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(2-Chlorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 15 N-(3-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3-Trifluoromethylbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3,4-Difluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 20 N-(2-Methoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 25 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 4-[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetylamino]-methyl-benzamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-
- 30 indan-1-yl-acetamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(3-fluorophenyl)-ethyl]-benzamide;

200
2/2

- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamide;
- 5 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-chlorobenzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-10 fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide;
- 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzamide;
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamide;
- 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetylamino]-methyl]-benzoic acid methyl ester;
- N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-20 ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-acetamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-phenethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 25 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-(2-naphthalen-1-yl-ethyl)-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2,4,5-30 trimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-benzamide;

226
213

- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-hydroxy-3-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 5 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-hydroxy-5-chloro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-N-[2-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methyl-benzyl)-acetamide;
- 10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-methyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-methyl-benzyl)-acetamide;
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamide
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2,3-dimethyl-benzyl)-acetamide;
- 20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-chloro-6-methyl-benzyl)-acetamide;
- 25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-chloro-4-methyl-benzyl)-acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-[2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-ethyl]-acetamide;
- N-(2-Chlorobenzyl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propionamide;
- 30 N-(2,6-Dichlorobenzyl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propionamide;

214

- 1-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)propan-1-one;
- N*-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
- 5 *N*-(4-Bromobenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(3,4-dimethylphenyl)acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(2,3-
- 10 dimethylbenzyl)acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4-fluorobenzyl)acetamide;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-1-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethanone; and,
- 15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl} phenyl)-*N*-(2-phenylpropyl)acetamide.

13. A pharmaceutical composition comprising at least an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt or derived form thereof.

- 20 14. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use as a medicament.

15. The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 12 or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof,
- 25 for the manufacture of a drug for 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
- 30 asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic

2/2/05

- asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,
- 5
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- 10
- 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
- 15
- dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,
- 20
- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or
- 25
- 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

23
2/2
9/12

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

16. A method of treatment of a mammal, including a human being, with a $\beta 2$ agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 12 or with a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof.

17. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 15 with other therapeutic agent(s) selected from:

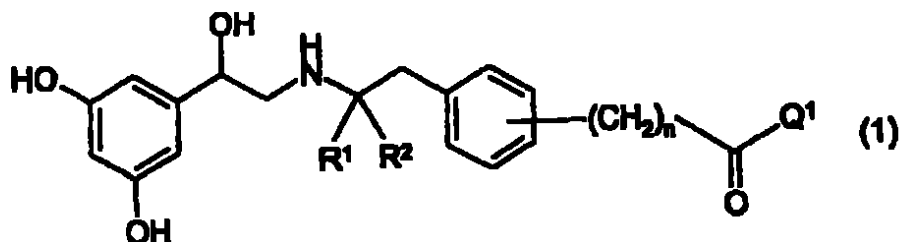
- 10 (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- (c) Histamine receptor antagonists including H₁ and H₃ antagonists,
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
- 15 (e) muscarinic M₃ receptor antagonists or anticholinergic agents,
- (f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
- (g) Theophylline,
- (h) Sodium cromoglycate,
- 20 (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,
- 25 (l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (n) Kinin-B₁- and B₂-receptor antagonists,
- (o) Immunosuppressive agents,
- (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- 30 (q) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (r) Elastase inhibitors,

A
2
7

- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
- (t) Inhibitors of urokinase,
- (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
- (v) Modulators of the NF κ B pathway, e.g. IKK inhibitors,
- 5 (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.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

Esta invención se refiere a agonistas β_2 de fórmula general:



5 en la que R^1 , R^2 , n y Q^1 tienen los significados que se indican más adelante y a procesos para su preparación, a composiciones que los contienen y a los usos de tales derivados.

Los adrenoceptores son miembros de la gran superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. La subfamilia de adrenoceptores está a su vez dividida
10 en las subfamilias α y β , estando compuesta la subfamilia β por al menos 3 subtipos de receptores: β_1 , β_2 y β_3 . Estos receptores muestran patrones de expresión diferenciales en tejidos de distintos sistemas y órganos de mamíferos. Los receptores β_2 adrenérgicos (β_2) se expresan principalmente en células de músculo liso (por ejemplo, músculo liso vascular, bronquial, uterino o intestinal),
15 mientras que los receptores β_3 adrenérgicos se expresan principalmente en tejidos grasos (por lo tanto, los agonistas β_3 podrían ser potencialmente útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes) y los receptores β_1 adrenérgicos se expresan principalmente en tejidos cardíacos (por lo tanto, los agonistas β_1 se usan principalmente como estimulantes cardíacos).

20 En la bibliografía se han revisado de forma extensa la patofisiología y los tratamientos de enfermedades de las vías respiratorias (como referencia, véase Barnes, P.J. Chest, 1987, 111:2, p 17S-26S y Bryan, S.A. et al, Expert Opinion on Investigational drugs, 2000, 9:1, pp 25-42) y, por lo tanto, en este documento sólo se incluirá un breve resumen para proporcionar información sobre los anteceden-
25 tes.

Los glucocorticosteroides, anti-leucotrienos, teofilina, cromonas, anti-colinérgicos y agonistas β_2 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 obstructiva crónica de las vías respirato-

rias (COPD). Las pautas de tratamiento para estas enfermedades incluyen agonistas β_2 inhalados de actuación a corto y a largo plazo. Para la broncodilatación de "recuperación" se usan agonistas β_2 de rápido inicio de la acción y de actuación corta, 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 adrenoceptor β_2 expresado en las células del músculo liso de las vías respiratorias, que produce una relajación y, por lo tanto, broncodilatación. De esta forma, como antagonistas funcionales, los agonistas β_2 pueden prevenir e invertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo leucotrieno D₄ (LTD₄), acetilcolina, bradiquinina, prostaglandinas, histamina y endotelinas. Como los receptores β_2 están tan ampliamente distribuidos en las vías respiratorias, los agonistas β_2 también pueden afectar a otros tipos de células que juegan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha informado que los agonistas β_2 pueden estabilizar a los mastocitos. La inhibición de la liberación de sustancias broncoconstrictoras puede ser la forma en la que los agonistas β_2 bloquean la broncoconstricción inducida por alérgenos, ejercicio y aire frío. Además, los agonistas β_2 inhiben la neurotransmisión colinérgica en las vías respiratorias humanas, lo cual puede reducir la broncoconstricción colinérgica-refleja.

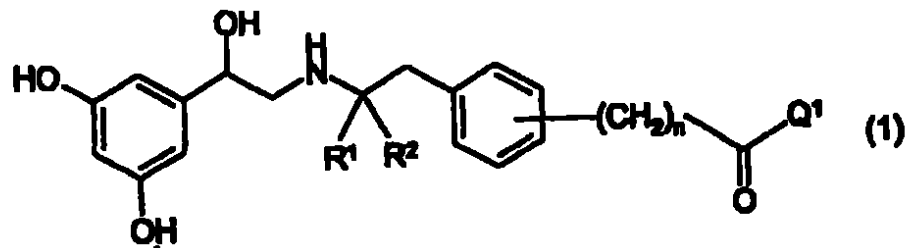
También se ha establecido que los adrenoceptores β_2 , además de en las vías respiratorias, también se expresan en otros órganos y tejidos y, de esta forma, los agonistas β_2 , tales como los descritos en la presente invención, pueden tener aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, las del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardíaca 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 β_2 están limitados en su uso debido a su baja selectividad o a sus efectos secundarios adversos producidos por una alta exposición sistémica y mediados principalmente por la acción sobre adrenoceptores β_2 expresados fuera de las vías respiratorias (temblor muscular, taquicardia, palpitaciones, agitación). Por lo tanto, existe la necesidad de mejores agentes de esta clase.

En consecuencia, todavía existe la necesidad de nuevos agonistas β_2 que

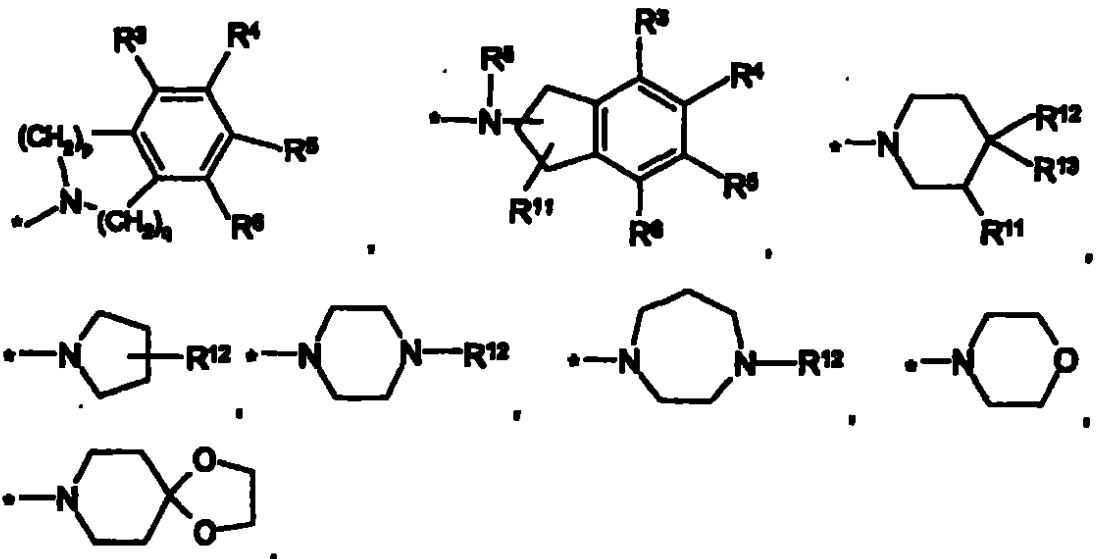
tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo, en términos de potencia, selectividad, farmacocinética o duración de la acción. En este contexto, la presente invención se refiere a nuevos agonistas $\beta 2$.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (1):



5

- en la que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta o para,
 - R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_4 ,
 - n es 0, 1 ó 2 y
 - Q^1 es un grupo seleccionado entre,



10

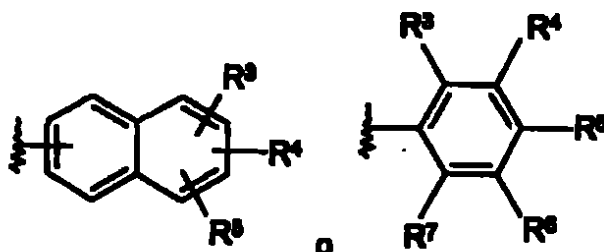
$^*-NR^8-Q^2-A$ o $^*-NR^8-Q^3$, donde

- p es 1 ó 2 y q es 1 ó 2,
- Q^2 es un enlace sencillo o un alquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH,
- R^8 es H o alquilo C_1-C_4 y,
- Q^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con NR^9R^{10} , OR^9 o fenoxi,
- A se selecciona entre:

15

- cicloalquilo C_3-C_{10} , estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, átomos de carbono, y estando opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

- un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente aromático, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄, bencilo y ciclopropilmetilo o
- 5 • un grupo



quinolilo o isoquinolilo.

- R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, halo, CN, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ y fenilo opcionalmente sustituido con OH,
- 10 - R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄,
- R¹¹ se selecciona entre H o OH, y,
- R¹² y R¹³ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OR⁹, OR⁹, C(=O)NH₂, C(=O)CH₃, N(CH₃)C(=O)CH₃,
- 15 C(=O)OR⁹, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, piridilo opcionalmente sustituido con CN, oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, y,
- * representa el punto de unión al grupo carbonilo;
- o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas de los mismos.

20 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 mediante inhalación.

25 En la fórmula general (1) anterior, alquilo C₁-C₄ y alquileno C₁-C₄ se refieren a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

30 Alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales O-alquilo (C₁-C₄), radicales S-alquilo (C₁-C₄) etc. Son ejemplos de

229
222

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 O-alquilo (C_1-C_4) adecuados metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi....

5 Los cicloalquilo C_3-C_{10} en los que 2 o más átomos de carbono están opcionalmente unidos con uno o más átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano. Son grupos cicloalquilo preferidos ciclohexilo y adamantilo.

10 Son ejemplos no limitantes de "grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente aromático, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S" morfolinilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridilo y pirimidilo.

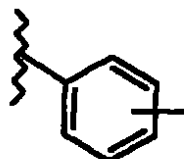
15 Preferiblemente, dicho grupo heterocíclico contiene un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

Son grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros preferidos pirazolilo y piridilo.

Son grupos heterocíclicos no aromáticos de 5 a 6 miembros preferidos morfolinilo, pirrolidinilo, piperidilo y piperazinilo.

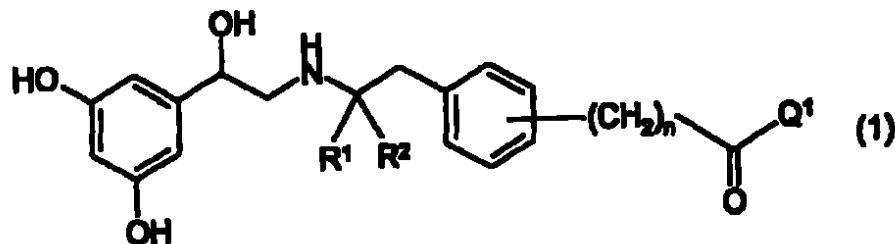
20 Finalmente, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor o cloro.

En lo sucesivo, el enlace libre en el grupo fenilo como el que se indica en la estructura que se muestra a continuación,



25 significa que el fenilo puede estar sustituido en la posición meta o para.

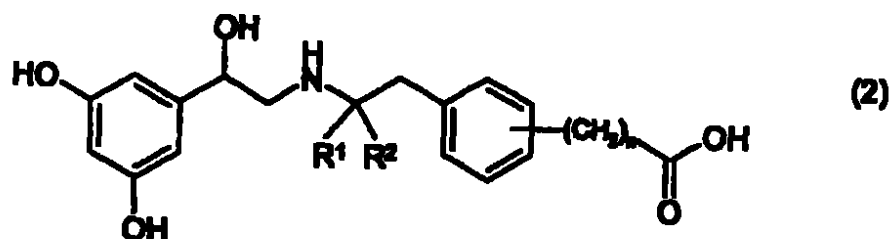
Los compuestos de fórmula (1)



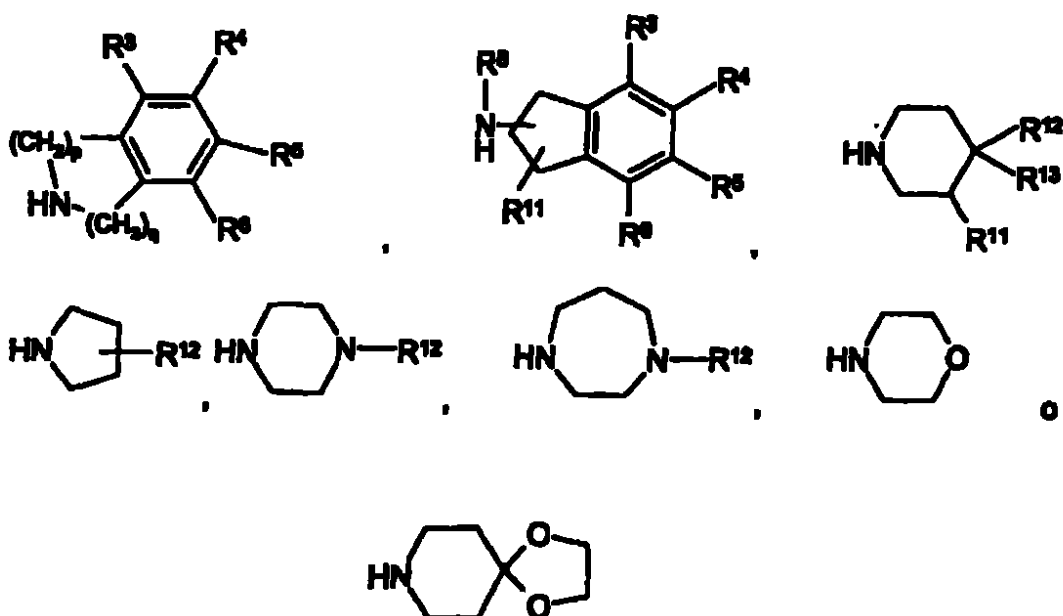
23

pueden prepararse usando procedimientos convencionales tal como los siguientes métodos ilustrativos en los que Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , A y n son como se han definido previamente para los compuestos de fórmula (1) a menos que se indique lo contrario.

- 5 Los derivados de amida de fórmula (1) pueden prepararse por acoplamiento de un ácido de fórmula (2):



con una amina de fórmula NHR^8-Q^2-A , NHR^8-Q^3



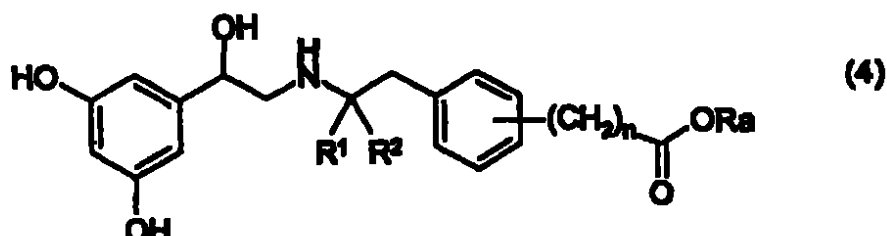
10

- El acoplamiento generalmente se realiza en un exceso de dicha amina como receptor ácido con un agente de unión convencional (por ejemplo hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o N,N' -diciclohexylcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo hidrato de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y opcionalmente en presencia de una base de amina terciaria (por ejemplo N -metilmorfolina, trietilamina o diisopropil-etilamina). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano N,N -dimetilacetamida, o acetato de etilo y a una temperatura comprendida entre 10°C y
- 15

40°C (temperatura ambiente) durante un periodo de 1-24 horas.

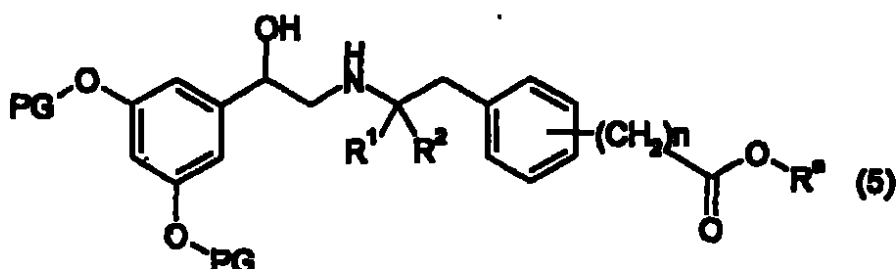
Dichas aminas están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo reducción, oxidación, alquilación, acoplamiento mediado por metales de transición, protección, desprotección etc.) a partir de material disponible en el mercado.

El ácido de fórmula (2) puede prepararse a partir del éster correspondiente de fórmula (4):



donde R^a es un grupo protector de ácido adecuado, preferiblemente un grupo alquilo (C₁-C₄), que incluye, pero sin limitación, metilo y etilo, de acuerdo con cualquier método bien conocido por los especialistas en la técnica para preparar un ácido a partir de un éster sin modificar el resto de la molécula. Por ejemplo, el éster puede hidrolizarse por tratamiento con un ácido o base acuoso (por ejemplo cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua), a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, durante un periodo de 1 a 40 horas.

El éster de fórmula (4) puede prepararse por retirada del grupo protector fenólico del compuesto de fórmula (5), donde PG se define como un grupo protector fenólico adecuado, típicamente un éter de alquilo o alcoxil (por ejemplo metilo, bencilo, metoximetilo) y preferiblemente es bencilo.

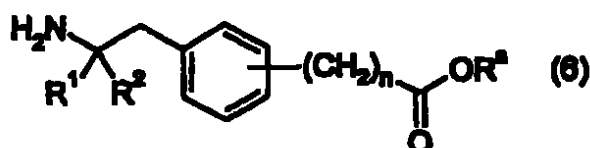


Los reactivos adecuados para conseguir esta desprotección se describen en

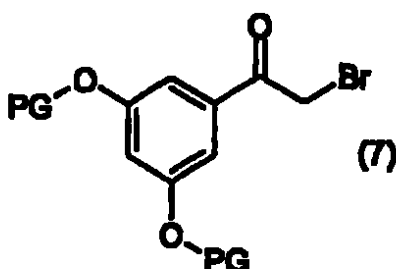
el libro de T.W. GREENE, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience 10 Publication, 1981. En un procedimiento típico, cuando PG representa bencilo, esto puede conseguirse por hidrogenación usando un catalizador adecuado (por ejemplo, hidróxido de paladio o paladio sobre carbono) en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol en una atmósfera de hidrógeno, opcionalmente a una presión elevada (por ejemplo 413,57 kPa (60 psi)) y a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60°C durante 8-24 horas.

Como alternativa, puede usarse hidrogenación de transferencia con un catalizador adecuado (por ejemplo hidróxido de paladio) y formiato amónico como fuente de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como etanol y a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60°C.

El éster de fórmula (5) puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (6):



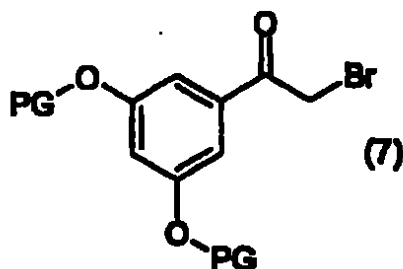
donde R^a y n son como se han definido previamente, con un bromuro de fórmula (7):



En un procedimiento típico, la amina de fórmula (6) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (7) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, THF), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, carbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C, durante de 12 a 120 horas. Posteriormente, el intermedio amino cetona resultante puede reducirse usando un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico o hidruro de dialciloaluminio.

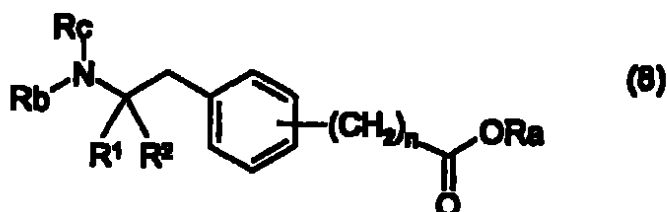
El bromuro de fórmula (7) puede prepararse a partir de la cetona de la

fórmula (19):



por bromación con una fuente de bromo adecuada. En un procedimiento típico, la cetona se trata con un agente de bromación (por ejemplo Et_4NBr_3) en un disolvente adecuado tal como THF y metanol a la temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. La cetona de fórmula (19) está disponible en el mercado.

La amina de fórmula (6), en la que R^1 es Me y R^2 es H, puede prepararse como el enantiómero (R) o (S) a partir de la correspondiente amina protegida de fórmula (8) :



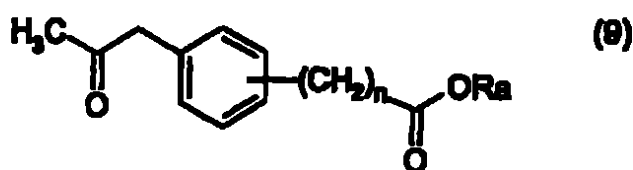
10

donde Ra y n son como se han definido previamente y Rb y Rc representan cualquier sustituyente adecuado de forma que HNRbRc sea 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 para dar la amina libre de fórmula (5) usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno, tal como la que se puede encontrar en el libro de T.W. GREENE, *Protective Groups In Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

15

La amina de fórmula (8) puede prepararse como un solo diastereómero por reacción de una amina de fórmula HNRbRc con una cetona de fórmula (9):

20

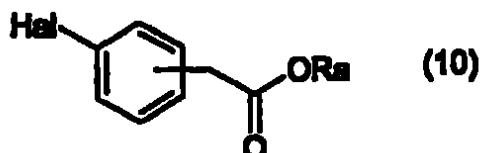


en la que Ra, Rb, Rc y n son como se han definido previamente.

222

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 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$) opcionalmente en presencia de un agente secante (por ejemplo tamices moleculares o sulfato de magnesio) y opcionalmente en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo ácido acético) para dar la amina de fórmula (8) en forma de una mezcla de diastereómeros. La reacción generalmente se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C durante de 3 a 72 horas. Posteriormente, el producto resultante se transforma en la sal hidrocioruro y se cristaliza de forma selectiva en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes (por ejemplo isopropanol, etanol, metanol, éter diisopropílico o éter diisopropílico/metanol) para dar (8) en forma de un solo diastereómero.

La cetona de fórmula (9) en la que $n=1$ puede prepararse mediante un acoplamiento mediado por paladio de un haluro de arilo de fórmula (10):

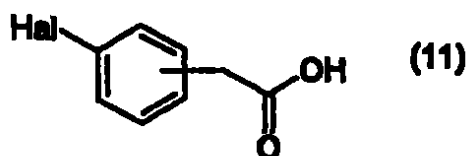


donde Ra es como se ha definido previamente y Hal representa un átomo halógeno, que incluye pero sin limitación bromo y yodo, con un enolato o equivalente de enolato.

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 isopropenilo con metóxido de tri-*n*-butilestaño de fórmula Bu_3SnOMe en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd(OAc)}_2/\text{P(o-Tol)}_3$) en un disolvente no polar (por ejemplo tolueno, benceno, hexano). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C durante de 6 a 16 horas.

El haluro de arilo de fórmula (10) puede obtenerse por esterificación del ácido correspondiente de fórmula (11):

228



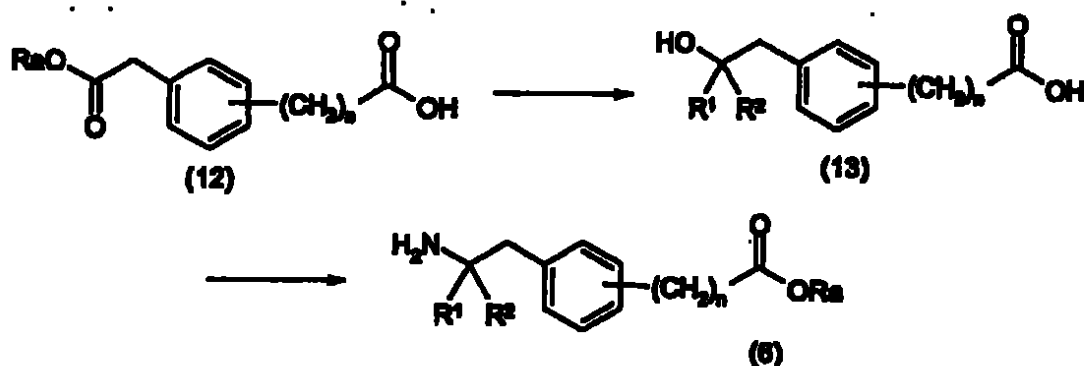
en la que Hal es como se ha definido previamente, de acuerdo con cualquier método bien conocido por los especialistas en la técnica para preparar un éster a partir de un ácido sin modificar el resto de la molécula.

5 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 previamente, en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno a una temperatura entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) y durante de 8 a 16 horas.

El ácido de fórmula (11) es un producto comercial.

10 La amina de fórmula (6), en la que R¹ y R² son alquilo C₁-C₄, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 1



donde R¹, R² y Ra son como se han definido previamente.

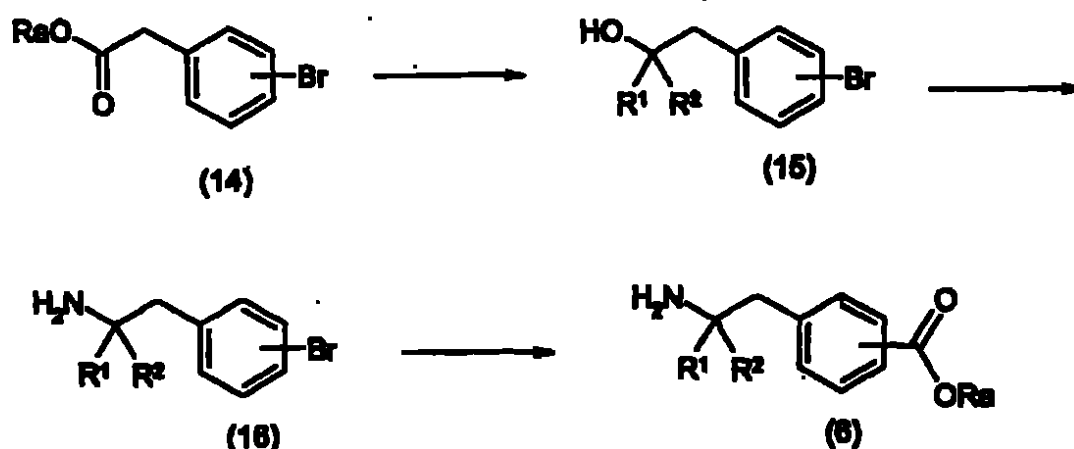
15 En un procedimiento típico, el éster de fórmula (12) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R² mgBr, R² mgCl o R²Li) para dar el correspondiente alcohol terciario de fórmula (13) usando el método descrito anteriormente.

20 Posteriormente, dicho alcohol terciario de fórmula (13) se trata con un alquilo nitrilo (por ejemplo acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) para dar un intermedio protegido que se escinde a su vez usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la mencionada en los libros de texto. El aminoácido resultante se esterifica usando el método descrito en este documento para dar la

amina de fórmula (6).

Como alternativa, la amina de fórmula (6), donde R^1 y R^2 son alquilo C_1-C_4 y $n=0$, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 2



5

donde R^1 , R^2 y Ra son como se han definido previamente.

En un procedimiento típico, el éster de fórmula (14) se hace reaccionar con un grupo alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como $R^2 \text{ mgBr}$, $R^2 \text{ mgCl}$ o $R^2 \text{ Li}$) para dar el correspondiente alcohol terciario de fórmula (15) usando el método descrito anteriormente.

10

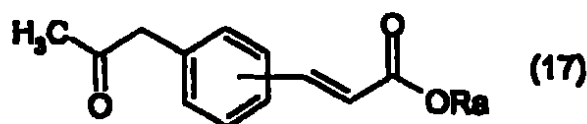
Posteriormente, dicho alcohol terciario de fórmula (15) se trata con un alquil nitrilo (por ejemplo acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) para dar un intermedio protegido que se escinde a su vez usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la mencionada en los libros de texto, para dar la bromo amina (16).

15

La bromo amina (16) resultante se trata con un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)) en una atmósfera de monóxido de carbono usando RaOH como disolvente (por ejemplo MeOH, EtOH) a una temperatura (100°C) y presión (689,29 kPa (100 psi)) elevadas para dar el éster de fórmula (6).

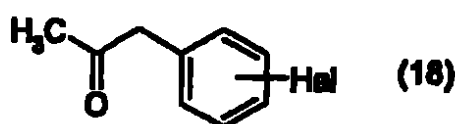
20

La cetona de fórmula (9) en la que $n=2$ puede prepararse por reducción de un alqueno de fórmula (17) :



En un procedimiento típico, un 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 carbono) y se agita en una atmósfera de hidrógeno, opcionalmente a una presión elevada (por ejemplo 413,57 kPa (60 psi)), a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60°C y durante de 8 a 24 horas.

El alqueno de fórmula (17) puede prepararse por un acoplamiento mediado por paladio de una olefina activada con un haluro de arilo de fórmula (18):

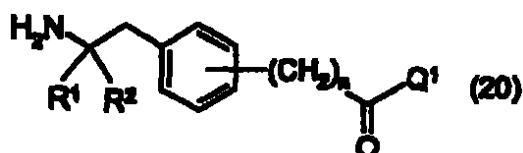


10

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 tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) de fórmula $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ o cloruro de (difenilfosfina)ferrocenilo 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 entre 40°C y 110°C y durante de 8 a 24 horas.

La cetona de fórmula (18) es un producto comercial.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (1) puede prepararse por reacción de un bromuro de fórmula (7) y una amina de fórmula (20):



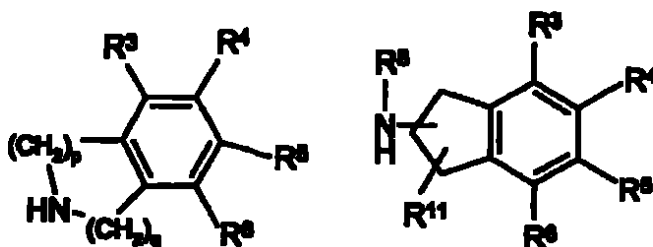
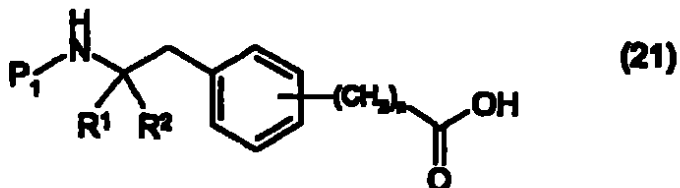
donde R^1 , R^2 , Q^1 y n son como se han definido previamente para los compuestos de fórmula (1) a menos que se indique lo contrario.

En un procedimiento típico, la amina de fórmula (20) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (7) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla

25

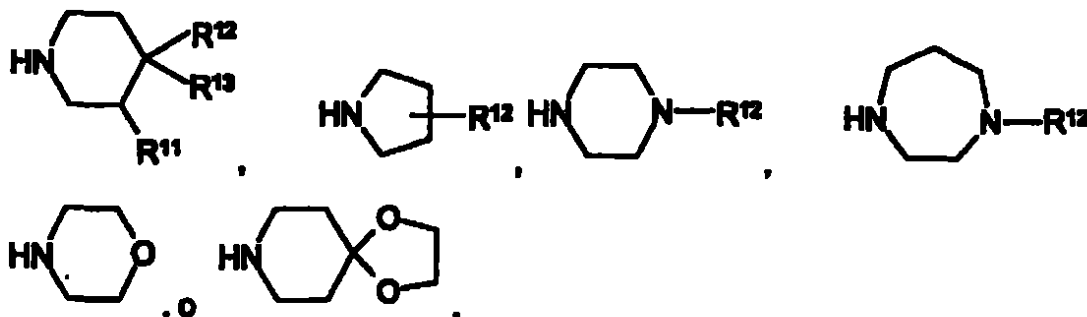
de disolventes (por ejemplo dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C, durante de 12 a 48 horas. El intermedio aminoacetona resultante puede reducirse usando un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico o hidruro de diisobutil aluminio.

La amida de fórmula (20) puede prepararse por acoplamiento de un ácido de fórmula (21) incorporando un grupo protector de amina adecuado P1:



10

con una amina de fórmula



Generalmente, el acoplamiento se realiza en un exceso de dicha amina como receptor ácido, con un agente de acoplamiento convencional (por ejemplo hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol hidrato o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y opcionalmente en presencia de una base de amina terciaria (por ejemplo *N*-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción puede realizarse en un disolvente

15

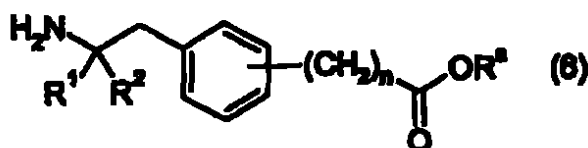
232

adecuado tal como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo y a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) durante un periodo de 1 a 24 horas.

5 Dicha amina está disponible en el mercado o puede prepararse por métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo reducción, oxidación, alquilación, acoplamiento mediado por metales de transición, protección, desprotección etc.) a partir de materiales disponibles en el mercado.

El ácido de fórmula (21) puede prepararse a partir del éster correspondiente de fórmula (6).

10 El ácido de fórmula (21), donde R¹ y R² son alquilo C₁-C₄, puede prepararse a partir del éster (6) incorporando un grupo protector de amina adecuado P1 antes o después de la formación del ácido.



15 donde R^a es un grupo protector de ácido adecuado, preferiblemente un grupo alquilo (C₁-C₄), que incluye, pero sin limitación, metilo y etilo, de acuerdo con cualquier método bien conocido por los especialistas en la técnica para preparar un ácido a partir de un éster sin modificar el resto de la molécula. Por ejemplo, el éster puede hidrolizarse por tratamiento con un ácido o base acuosa (por ejemplo cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcional-

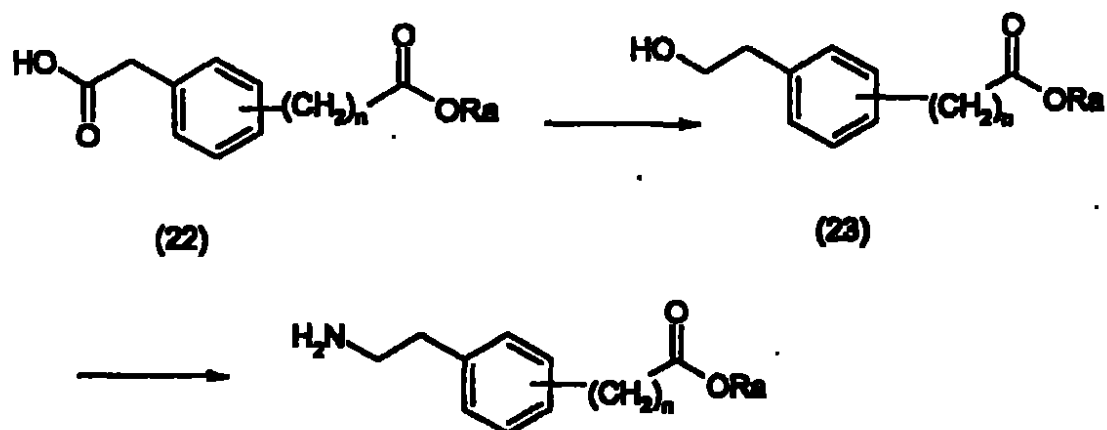
20 mente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua), a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C y durante un periodo de 1 a 40 horas.

La amina de fórmula (6), donde R¹ y R² son H, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

25

230
233

Esquema 3



donde R^1 , R^2 y R_a son como se han definido previamente.

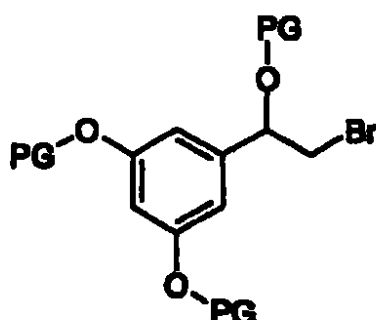
En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (22) se reduce preferiblemente al alcohol correspondiente (23) en presencia del éster. Esto puede realizarse mediante la formación del acil imidazol o anhídrido mixto y posterior reducción con borohidruro sódico u otro agente reductor adecuado.

Posteriormente, dicho alcohol primario de fórmula (23) se transforma en un grupo saliente tal como mesilato, tosilato, bromuro o yoduro y se desplaza con un nucleófilo de amina apropiado. El nucleófilo preferido es ion azida que después puede reducirse a la amina primaria por hidrogenación o con trifenilfosfina. Los nucleófilos alternativos podrían incluir amoníaco o alquilaminas tales como bencilamina o alilamina y la posterior escisión del grupo alquilo para producir la amina.

Para algunas de las etapas de los procesos de la preparación descritos anteriormente de los compuestos de fórmula (1), puede ser necesario proteger funciones potencialmente reactivas que no se desea que reaccionen y en consecuencia escindir dichos grupos protectores. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse métodos de protección y desprotección tales como los descritos por T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o P. J. Kodenski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

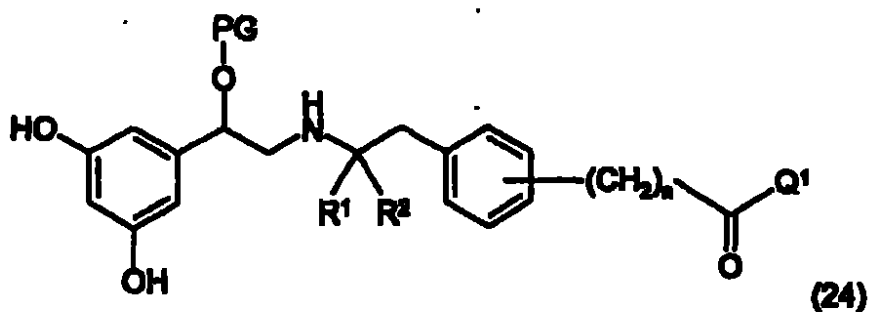
Por ejemplo, en los procesos anteriores, el bromo de la (7) puede sustituirse con un compuesto de bromo protegido de fórmula

234



El bromuro puede prepararse de forma racémica usando un agente reductor tal como borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como etanol. Como alternativa, el alcohol puede prepararse como enantiómero (R) o (S) de acuerdo con métodos que están bien descritos en la bibliografía (Tetrahedron Letters 1994, 35(50), 10 9375).'

El compuesto de fórmula (I) se obtendría por desprotección de un compuesto de fórmula



en la que PG representa un grupo protector de alcohol adecuado, típicamente un grupo sililo tal como TBDMS o TMS, y preferiblemente TBDMS.

La desprotección puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos en libros de texto convencionales tales como "Protective Groups In Organic Synthesis" de T.W. Greene, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. En un procedimiento típico, en el que PG representa TBDMS, el compuesto de fórmula (24) se trata con 10-18 equiv. de fluoruro amónico en metanol acuoso a aproximadamente 45°C durante un periodo comprendido entre 18 y 42 horas. Un agente alternativo para la desprotección sería un equivalente de trihidrofluoruro de trietilamina en tetrahidrofurano o un disolvente adecuado a temperatura ambiente durante 12 horas.

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 para su realiza-

235

ción o preparación así como procedimientos para aislar los productos deseados, con referencia a precedentes bibliográficos y los ejemplos y preparaciones de los mismos.

Además, los compuestos de fórmula (1) así como los intermedios para la preparación de los mismos pueden purificarse de acuerdo con distintos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

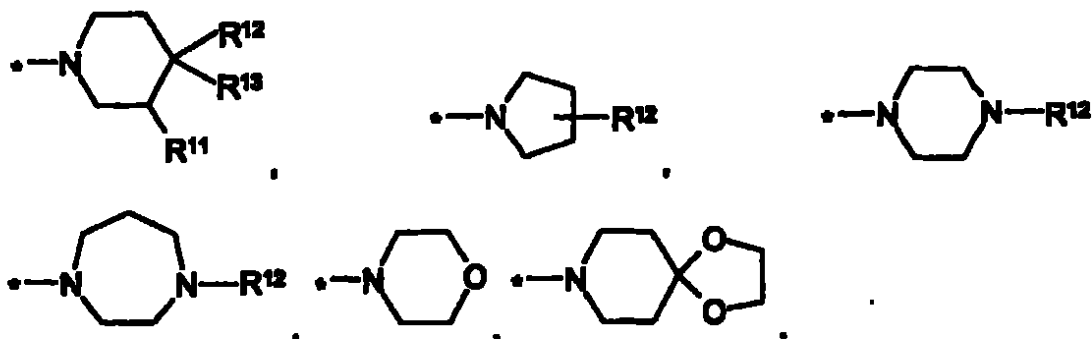
En una realización preferida de la invención, Q^2 es un enlace sencillo.

En una realización preferida de la invención, A se selecciona entre morfolinilo, pirrolidinilo, piperidil, piperazinilo o pirazolilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

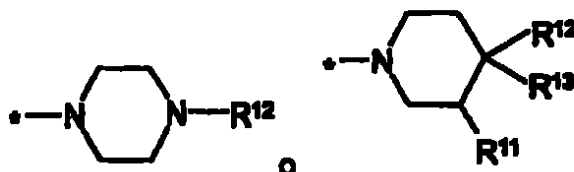
En una realización preferida de la invención, A se selecciona entre pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

En una realización preferida de la invención, Q^1 es $-NR^8-Q^3$.

En una realización preferida de la invención, Q^1 es un grupo seleccionado entre,

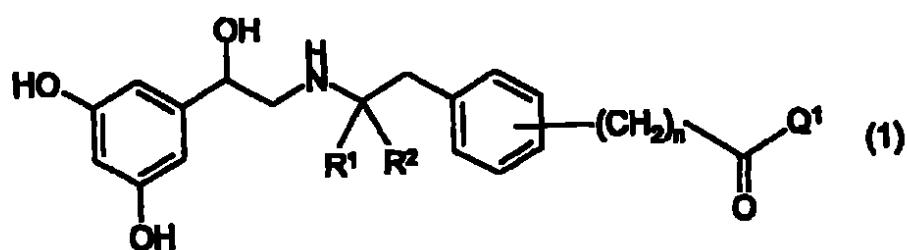


En una realización preferida, Q^1 es un grupo



donde R^{11} y R^{13} son H y R^{12} es piridilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_4 .

El siguiente grupo de compuestos de fórmula (1) es más preferido:

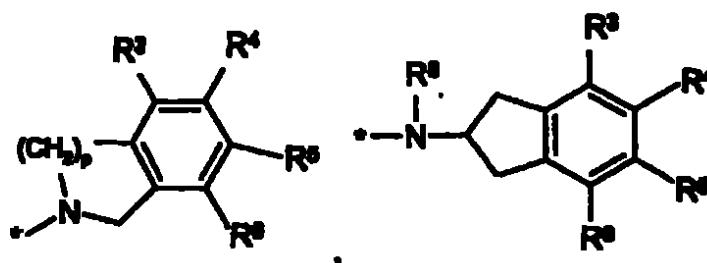


donde el grupo $(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{Q}^1$ está en la posición meta o para,

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

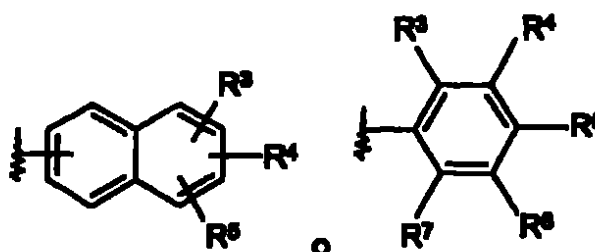
- n es 0, 1 ó 2 y

5 - Q^1 es un grupo seleccionado entre,



y un grupo $^*\text{-NR}^6\text{-Q}^2\text{-A}$, donde p es 1 ó 2, Q^2 es un alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^6 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y A es piridilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 átomos de

10 carbono, tetrahidropirranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo o un grupo



- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, OR^8 , SR^8 , SOR^8 , SO_2R^8 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, COOR^8 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , NHCOR^{10} y fenilo opcionalmente sustituido con OH;

15 - R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y,

- * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas de los mismos.

Se prefieren los compuestos de fórmula (1) que contienen los sustituyentes

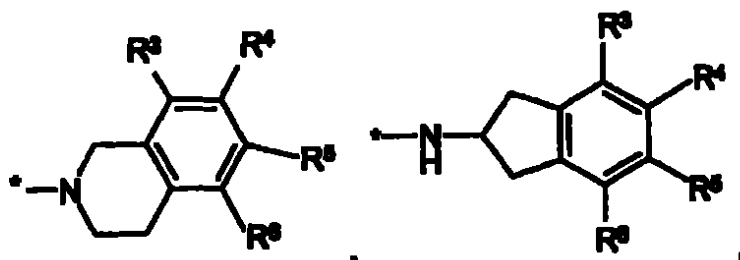
20 que se indican a continuación:

237

Preferiblemente Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, donde A es ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.

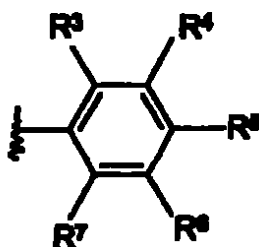
Más preferiblemente Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, donde A es ciclohexilo o adamantilo.

- 5 Preferiblemente, A es naftilo opcionalmente sustituido con OR^6 .
Preferiblemente R^6 es H o CH_3 . Más preferiblemente, R^6 es H
Preferiblemente, Q^1 es



donde R_3, R_4, R_5 y R_6 son H.

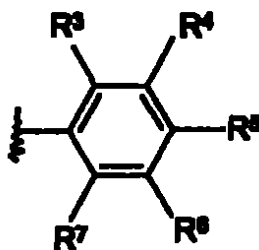
- 10 Preferiblemente, Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, donde A es un grupo



donde 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^6 , SR^6 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^6R^{10}$, $COOR^6$, $CONR^6R^{10}$, NR^6R^{10} , $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con OH, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H;

- 15 donde R^6 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o C_1-C_4 alquil.

Más preferiblemente, Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, donde A es un grupo



donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH_3 ,

OCH₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, halo, CF₃, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean igual a H.

En el grupo de compuestos anterior, se prefieren los sustituyentes que se indican a continuación:

5 Q² es -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)- o (CH(CH₃)₂)-, preferiblemente -CH₂-.

R¹ es H o alquilo C₁-C₄ y R² es alquilo C₁-C₄. Más preferiblemente, R¹ es H o CH₃ y R² es CH₃.

n es 1.

10 R¹ es H y R² es CH₃ y n es 1.

R¹ es CH₃, R² es CH₃ y n es 1.

Se prefieren los siguientes compuestos, que pueden prepararse de acuerdo con los procesos descritos en este documento:

15 *N*-bencil-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;

N-ciclopropil-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclohexil]acetamida;

20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil)acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(piridin-2-ilmetil)acetamida;

25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-isopropilacetamida;

N-(4-clorobencil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;

30 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;

N-(2-(dietilamino)etil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-

- (dimetilamino)propil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-
 pentilacetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(2-
 5 pirrolidin-1-ietil)acetamida;
N-(2,4-diklorobencil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-
 metilpropil)fenil]acetamida;
N-(3,4-diklorobencil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-
 metilpropil)fenil]acetamida;
 10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(4-
 metoksibencil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(2-
 hidroksietil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-
 15 propilacetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-(metilpropil)fenil]-*N*-(3-
 metoksipropil)acetamida;
N-ciklobutil-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-
 2-metilpropil)fenil]acetamida;
 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-[(1*R*)-
 1-(1-naftil)etil]acetamida;
N-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-
 hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(2-(1-
 25 metilpirrolidin-2-il)etil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-(metilpropil)fenil]-*N*-(4-
 fluorobencil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(4-
 fenilbutil)acetamida;
 30 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-
 metoksibencil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-
 etoksipropil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-

- (3,4,5-trimetoxibencil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[4-(trifluorometil)bencil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida;
 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(3,5-dimetoksibencil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-fenoksietil)acetamida;
 10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-2-hidroksi-1-metiletil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-1-(hidroksimetil)-2-metilpropil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S,2S)-1-(hidroksimetil)-2-metilbutil]acetamida;
 15 N-[(1R)-1-bencil-2-hidroksietil]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1R)-1-(hidroksimetil)propil]acetamida;
 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-1-(hidroksimetil)-2,2-dimetilpropil]acetamida;
 N-[(1S)-2-cikloheksil-1-(hidroksimetil)etil]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida;
 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-propoksietil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(4-hidroksikloheksil)acetamida;
 30 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(3-propoksipropil)acetamida;
 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-etil-N-(2-hidroksietil)acetamida;
 1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-

metilpropil)fenil]acetil]piperidina-4-carboxamida;

5-{2-[(2-{3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil)amino]-1-hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

5-{2-[(2-{3-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-
dimetiletil)amino]-1-hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

N-bencil-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-*N*-metilacetamida;

5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-[2-(4-(2-hidroxi-*N*-metilacetamida;

10 5-{2-[[2-(3-[2-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-*N*-metilacetamida;

5-{2-[(1,1-dimetil-2-[3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]fenil)etil)amino]-1-
hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-*N*-metilacetamida;

5-{2-[(1,1-dimetil-2-[3-(2-oxo-2-(4-piridin-2-il)piperazin-1-
il)etil]fenil)etil)amino]-1-hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-*N*-metilacetamida;

20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-*N*-metilacetamida;

N-[2-(di-*N*-metilacetamida;

25 5-{2-[(1,1-dimetil-2-[3-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]fenil)etil)amino]-1-
hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

5-{2-[(1,1-dimetil-2-[3-(2-morfolin-4-il)-2-oxoetil]fenil)etil)amino]-1-
hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-*N*-metilacetamida;

30 5-{2-[(1,1-dimetil-2-[3-(2-oxo-2-piperidin-1-il)etil]fenil)etil)amino]-1-
hidroxi-
etil]benceno-1,3-diol;

5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-[2-[(3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilacetamida;

5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-[2-[(3*R*)-3-hidroxi-*N*-metilacetamida;

242

dimetiletil]amino)etil)benceno-1,3-diol;

5-{2-[(2-{3-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]fenil}-1,1-dimetiletil]amino)-1-hidroxi-etil]benceno-1,3-diol;

5 (1-hidroxi-2-[[2-(3-[2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]fenil)-1,1-dimetiletil]amino)etil]benceno-1,3-diol;

N-(1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]acetil]piperidin-3-il)-*N*-metilacetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(2-metoxetil)-*N*-propilacetamida;

10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-etil-*N*-(2-metoxetil)acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]acetamida;

15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida;

20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N,N*-di-etilacetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-1*H*-pirazol-5-ilacetamida;

25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)acetamida;

N-(ciclohexilmetil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

4-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo;

30 *N*-(5-Cloropiridin-2-il)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(6-metilpiridin-2-il)acetamida;

2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(3-

- metilpiridin-2-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-
 isoquinolin-1-il)acetamida;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(4,6-
 dimetilpiridin-2-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-
 metoksibencil)acetamida;
- N-[(1S)-1-bencil-2-hidroksietil]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-
 hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(1-etil-
 1H-pirazol-5-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(1,3-
 dimetil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(3-
 15 fluorobencil)acetamida;
- 1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetil]-L-
 prolinamida;
- 5-{2-[(2-[3-[2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-2-oksietil]fenil]-1,1-
 (metiletil)amino]-1-hidroksietil)benceno-1,3-diol};
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-
 1-feniletil]acetamida;
- 5-{2-[(2-[3-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-2-oksietil]fenil]-1,1-
 dimetiletil)amino]-1-hidroksietil)benceno-1,3-diol};
- N-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroksi-fenil)-2-hidroksietilamino]-2-
 25 metil-propil]-benzamida;
- N-Adamantan-1-il-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroksi-fenil)-2-hidroksi-etilamino]-propil]-
 fenil)-acetamida;
- 3-[2-[2-(3,5-Dihidroksi-fenil)-2-hidroksi-etilamino]-2-metil-propil]-N-[2-(3-fluoro-
 fenil)-etil]-benzamida;
- 30 N-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroksi-fenil)-2-hidroksietilamino]-2-
 metil-propil]-benzamida;
- 3-[2-[2-(3,5-Dihidroksi-fenil)-2-hidroksi-etilamino]-2-metil-propil]-N-[2-(2,3-
 dimetil-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroksi-fenil)-2-hidroksi-

244

etilamino]-2-metil-propil]-benzamida;

3-[2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-N-[2-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida;

5 N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;

N-(3,4-Dicloro-bencil)-3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida;

N-(4-Cloro-bencil)-3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida;

10 N-Adamantan-1-il-3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida;

N-(4-Cloro-bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;

15 N-(4-Trifluorometoxibencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;

2-(3-[2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-N-piridin-2-il-metil-acetamida;

N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil)-acetamida;

20 N-(Bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil)-acetamida;

N-Ciclohexilmetil-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil)-acetamida;

25 1-(3,4-Dihidro-1H-Isoquinolin-2-il)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil)-etanona;

N-Bencil-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil)-N-metil-acetamida;

2-(3-[2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil)-N-(2-hidroxi-bencil)-acetamida;

30 N-(4-Ciano-bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;

N-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;

N-(Bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil]-

fenil)-acetamida;

N-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

5 *N*-(3-Metoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-fenetil-acetamida;

10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4-clorofenetil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4-fenilfenetil)-acetamida;

15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;

N-Cicloheptil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-fenetil-acetamida;

20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(2-metileulfenil-bencil)-acetamida;

N-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-Indan-2-il-acetamida;

N-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(4-Clorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

30 *N*-(2,5-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(3,5-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-

246

metil-propil)-fenil)-acetamida;

N-Bifenil-2-ilmetil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-acetamida;

5 *N*-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

N-(3-Metoksibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

N-(3-Trifluorometilbencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

10 *N*-(3,4-Difluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

N-(2-Metoksibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

15 *N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

N-(3,4-Dimetoksibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida;

4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetilamino]-metil]-benzamida;

20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-*N*-indan-1-il-acetamida;

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-*N*-(2-(3-fluorofenil)-etil)-benzamida;

25 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-*N*-(2-(2-clorofenil)-etil)-benzamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-*N*-naftalen-1-ilmetil-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-*N*-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-acetamida;

30 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-*N*-(3-clorobencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-*N*-(2-

247

- metilsulfanil-bencil)-acetamida;
- 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetilamino]-metil]-benzamida;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-N-(4-sulfamoi-bencil)-acetamida;
- 5 Éster metílico del ácido 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetilamino]-metil]-benzoico;
- N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;
- 10 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-fenetil]-benzamida;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-etil]-benzamida;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida;
- 15 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-(2-naftalen-1-il-etil)-benzamida;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(2,4,5-trimetil-fenil)-etil]-benzamida;
- 20 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(2-hidroxi-3-cloro-fenil)-etil]-benzamida;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(4-clorofenil)-etil]-benzamida;
- 25 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(2-hidroxi-5-cloro-fenil)-etil]-benzamida;
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida;
- 30 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-N-(2-metil-bencil)-acetamida;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-N-(3-metil-bencil)-acetamida;
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-N-(4-

248
248

metil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida

5 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2,3-dimetil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida;

10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2-cloro-6-metil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3-cloro-4-metil-bencil)-acetamida;

15 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-[2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etil]-acetamida;

N-(2-Clorobencil)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)propionamida;

N-(2,6-Diclorobencil)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)propionamida;

20 1-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)propan-1-ona;

N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)acetamida;

25 N-(4-Bromobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}-fenil)acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-fenil)acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)-N-(2,3-dimetil-bencil)acetamida;

30 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)-N-(4-fluorobencil)acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)-1-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona; y,

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}-fenil)-N-(2-

fenilpropil)acetamida.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se prefieren generalmente los compuestos de fórmula (1) en los que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en posición meta.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácidos y sales de adición 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, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camelato, 10 citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, hidrogenofosfato, isetionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napellato, nicotinato, nitrato, 15 orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno, fosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, -sacarato, estearato, succinato, tanato, D- y L-tartrato, 1-hidroxi-2-naftoato, tosilato y xinafoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzetina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, 20 potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Como revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 25 Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los 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;
- 30 (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
5 completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención puede existir tanto en forma no solvatada como 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
10 aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-molécula hospedadora en los que, a diferencia de lo que ocurre con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y la molécula hospedadora están presentes en cantidades estequiométricas o no
15 estequiométricas. También se incluyen 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
20 complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (Agosto, 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a los 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 ha definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen más
25 adelante en este documento, y compuestos marcados con isótopos de fórmula (1).

Como se ha indicado, también están dentro del alcance de la invención los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (1). De esta forma, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (1) que pueden tener poco o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, al administrarse dentro o sobre el
30 cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (1) con la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan

2012-52

"profármacos". 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).

5 Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando 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" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

10 Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), o un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (1) se reemplaza con alquilo (C₁-C₆);

15 (ii) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), o un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (1) se reemplaza por alcanoloximetilo (C₁-C₆); y

(iii) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR, donde R≠H), o 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 alcanollo (C₁-C₁₀);

20 En las referencias mencionadas anteriormente pueden encontrarse otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y otros ejemplos de tipos de profármacos.

Además, ciertos compuestos de fórmula (1) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (1).

25 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:

30 (i) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo metilo, o un derivado hidroximetilo del mismo (-CH₃ → -CH₂OH);

252

(ii) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, o un derivado hidroxí del mismo ($-OR \rightarrow -OH$);

(iii) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, o un derivado amino secundario del mismo ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ p - NHR^2);

(iv) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, o un derivado primario del mismo ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(v) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, o un derivado fenol del mismo ($-Ph \rightarrow -PhOH$); y

(vi) aquellos en los que el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, o un derivado ácido carboxílico del mismo ($-CONH_2 \rightarrow -COOH$).

Los compuestos de fórmula (1) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alquénilo o alqueníleno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía, puede existir 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 de la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen 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 contralón es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-isina, o racémico, por ejemplo *d*-tartrato o *d*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/separación 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 de alta presión (HPLC) quiral.

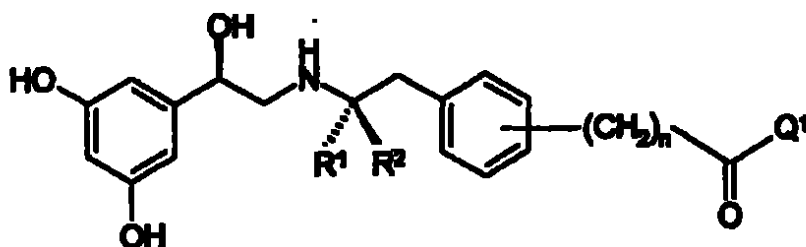
253

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en caso de que el compuesto de fórmula (1) contenga 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 los correspondientes enantiómeros puros por medios bien conocidos por los especialistas.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) 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 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por 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 han reemplazado por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número atómico distinto de la masa atómica o número atómico 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 ^2H y ^3H , carbono, tales

X
45
25

como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{35}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{125}I y ^{129}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S .

5 Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (1), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito gracias a su fácil incorporación y detección.

10 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o la necesidad de una menor dosificación y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias.

15 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{18}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

20 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (1) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

 Los solventes 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 o d_6 -DMSO.

25 Los compuestos de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus formas derivadas son compuestos farmacéuticamente activos valiosos, que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que está implicado el receptor β_2 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 cardíaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, psoriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en afecciones en las que es

30 positivo reducir la acidez gástrica, particularmente en úlceras gástricas y pépticas.

255

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas, por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

Los compuestos de la invención 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 del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y los métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo las rellenas de líquido), masticables, multi- y nano-partículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas

256

también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, en un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un
10 disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante constituirá de 1%
15 en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas,
20 polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden contener opcionalmente tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso, y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

*
15x

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

5 Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

10 Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o por fusión, coagularse en estado fundido, o extruirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

15 La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, New York, 1980.

20 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película fina solubles o hinchables en agua que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula I, un polímero que forma película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente para modificar la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

25 El compuesto de fórmula (1) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de
30 fórmula (1) puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero que forma película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos, y está presente típicamente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

250

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes de estimulación salivar, agentes de refrigeración, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para impartir volumen, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado con evaporación de películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte o papel que se puede desprender. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador recubridor combinado o por liofilización o tratamiento al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En la Patente de Estados Unidos Nº 6.108.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) de Verma et al (2001) se pueden encontrar los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía, partículas osmóticas y recubiertas. En el documento WO 00/35298 se describe el uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al flujo sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración 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 tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

259

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.

5 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.

10 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 como 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(D-láctico-glicólico) (PGLA).

15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar de forma tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, 20 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 de 1999).

25 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.)

30 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 un polvo seco (solo o como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula

260

componentes mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla 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 uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del o de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, uno o más propelentes 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 menor de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante cualquier método de trituración adecuado, tal como en un molino de chorro en espiral, en un molino de chorro de lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso 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 Hecina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma de monohidrato, preferiblemente esta 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

26, 27, 28

alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

5 Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/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.

10 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 disponen típicamente para administrar una dosis medida o "pulsación" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (1). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de
15 0,001 mg a 40 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (1) son particularmente adecuados para administración por inhalación.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, 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
25 modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con el pH ajustado. Otras
30 formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentillas y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero

262 75

de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

5 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 y programada.

10 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 uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

15 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se consideran útiles generalmente para la mayoría de las formas de dosificación y las vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y complejos que no son de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, 20 diluyente o solubilizante. Las más utilizadas habitualmente para estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, de las que se pueden encontrar ejemplos en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO/91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

25 Siempre que sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

30 De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, de las que al menos una contiene un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tal como un recipiente, un frasco dividido o un paquete laminado dividido. Un ejemplo de tal kit es el blíster conocido que se usa para envasar

comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo parenterales, para administrar las distintas composiciones en distintos intervalos de dosificación, o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para mejorar la aceptación, el kit contiene típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un denominado recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir solamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y puede, a discreción del médico, estar fuera del intervalo típico que se proporciona en este documento.

Estas dosificaciones están basadas en un ser humano medio con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las 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 una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para co-administrarse a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado tal como el tratamiento de procesos de enfermedad 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 o 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 del mismo, o uno o más agonistas β_2 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-

264/261

administrado" y "en combinación con", cuando hacen referencia a los compuestos de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos distintos, pretende significar, significa e incluye lo siguiente:

- 5 • administración simultánea de tal combinación de uno o más compuestos de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos 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,
- 10 • administración sustancialmente simultánea de tal combinación de uno o más compuestos de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos 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 dicho paciente,
- 15 • administración secuencial de tal combinación de uno o más compuestos de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos 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 dicho paciente, y
- 20 • administración secuencial de tal combinación de uno o más compuestos de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes de una forma controlada, tras lo cual se administran de forma concurrente, consecutiva y/o solapada al mismo tiempo y/o en distintos momentos por dicho paciente,
- 25

donde cada parte puede administrarse por la misma vía o por una vía distinta.

- 30 Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con el o los compuestos de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos 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 de leucotrienos (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
- (c) Antagonistas de receptores de histamina, incluyendo antagonistas de H1 y H3,
- (d) Agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas del adrenoceptor α_1 y α_2 para uso descongestivo,
- (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 de COX, inhibidores selectivos y no selectivos de COX-1 o COX-2 (NSAID)
- (j) Glucocorticosteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas dissociados del receptor de corticoides)
- (k) Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,
- (l) Agentes contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α)
- (m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4
- (n) Antagonistas del receptor de quinina B₁ y B₂
- (o) Agentes inmunosupresores,
- (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) Antagonistas de receptores de taquiquina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (r) Inhibidores de elastasa,
- (s) Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- (t) Inhibidores de uroquinasa,
- (u) Compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D2,
- (v) Moduladores de la ruta de NF- κ B, por ejemplo inhibidores de IKK,
- (w) Moduladores de las rutas de señalización de citoquinas tales como la quinasa p38 MAP o la quinasa syk,
- (x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tuivos, y

266783

- (y) Antibióticos,
- (z) Inhibidores de HDAC y
- (aa) Inhibidores de la quinasa PI3.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los
5 compuestos de fórmula (1) con:

- Antagonistas de H3,
- Antagonistas del receptor muscarínico M3,
- Inhibidores de PDE4
- Glucocorticosteroides,
- 10 - Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- Moduladores de la ruta de señalización de citoquinas, tales como la quinasa p38 MAP o la quinasa syk,
- Antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren adicionalmente
15 combinaciones de los compuestos de fórmula (1) con:

- glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con pocos efectos secundarios sistémicos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona, o
- 20 - 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, perenzepina y telenzepina.

Debe apreciarse que todas las referencias de este documento al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción que se proporciona a continuación se refiere a las aplicaciones terapéuticas en las que se pueden aplicar los compuestos de fórmula (1).

Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el
30 receptor $\beta 2$ y, por lo tanto, tienen una amplia serie de aplicaciones terapéuticas, como se describe adicionalmente más adelante, dado el papel esencial que juega el receptor $\beta 2$ en la fisiología de todos los mamíferos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas

267 267

derivadas o composiciones de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor β_2 . 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 uso 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 inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, 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 en niños y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores 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 eosinofílica crónica, 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 y progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias posterior a una 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 con laringotraqueitis, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

268 28

- lesión pulmonar aguda,
- 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.

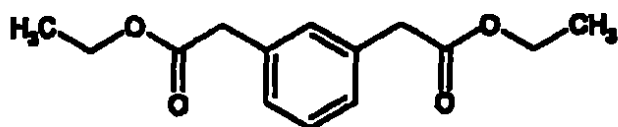
Otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad agonista β_2 . En particular, la presente invención se refiere 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 para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Como consecuencia, la presente invención proporciona un método 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 método particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 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 los compuestos de la fórmula (1):

Preparación 1

2,2'-(1,3-Fenileno)diacetato de dietilo



Se disolvió ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (10,0 g, 51 mmol) en etanol (100 ml) y la solución se trató gota a gota con cloruro de acetilo catalítico (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejarse enfriar y

269/286

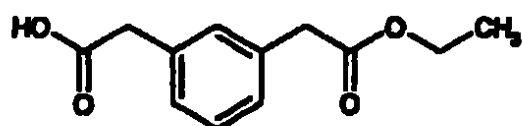
se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución de bicarbonato sódico (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con pentano para producir el producto del título, 11,8 g.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1,31 (6H, t), 3,65 (4H, s), 4,20 (4H, c), 7,24-7,36 (4H, m).

LRMS : m/z ES $^+$ 251 [MH] $^+$

Preparación 2

10 Ácido [3-(2-etoxi-2-oxetil)fenil]acético



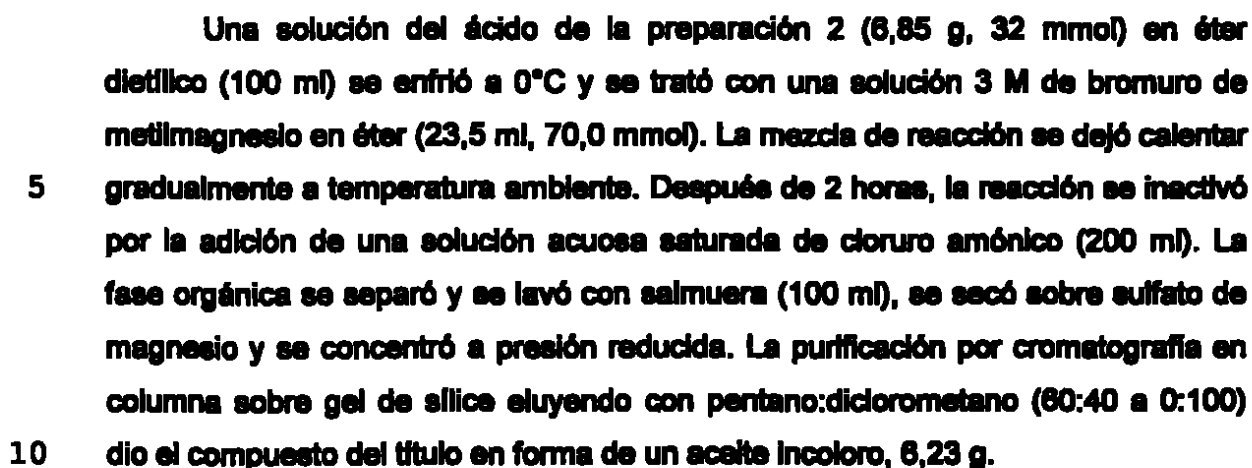
Una solución del diéster de la preparación 1 (44,3 g, 177 mmol) y ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (59,2 g, 308 mmol) en etanol (24 ml) y dioxano (290 ml) se trató gota a gota con ácido clorhídrico 12 M (4,9 ml, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas antes de dejarse enfriar y se concentró hasta un bajo volumen. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (125 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua y se neutralizó con bicarbonato sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con una solución de bicarbonato sódico (5 x 30 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajeron con éter (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con pentano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro 10,8 g.

$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 1,25 (3H, t), 3,60 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,15 (2H, c), 7,18-7,32 (4H, m)

LRMS : m/z ES $^+$ 245 [MNa] $^+$

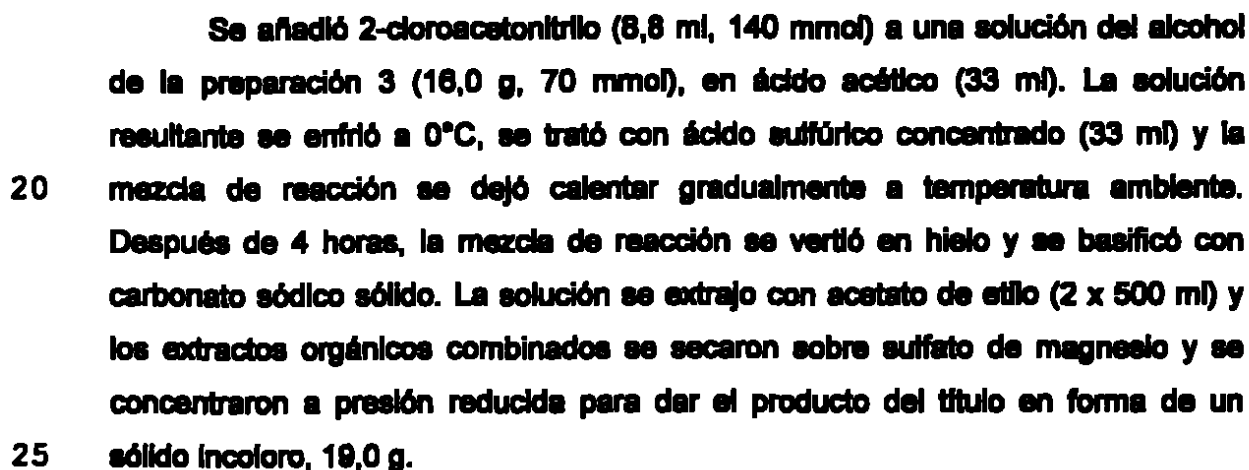
Preparación 3

30 Ácido [3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-acético



LRMS: m/z ES⁺ 208 [MH]⁺

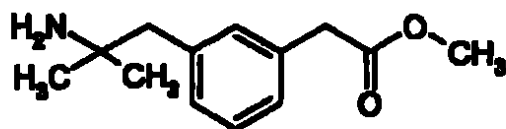
15 Ácido (3-[2-(2-cloro-acetilamino)-2-metil-propil]-fenil)-acético



LRMS: m/z ES⁻ 282, 284 [M-H]

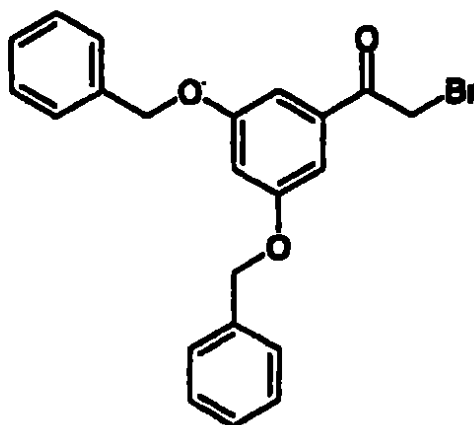
Preparación 6

27/12

[3-(2-Amino-2-metilo propil)fenil]acetato de metilo

- 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 metanol (80 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (150 ml). La solución se saturó con gas cloruro de hidrógeno y después se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y carbonato sódico acuoso al 5% (200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con cloruro sódico saturado (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se redujo al vacío. El residuo se purificó sobre una resina de intercambio iónico fuerte, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 N en metanol para eluir el producto. El eluyente se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 2,66 g.
- ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 1,14 (6H, s), 2,66 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,69 (3H, s), 7,08-7,16 (3H, m), 7,23-7,27 (1H, m).

LRMS : m/z ES⁺ 236 [MH]⁺

Preparación 6**1-[3,5-bis(Benciloxi)fenil]-2-bromoetanona**

20

A una solución agitada de 1-[3,5-bis(benciloxi)fenil]etanona (5 g, 15,04 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (35 ml) se le añadió tribromuro de tetrabutilamonio (7,25 g, 15,04 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se retiró

222

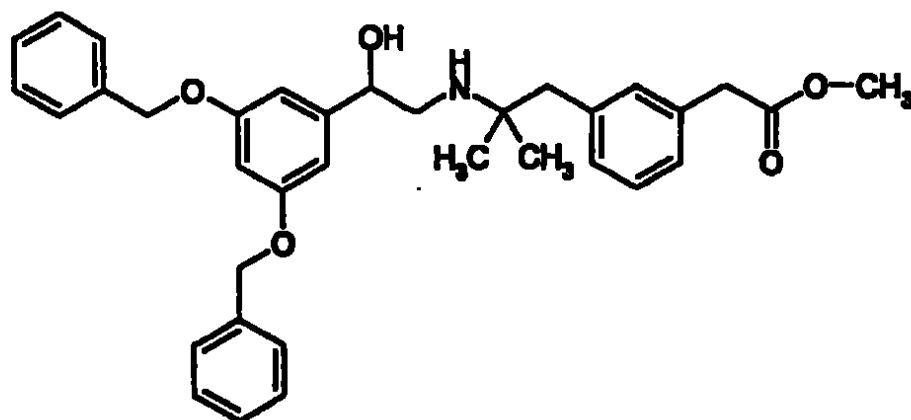
al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,38 (2H, s), 5,05 (4H, s), 6,81 (1H, s), 7,10-7,25 (2H, m), 7,30-7,42 (10H, m).

LRMS: m/z APCI $^+$ 413 [MH^+].

Preparación 7

{3-[2-{(2-[3,5-bis(Bencilloxi)fenil]-2-hidroxi)etil}amino)-2-metilpropil]fenil}acetato de metilo



Una solución agitada del compuesto de la preparación 6 (4,7 g, 11,4 mmol), el compuesto de la preparación 5 (2,53 g, 11,4 mmol) y *N*-etilidisopropilamina (2 ml, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió borohidruro sódico (647 mg, 17,10 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por la adición de metanol (5 ml) y el disolvente se evaporó al vacío. El aceite naranja residual se dividió entre diclorometano (60 ml) y una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado (40 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y después diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente produjo el producto deseado, 4,50 g (70%).

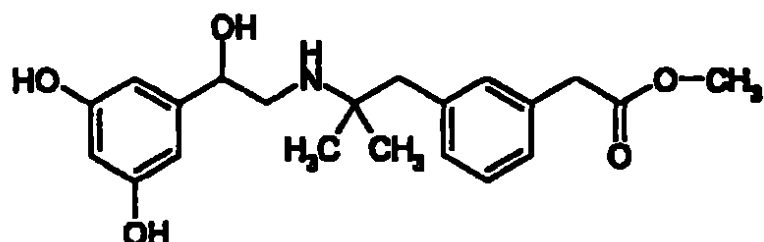
25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01 (6H, d), 2,61 (4H, m), 3,58 (2H, s), 3,62 (3H, s), 4,61-4,64 (1H, dd), 5,03 (4H, s), 6,54-6,55 (1H, t), 6,63-6,64 (2H, d), 7,00-7,01

(1H, d), 7,08-7,10 (2H, d), 7,16-7,20 (1H, t), 7,25-7,28 (2H, m), 7,31-7,34 (4H, t), 7,38-7,40 (4H, d).

LRMS: m/z APCI⁺ 554 [MH⁺].

Preparación 8

- 5 **[3-(2-([2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil)fenil]acetato de metilo**



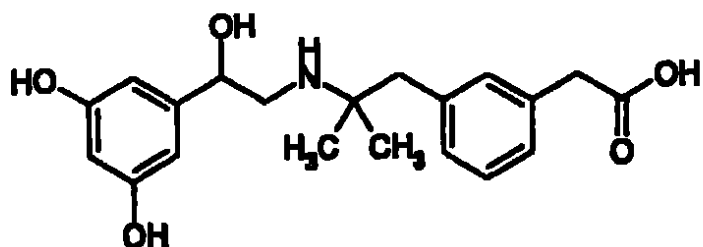
- 10 Una mezcla del compuesto de la preparación 7 (4,50 g, 8,13 mmol), formiato amónico (3,59 g, 113,86 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (900 mg) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y se lavó con metanol (3 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite naranja como el producto deseado, 2,64 g (87%).

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,06 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,67-2,87 (4H, m), 3,62 (2H, s), 3,86 (3H, s), 4,56-4,59 (1H, c), 6,18-6,19 (1H, t), 6,34 (2H, d), 7,03-7,23 (4H, m).

LRMS: m/z APCI⁺ 374 [MH⁺].

Preparación 9

- 20 **Ácido [3-(2-([2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil)fenil]acético**



- 25 Se añadió una solución de hidróxido de litio 1 M (21,2 ml, 21,2 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 8 (2,64 g, 7,07 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico (21,2 ml, 21,2 mmol) y el disolvente se retiró al vacío. El

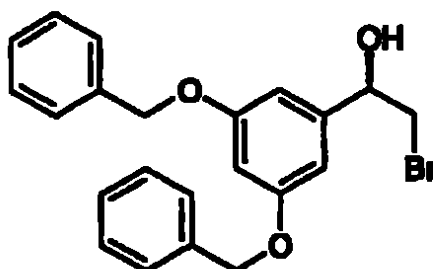
274

residuo bruto se destiló azeotrópicamente con metanol y el producto se usó posteriormente sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,07 (6H, s), 2,74-2,87 (4H, m), 3,39 (2H, s), 4,63-4,61 (1H, d), 6,14-6,15 (1H, t), 6,24-6,25 (2H, d), 6,96-7,22 (4H, m). LRMS: m/z APCI^+ 357 $[\text{MH}^+]$.

Preparación 10

1-(3,5-Bis-benciloxi-fenil)-2-bromo-etanol



Se añadió trimetilboroxina (0,58 ml, 4,20 mmol) en tolueno (15 ml) a (R)-2-(difenilhidroximetilpirrolidina) (1,48 g, 5,80 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. La solución se concentró a un volumen de 5 ml por destilación a 1 atmósfera y se añadió más tolueno (10 ml). El ciclo de destilación/redilución se realizó 3 veces para producir una solución naranja (volumen de tolueno 10 ml). Esta solución se añadió en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 6 (5,00g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (72 ml) a -8°C en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió una solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1,80 ml, 16,8 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) mediante una bomba de jeringa durante 90 minutos manteniendo una temperatura de -8°C . Una vez completada la adición, se añadió metanol (16 ml) mediante una bomba de jeringa durante 45 minutos manteniendo una temperatura de 0°C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite amarillo y se añadió metanol (80 ml) y se retiró al vacío. Se añadió metanol (80 ml) y se retiró al vacío y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (96 ml) y agua (2 x 120 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, 4,73 g.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 3,52 (1H, m), 3,62 (1H, m), 4,82 (1H, dd), 5,09 (4H, s), 6,60 (1H, m), 6,69 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,40 (4H, m), 7,45 (5H,

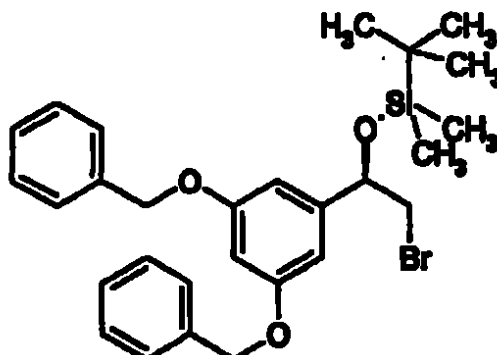
25/2/21

m).

LRMS: m/z electronebulización 413, 415 $[M+H]^+$.

Preparación 11

[1-(3,5-Bis-benciloxi-fenil)-2-bromo-etoxi]-terc-butil-dimetil-silano



5

Se añadió gota a gota silanotrieto de terc-butildimetilsilano (3,40 ml, 7,45 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 10 (3,08 g, 7,45 mmol) y 2,6-lutidina (1,75 ml, 15,0 mmol) en diclorometano (74 ml) a 0°C, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas y después se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 x 24 ml), agua (2 x 32 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 3,51 g.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,07 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,93 (9H, s), 3,52 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 5,10 (4H, s), 6,60 (1H, m), 6,65 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,40 (4H, m), 7,45 (4H, m).

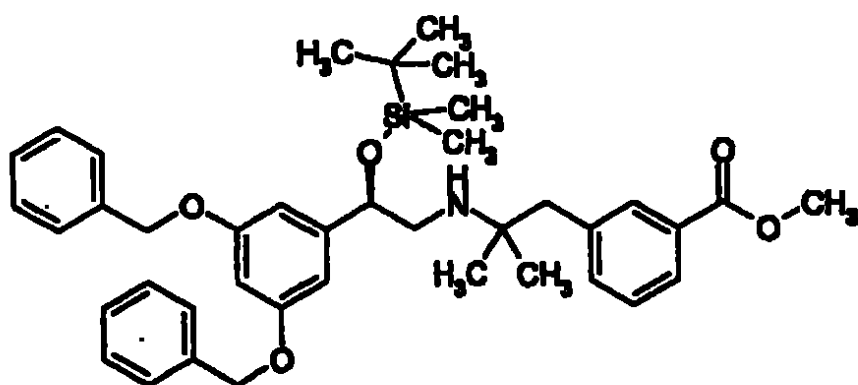
LRMS: m/z electronebulización 549 $[M+\text{Na}]^+$.

Preparación 12

Éster metílico del ácido 3-{2-[2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-etilamino]-2-metil-propil}-benzoico

20

276



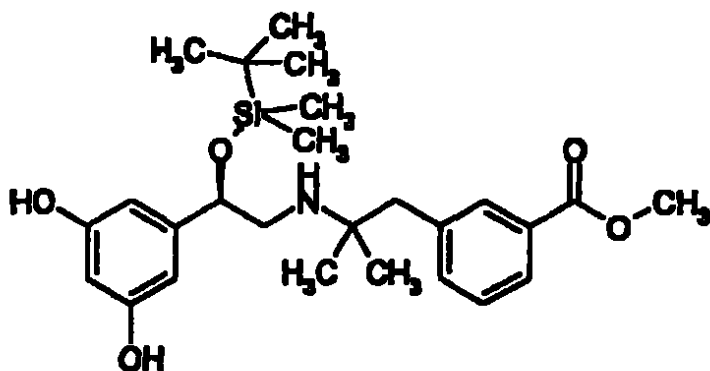
Una solución del compuesto de la preparación 11 (2,54 g, 4,80 mmol) y el compuesto de la preparación 21 (2,00 g, 9,60 mmol) en diclorometano (40 ml) se calentó a 75°C y el disolvente se dejó evaporar. El fundido resultante se calentó a 75°C durante 4 días y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 después 95:5:0,5) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 2,00 g.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,18 (3H, s), -0,04 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,11 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,70 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,70 (1H, dd), 5,12 (4H, s), 6,80 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,38 (6H, m), 7,45 (4H, m), 7,92 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 854 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 13

Éster metílico del ácido 3-{2-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanol)-2-(3,5-dihidroxifenil)-etilamino]-2-metil-propil}-benzoico



Se añadió hidróxido de paladio (340 mg) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 12 (1,97 g, 3,00 mmol) y formiato amónico (2,17 g, 47,1 mmol) en etanol (31 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La

2772727

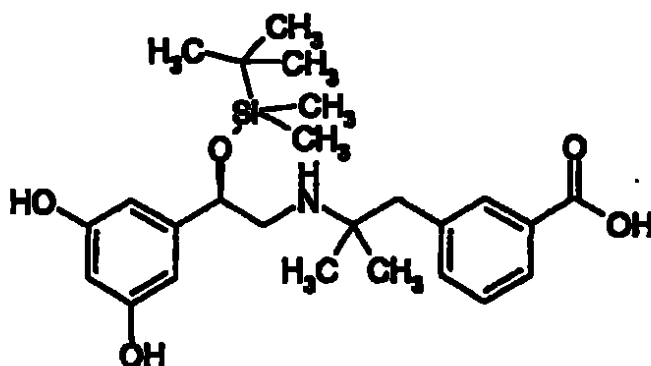
reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 1,41 g.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,11 (3H, s), -0,00 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,70 (4H, m), 3,96 (3H, s), 4,63 (1H, dd), 6,22 (1H, m), 6,33 10 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,42 (2H, m), 7,92 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 474 [M+H⁺], 496 [MNa⁺], 472 [M-H].

Preparación 14

Ácido 3-{2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-2-metil-propil}-benzoico



10

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (9,00 ml, 9,00 mmol) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 13 (1,39 g, 2,93 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió en una porción ácido clorhídrico acuoso 1 M (9,00 ml, 9,00 mmol). El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma perda, 2,08 g.

15

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,35 (3H, s), 1,37 (3H, s), 3,08 (2H, m), 3,25 (2H, m), 4,93 (1H, m), 6,29 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,39 (1H, s), 7,42 (2H, m), 7,92 (1H, m), 8,00 (1H, m).

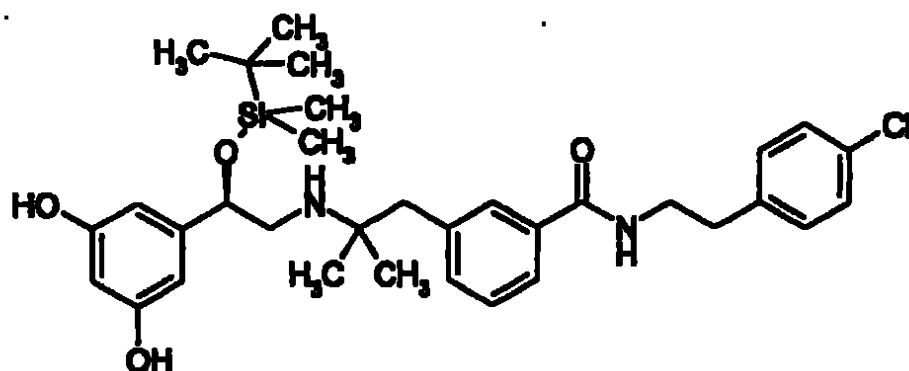
20

LRMS: m/z electronebulización 460 [M+H⁺].

Preparación 15

3-{2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-2-metil-propil}-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida

270274



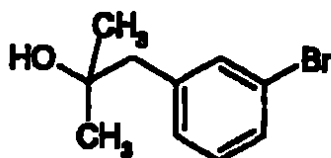
Se añadieron 4-clorofenilamina (987 mg, 6,20 mmol), trietilamina (1,00 ml, 7,20 mmol), hidroxibenzotriazol (587 mg, 4,20 mmol) e hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (910 mg, 4,74 mmol) a una solución agitada
5 del compuesto de la preparación 14 (2,06 g, 3,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 12 horas y el disolvente se retiró al vacío, después el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (20 ml) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880
10 (100:0:0 después 95:5:0,5 y después 90:10:1) y se sometió a otra columna eluyendo con acetato de etilo:pentano:amoníaco 880 (0:100:0 cambiando a 80:20:5 en etapas de 10%) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color crema, 773 mg.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,10 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,12 (3H, s),
15 1,14 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,94 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,66 (1H, dd), 6,22 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,35 (1H, s), 7,42 (6H, m), 7,67 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 597 [M+H⁺]

Preparación 16

1-(3-Bromofenil)-2-metilpropan-2-ol



20

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 éter dietílico anhidro (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
25 una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se lavó con

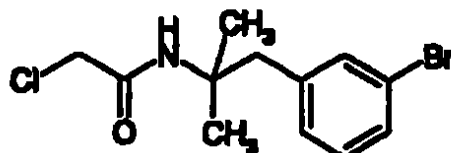
279

salmuera y se secó (sulfato sódico). Después, 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).

- 5 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,40 (2H, m), 7,15 (2H, m), 2,74 (2H, s), 1,42 (1H, s), 1,22 (6H, s).

Preparación 17

N-[2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletil]-2-cloroacetamida



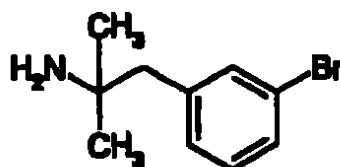
- 10 Se añadió cloroacetónitrilo (6,63 ml, 105 mmol) a una solución agitada de 1-(3-bromofenil)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 16) (12,0 g, 52,0 mmol) en ácido acético (25 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) manteniendo la temperatura <10°C. La solución resultante se dejó en agitación durante 1 hora y después se vertió sobre
- 15 hielo y se basicó por la adición de carbonato potásico sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir compuesto del título en forma de un sólido naranja (16,08 g).

- ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,39-7,32 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,1-7,13 (1H, t), 7,08-7,03 (1H, d), 6,17 (1H, s s), 3,94 (2H, s), 3,02 (2H, s), 1,37 (6H, s).
- 20 CHN para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$ calc. (encontrado): C 47,32 (47,26), H 4,96 (4,87), N 4,60 (4,65).

LRMS (electronebulización) m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 18

- 25 **2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletilamina**



Una solución de *N*-[2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletil]-2-cloroacetamida (Preparación 17) (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

98

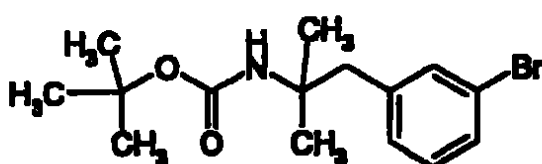
reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró al vacío y se basificó usando una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 450 ml). El producto se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite negro (23 g).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,36-7,32 (2H, m), 7,16-7,08 (2H, m), 2,62 (2H, s), 1,84 (2H, s s), 1,12 (6H, s).

LRMS (electronebulización) m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 19

Éster terc-butilo del ácido [2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletil]carbámico



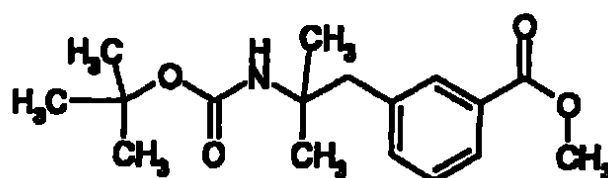
Se trató 2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletilamina (Preparación 18) (5,0 g, 22 mmol) con dicarbonato de di-terc-butilo (5,28 g, 24 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío. El material bruto se purificó usando una columna de Intercambio catiónico (metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol), seguido de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo (7,23 g).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ = 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,15-7,11 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,24 (1H, s s), 2,97 (2H, s), 1,50 (9H, s), 1,27 (6H, s).

LRMS (electronebulización) m/z 350 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Preparación 20

Éster metilo del ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metilpropil)benzoico



Una solución de éster terc-butilo del ácido [2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletil]carbámico (Preparación 19) (7,0 g, 21 mmol), [1,1'-

B-2

bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,74 g, 2,1 mmol) y trietilamina (5,94 ml, 43 mmol) en metanol (250 ml) se calentó a 100°C con una presión de 889,29 kPa (100 psi) de monóxido de carbono durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por

5

cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano (50:50 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,76 g).

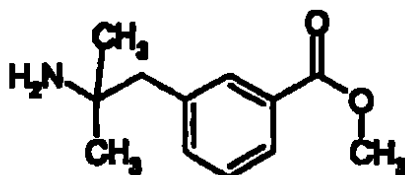
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7,92-7,90 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,35-7,34 (2H, m), 4,24 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,05 (2H, s), 1,48 (9H, s), 1,28 (6H, s).

10

LRMS (electronebulización) m/z 208 [M+H-BOC]⁺

Preparación 21

Éster metilo del ácido 3-(2-amino-2-metilpropil)benzoico



Una solución de éster metilo del ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metilpropil)benzoico (Preparación 20) (1,6 g, 5,2 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (13,6 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía de intercambio catiónico (metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol) para producir el compuesto del título en forma de un aceite ámbar (1,06 g).

15

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7,90-7,88 (1H, m), 7,84 (1H, s), 7,38-7,35 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,71 (2H, s), 1,67 (2H, s), 1,12 (6H, s).

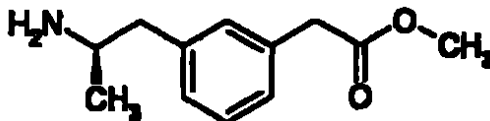
20

LRMS (electronebulización) m/z 208 [M+H]⁺

Preparación 22

{3-[(2R)-2-Aminopropil]fenil}acetato de metilo

25



Una solución de hidrocloreto de [3-((2R)-2-[(1R)-1-fenil-etil]-amino)-propil]-fenil]-acetato de metilo (Preparación 23) (7,69 g, 22 mmol) y formiato amónico

8229

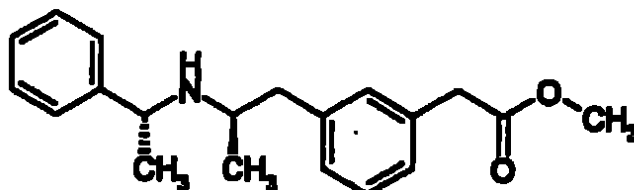
(6,94 g, 110 mmol) se calentó a 75°C en presencia de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (Pd(OH)₂/C, 2,00 g). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió entre diclorometano (100 ml) y amoníaco 880 (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,78 g).

¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ = 7,27-7,23 (1H, t), 7,13-7,09 (3H, m), 3,67 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,12-3,05 (1H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

LRMS (electronebulización) : m/z [M+H]⁺ 208, [M+Na]⁺ 230.

Preparación 23

Hidrocioruro de [3-((2R)-2-(((1R)-1-fenil-etil)-amino)-propil)-fenil]-acetato de metilo



15

Una solución de [3-(2-oxopropil)fenil]acetato de metilo (Preparación 24) (8,50 g, 41,2 mmol), (R)-α-metilbencilamina (4,8 ml, 37,2 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (11,6 g, 56 mmol) y ácido acético (2,2 ml, 38 mmol) en diclorometano (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se dejó en agitación hasta que cesó la efervescencia. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (99:1:0,1 a 95:5:0,5 en volumen) dio una mezcla 4:1 de diastereómeros (principalmente R,R) en forma de un aceite amarillo pálido (8,71 g). El tratamiento con cloruro de hidrógeno (40 ml de una solución 1 M en metanol, 40 mmol) seguido de tres cristalizaciones sucesivas (éter diisopropílico/metanol) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (5,68 g).

¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ = 7,52-7,48 (5H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 7,18-7,16

30

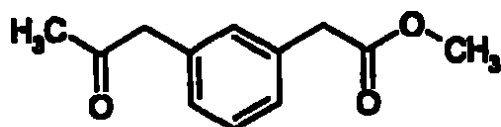
Handwritten signature or initials in the top right corner.

(1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 4,59 (1H, c), 3,62 (2H, s), 3,30 (3H, s), 3,30-3,25 (1H, m), 3,28-3,15 (1H, m), 2,66-2,60 (1H, m), 1,68 (3H, d), 1,18, (3H, d) ppm.

LRMS (electronebulización): m/z $[M+H]^+$ 312, $[M+Na]^+$ 334.

Preparación 24

5 [3-(2-Oxopropil)fenil]acetato de metilo



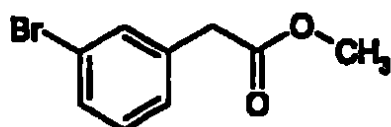
Se agitó metóxido de tributilestaño (28,3 ml, 98 mmol), el compuesto de la preparación 25 (15,0 g, 65 mmol), acetato de isopropenilo (10,8 ml, 98 mmol), acetato de paladio (II) (750 mg, 3,30 mmol) y tri-orto-tolilfosfina (2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (75 ml) a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa de fluoruro potásico 4 M (90 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de arbocel y la fase orgánica se separó y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de éter dietílico:pentano (0:100 a 25:75, en volumen) cambiando a diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (12,6 g).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 7,30 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,13-7A0 (2H, m), 3,69 (5H, s), 3,61 (2H, s), 2,15 (3H, s) ppm.

20 LRMS (electronebulización) : m/z $[M+NH_4]^+$ 224, $[M+Na]^+$ 229.

Preparación 25

(3-Bromofenil)acetato de metilo



25 Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,7 ml, 9,3 mmol) a una solución de ácido (3-bromofenil)-acético (20,0 g, 93 mmol) en metanol (500 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un periodo de 5 horas. El disolvente se retiró al vacío y el aceite residual se redisolvió en diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se

204

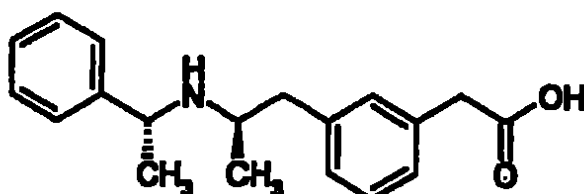
concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20,6 g).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,45 (2H, m), 7,24-7,17 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,59 (2H, s) ppm.

5 LRMS (electronebulización) : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.

Preparación 26

Ácido [3-((2R)-2-(((1R)-1-fenil-etil)-amino)-propil)-fenil]-acético



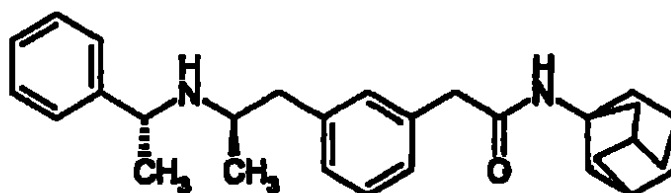
10 Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (90 ml, 90 mmol) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 23 (13,5 g, 43,5 mmol) en metanol (2000 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió en una porción ácido clorhídrico acuoso 1 M (90 ml, 90 mmol). El disolvente se retiró al vacío para reducir el volumen a 80 ml y el precipitado blanco se retiró por filtración y se lavó con agua (20 ml) y etanol al 20% (100 ml) y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 11,8 g.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,16 (3H, d), 1,62 (3H, d), 2,64 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,42 (1H, c), 6,91 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,20 (1H, m), 7,48 (5H, m).

20 LRMS: m/z electronebulización 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 296 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación 27

N-Adamantan-1-il-2-[3-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-fenil]-acetamida



25 A una suspensión agitada del compuesto de la preparación 26 (297 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1-adamantilamina (151 mg, 1,00 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (278 mg, 1,00 mmol)

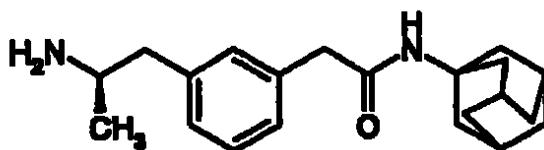
en una porción y la reacción se agitó durante 2 horas, después de las cuales la reacción era homogénea. La reacción se lavó con agua (5 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98:2:0,2 después 95:5:0,5) para producir el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida, 325 mg.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,89 (3H, d), 1,38 (3H, d), 1,75 (6H, m), 1,98 (6H, s), 2,04 (6H, s), 2,40 (1H, dd), 2,74 (1H, m), 3,00 (1H, dd), 3,38 (2H, s), 4,00 (1H, c), 6,90 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,22 (1H, m), 7,38 (4H, m).

LRMS: m/z electronebulización 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 28

***N*-Adamantan-1-il-2-[3-(2-amino-propil)-fenil]-acetamida**



Una solución del compuesto de la preparación 27 (17,6 g, 36 mmol) y formiato amónico (22,7 g, 360 mmol) se calentó a 70°C en presencia de hidrógeno de paladio al 20% sobre carbono ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 2,00g). Después de 60 minutos se añadió más catalizador (500 mg) y la reacción se calentó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió entre diclorometano (300 ml) y amoníaco 880 al 10% en agua (150 ml) y la fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95:5:0,5 y después 90:10:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 10,8 g.

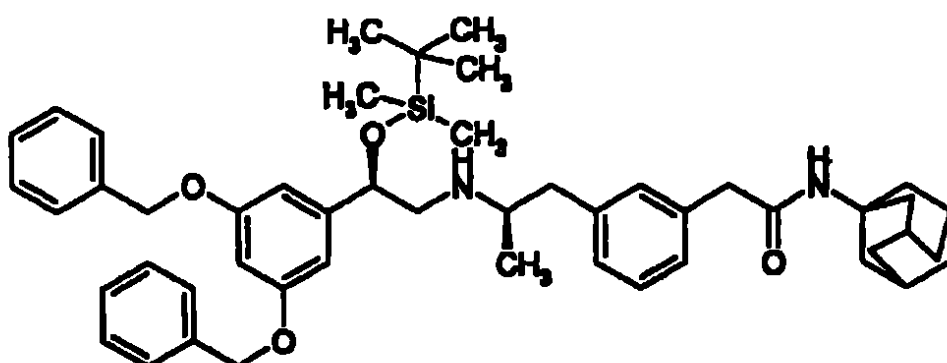
^1H RMN (400MHz, CD_3OD): δ 1,09 (3H, d), 1,68 (6H, m), 2,00 (6H, s), 2,03 (3H, s), 2,64 (2H, m), 3,14 (1H, c), 3,40 (2H, s), 7,14 (4H, m).

LRMS (electronebulización) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.

Preparación 29

***N*-Adamantan-1-il-2-[3-{2-[2-(3,5-bis-bencloxi-fenil)-2-(terc-butildimetil-silanol)]-etilamino]-propil]-fenil]-acetamida**

236



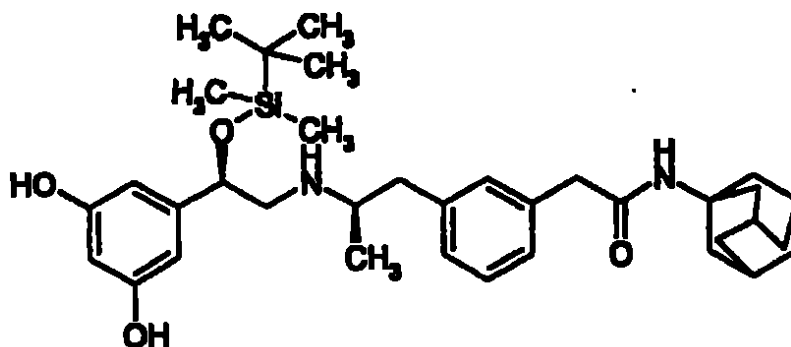
Una solución del compuesto de la preparación 11 (263 mg, 0,50 mmol) y el compuesto de la preparación 28 (326 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (1 ml) se calentó a 90°C y el disolvente se dejó evaporar. El fundido resultante se calentó a 90°C durante 1 día y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98:2:0,2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente, 168 mg.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,09 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,03 (3H, d), 1,66 (6H, s), 1,99 (6H, s), 2,02 (3H, s), 2,59 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,37 (2H, s), 4,86 (1H, m), 5,06 (4H, m), 6,54 (3H, m), 7,00 (14H, m).

LRMS: m/z electronebulización 773 [M+H⁺].

Preparación 30

N-Adamantan-1-yl-2-(3-(2-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanoloxi)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida



Una solución del compuesto de la preparación 29 (160 mg, 0,21 mmol) y formiato amónico (150 mg, 2,10 mmol) se calentó a 70°C en presencia de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (Pd(OH)₂/C, 20 mg). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo (10 ml)

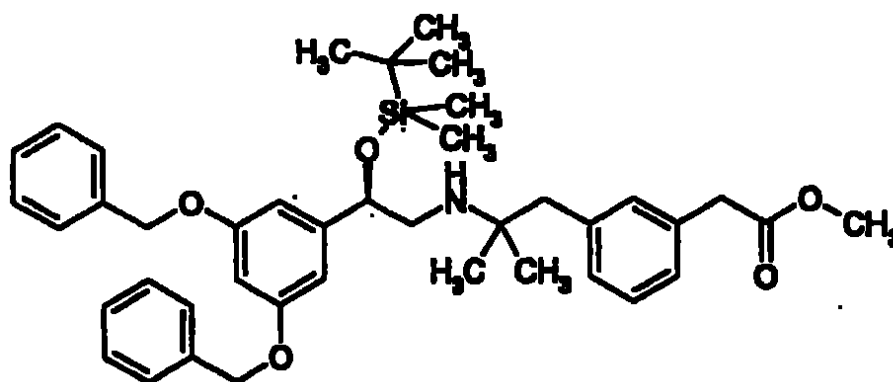
20x30

y amoníaco 880 al 10% en agua (10 ml) y la fase orgánica se separó y se secó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se redujeron al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, 160 mg.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,16 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,03 (3H, d), 1,69 (6H, m), 2,01 (9H, m), 2,60 (3H, m), 2,91 (2H, m), 3,39 (2H, s), 4,60 (1H, m), 6,13 (1H, m), 6,20 (2H, m), 6,98 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,07 (1H, d), 7,18 (1H, t).
LRMS: m/z electronebulización 593 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 591 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación 31

- 10 **Éster metílico del ácido (3-{2-[2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acético**

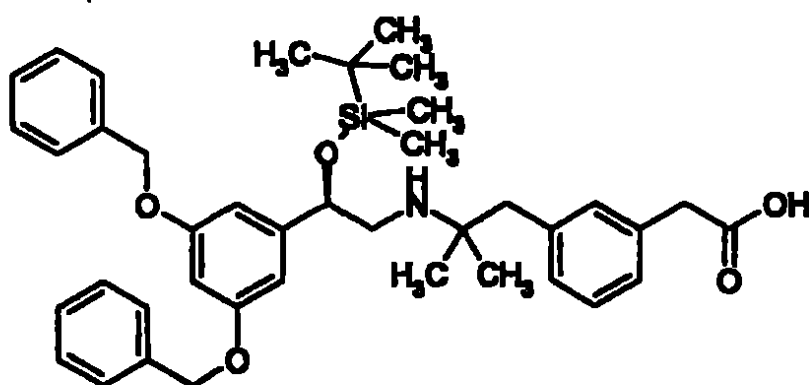


- 15 Una solución del compuesto de la preparación 11 (5,30 g, 10,0 mmol) y el compuesto de la preparación 5 (4,42 g, 20,0 mmol) se combinó y se calentó a 92°C en una atmósfera de nitrógeno. El fundido resultante se calentó a 92°C durante 24 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98:2:0,2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite dorado, 5,38 g.

- 20 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,20 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,79 (9H, s), 1,01-1,03 (6H, d), 2,58-2,82 (4H, m), 3,59 (2H, s), 3,63 (3H, s), 4,62-4,66 (1H, m), 4,84 (4H, s), 6,76 (3H, s), 7,15-7,65 (14H, m).
LRMS: m/z electronebulización 668 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Preparación 32

- 25 **Ácido (3-{2-[2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acético**



Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (8,80 ml, 8,80 mmol) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 31 (5,30 g, 7,95 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno.

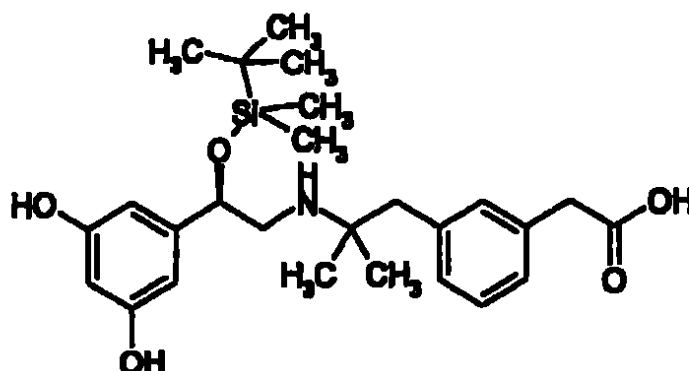
5 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió en una porción ácido clorhídrico acuoso 1 M (8,80 ml, 8,80 mmol). La mayor parte del disolvente se retiró al vacío y la mezcla resultante se dividió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma incolora (5,16 g).

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,17 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,26 (6H, s), 2,84-2,96 (2H, c), 3,18-3,19 (2H, d), 3,53 (2H, s), 4,87-4,92 (1H, t), 5,10 (4H, s), 6,60-6,63 (3H, m), 7,03-7,43 (14H, m)

LRMS: m/z electronebulización 654 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15 Preparación 33

Ácido (3-{2-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanolioxi)-2-(3,5-dihidroxifenil)-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acético



20 Se añadió hidróxido de paladio (500 mg) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 32 (5,10 g, 7,81 mmol) y formiato amónico

239

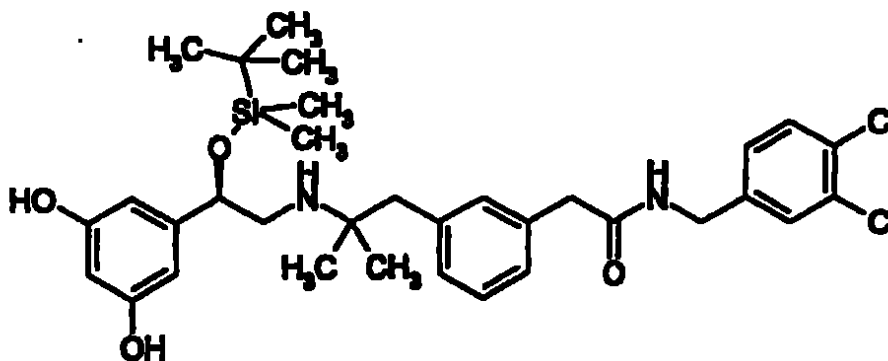
(5,00 g, 74,6 mmol) en etanol (250 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Después se añadió más hidróxido de paladio (250 mg) y la reacción se calentó a 70°C durante 1,5 horas más y se dejó enfriar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua (50 ml) y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 3,61 g.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,07 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,34 (6H, s), 2,90-2,97 (2H, c), 3,18-3,19 (2H, s), 3,50-3,58 (2H, c), 4,85-4,95 (1H, m), 6,12 (1H, s), 6,35 (2H, s), 7,03-7,35 (4H, m).

LRMS: m/z electronebulización 474 [M+H⁺].

Preparación 34

2-(3-{2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanol)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida



Se añadió 3,4-diclorobencilamina (53 mg, 0,301 mmol), hidroxibenzotriazol (39 mg, 0,289 mmol) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (57 mg, 0,297 mmol) a una solución agitada del compuesto de la preparación 33 (142 mg, 0,300 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 18 horas y el disolvente se retiró al vacío y después el residuo se dividió entre diclorometano (50 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95:5:0,5) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color crema, 125 mg.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,16 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,01-1,03 (6H, d), 2,60-2,86 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,78-4,81 (1H, m), 6,18 (1H,

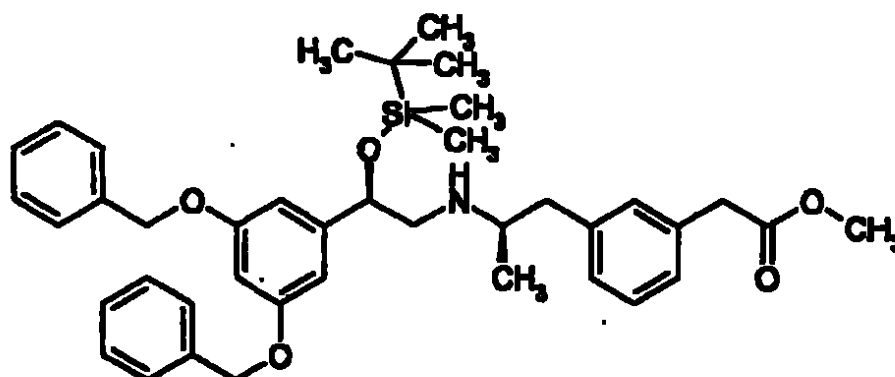
207

s), 6,29 (2H, s), 7,02-7,24 (5H, m), 7,36-7,42 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 631 [M+H⁺].

Preparación 35

5 **Éster metílico del ácido (3-{2-[2-(3,5-bis-bencloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-propil}-fenil)-acético**



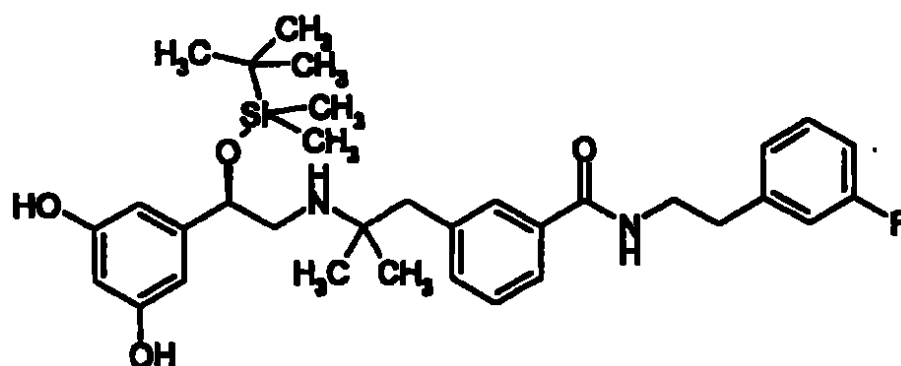
Una solución del compuesto de la preparación 11 (5,00 g, 9,45 mmol) y el compuesto de la preparación 22 (3,92 g, 18,9 mmol) en diclorometano (50 ml) se calentó a 95°C y el disolvente se retiró por evaporación. El fundido resultante se calentó a 95°C durante 24 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La capa de éter se separó de la goma y después se extrajo la goma dos veces más con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos de éter se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 a 95:5:0,5) para producir el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida, 4,50 g.

15 ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,20 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,01-1,03 (3H, d), 2,60 (3H, m), 2,86 (2H, m), 3,55 (2H, s), -3,63 (3H, s), 4,66 (1H, m), 4,85 (4H, m), 6,70 (3H, m), 6,73 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,17 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,11-7,22 (7H, m).

LRMS: m/z electronebulización 654 [M+H⁺].

Preparación 36

3-{2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-2-metil-propil}-N-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-benzamida



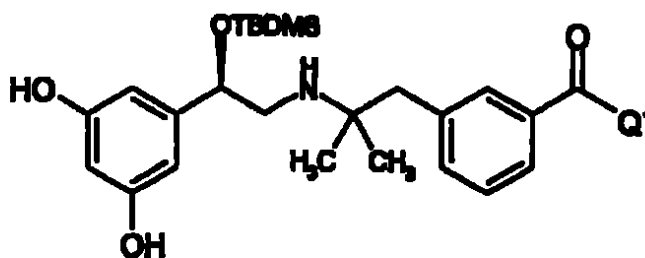
Se añadió 2-fluorofeniletilamina (95 mg, 0,680 mmol), hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,740 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,720 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (79 mg, 0,410 mmol) a una solución agitada del compuesto de la preparación 14 (151 mg, 0,330 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 18 horas y el disolvente se retiró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 a 95:5:0,5 a 90:10:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color crema, 132 mg.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,18 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,12 (6H, d), 2,85-2,95 (6H, m), 3,61 (2H, s), 4,64 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,29 (2H, s), 6,93 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,20-7,39 (3H, m), 7,64 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 581 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

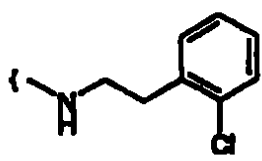
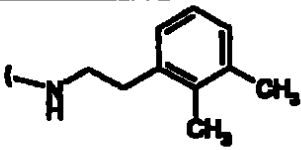
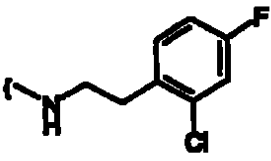
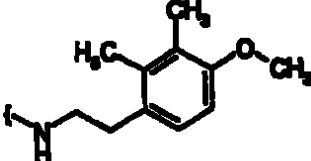
Las Preparaciones 37 a 43 se prepararon a partir de compuestos de la preparación 14 y la amina apropiada usando el método descrito para la preparación 36:

Preparaciones 37 a 43

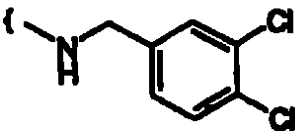
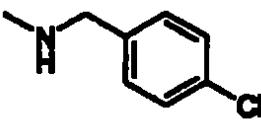
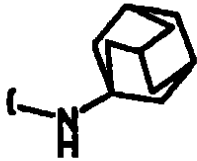


Nº	Q¹	Datos
----	----	-------

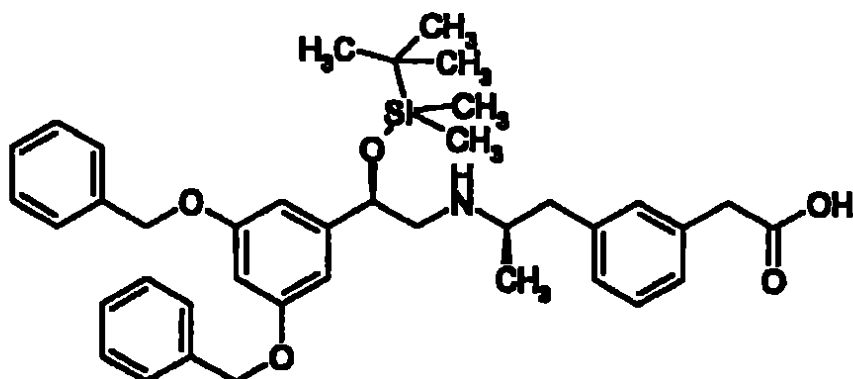
2128

37	 <chem>*NCCc1ccccc1Cl</chem>	El compuesto se aisló en forma de un aceite pardo. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ -0,16 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,08 (6H, d), 2,60-2,84 (4H, m), 3,08 (2H, m), 3,64 (2H, m), 4,61 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,29 (2H, s), 7,13-7,39 (6H, m), 7,63 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 597 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
38	 <chem>*NCCc1cc(C)c(C)cc1</chem>	El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ -0,16 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,08 (6H, d), 2,27 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,60-2,89 (4H, m), 2,98 (2H, m), 3,55 (2H, m), 4,61 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,29 (2H, s), 6,93-7,03 (3H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,65 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 591 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
39	 <chem>*NCCc1ccc(F)c(Cl)c1</chem>	El compuesto se aisló en forma de una espuma naranja. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ -0,16 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,10 (6H, d), 2,60-2,89 (4H, m), 3,05 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,61 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,29 (2H, s), 7,00 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,27-7,38 (3H, m), 7,64 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 615 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
40	 <chem>*NCCc1cc(C)c(OC)cc1</chem>	El compuesto se aisló en forma de un sólido naranja pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ -0,16 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,10 (6H, d), 2,14 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,60-2,93 (6H, m), 3,49 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,61 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,29 (2H, s), 6,69 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,65 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 621 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

238

41		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,16 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,68-2,72 (1H, m), 2,78-2,81 (1H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 6,21 (1H, m), 6,33 (1H, m), 6,34 (1H, m), 7,33-7,35 (1H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,78 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 619 [M+H⁺].
42		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,12 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,68-2,72 (1H, m), 2,78-2,88 (3H, m), 4,59 (2H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 6,21 (1H, m), 6,34 (2H, m), 7,35-7,45 (6H, m), 7,77 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 583 [M+H⁺].
43		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,09 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,81 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,21 (6H, m), 2,68-2,90 (4H, m), 4,64-4,67 (1H, s), 6,21 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,64 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 594 [M+H⁺].

Preparación 44
Ácido (3-{2-(2-(3,5-bis-bencilloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino)-propil}-fenil)-acético



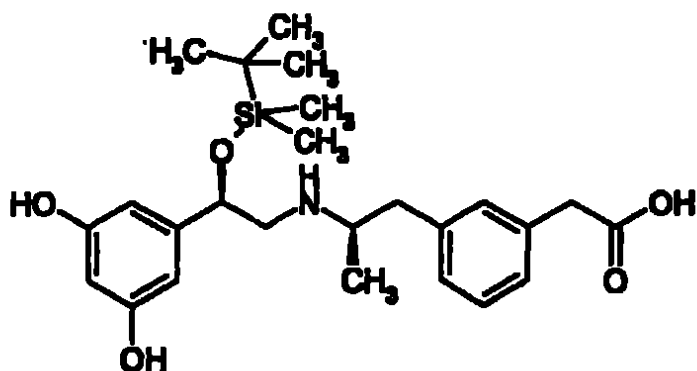
Se añadió en una porción hidróxido de litio acuoso 1 M (16,0 ml, 16,0 mmol) a una solución agitada del compuesto de la preparación 35 (4,75 g, 7,26 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta que el pH alcanzó un valor de 1-2. Se extrajo con diclorometano (1 x 200 ml y después 2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para producir la sal hidrocloreto del compuesto del título en forma de una espuma blanquecina, 4,80 g.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,12 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,23 (3H, d), 2,77 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,45-3,60 (3H, m), 5,01 (1H, m), 5,10 (4H, s), 6,64 (2H, m), 6,68 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,23 (1H, m), 7,27-7,43 (11H, m).

LRMS: m/z APCI 640 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 45

Ácido (3-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acético



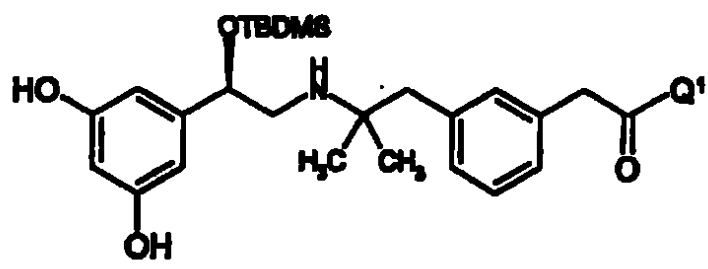
Se añadió en una porción hidróxido de paladio (350 mg) a una solución agitada del compuesto de la preparación 44 (3,50 g, 5,48 mmol) y formiato amónico (1,80 g, 39,1 mmol) en etanol (250 ml) a temperatura ambiente. La reacción se

25 22

calentó a reflujo durante 45 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 2,30 g.

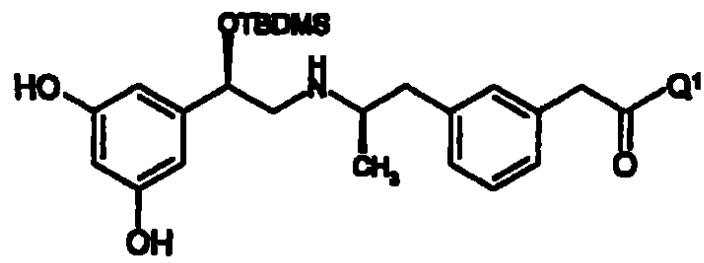
¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,06 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,25 (3H, d),
5 2,81 (1H, m), 2,96 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,43-3,55 (3H, m), 4,89 (1H, m), 6,24 (1H, m), 6,33 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,19-7,28 (2H, m).
LRMS: m/z APCI 460 [M+H⁺].

Las Preparaciones 46 a 48, 55 a 65 y 73 a 76 se prepararon a partir de la
preparación 33 y la amina apropiada, usando el método de la preparación 34. Estos
10 compuestos tienen la fórmula genérica



y se presentan en la tabla mostrada a continuación.

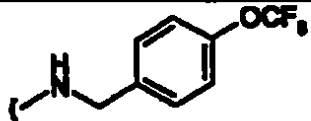
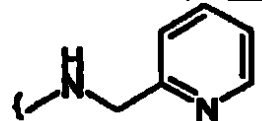
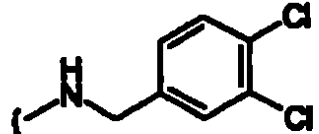
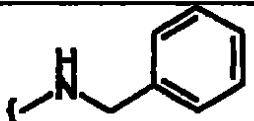
Las Preparaciones 49 a 54, 66 a 72 y 77 a 87 se prepararon a partir de la
preparación 45 y la amina apropiada, usando el método de la preparación 34. Estos
15 compuestos tienen la fórmula genérica



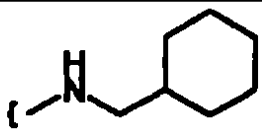
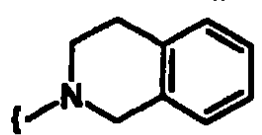
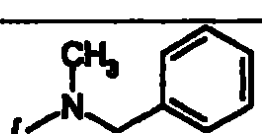
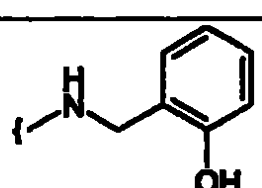
y se presentan en la tabla mostrada a continuación.

Nº	Q ¹	Datos
46		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,01-1,03 (6H, d), 2,62-2,84 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,56-4,62 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,26 (2H, s), 7,01-7,27 (6H, m). LRMS: m/z electronebulización 597 [M+H⁺].

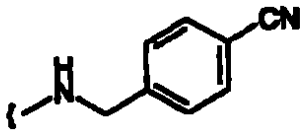
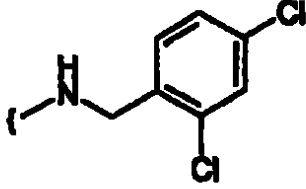
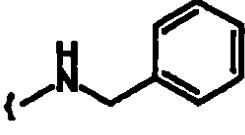
296

47		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,12 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,01-1,03 (6H, d), 2,60-2,84 (4H, m), 3,54 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,58-4,62 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,28 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,15-7,23 (4H, m), 7,32 (2H, d). LRMS: m/z electronebulización 647 [M+H⁺].
48		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,13 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,05-1,06 (6H, d), 2,65-2,83 (4H, m), 3,58 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,58-4,63 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,29 (2H, s), 7,06 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,18-7,30 (4H, m), 7,71-7,75 (1H, t), 8,44-8,45 (1H, d). LRMS: m/z electronebulización 584 [M+H⁺].
49		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,18 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,02 (3H, d), 2,60 (3H, m), 2,83 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,22 (2H, d), 7,20 (6H, m), 7,40 (2H, m). LRMS: m/z APCI 617 [M+H⁺], 615 [M-H].
50		¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,53 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,22 (2H, s), 6,96 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,20 (6H, m). LRMS: m/z APCI 549 [M+H⁺], 547 [M-H].

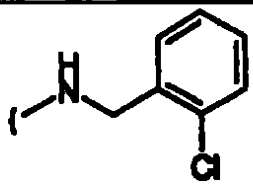
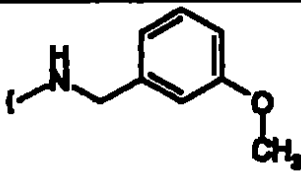
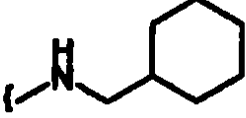
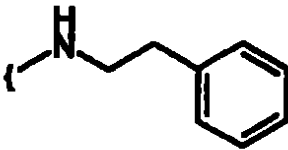
297 287

51		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (11H, m), 1,08 (3H, d), 1,15 (3H, m), 1,42 (1H, m), 1,68 (5H, m), 2,55 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,88 (2H, m), 3,02 (2H, d), 3,46 (2H, s), 4,60 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,22 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,18 (1H, m). LRMS: m/z APCI 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 553 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
52		El compuesto se aisló en forma de una espuma amarilla pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, m), 2,58 (7H, m), 3,73 (1H, m), 3,82 (3H, m), 4,57 (1H, m), 4,68 (2H, m), 6,16 (1H, m), 6,23 (2H, m), 7,10 (8H, m). LRMS: m/z APCI 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 573 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
53		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,02 (3H, m), 2,58 (3H, m), 2,83 (5H, m), 3,77 (2H, m), 4,58 (3H, m), 6,15 (1H, m), 6,22 (2H, m), 6,98 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,20 (5H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 581 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
54		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,55 (1H, m), 2,64 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,53 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,22 (2H, s), 6,76 (2H, m), 6,98 (1H, m), 7,06 (4H, m), 7,18 (1H, m). LRMS: m/z APCI 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 583 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

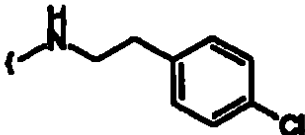
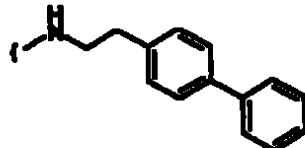
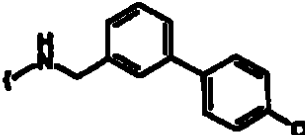
200

55		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,65 (3H, m), 2,90 (1H, m), 3,59 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,64 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,08 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,42 (2H, d), 7,67 (2H, d). LRMS: m/z electronebulización 588 [M+H⁺], 588 [M-H].
56		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,09 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,80 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,64 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,14 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,27 (3H, m), 7,48 (1H, s). LRMS: m/z electronebulización 633 [M+H⁺], 629 [M-H].
57		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,10 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,65 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,28 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,16 (1H, m), 7,27 (6H, m). LRMS: m/z electronebulización 583 [M+H⁺].

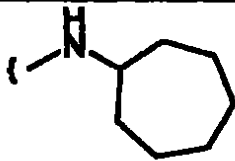
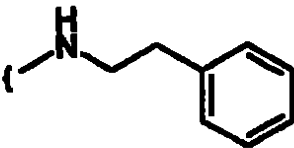
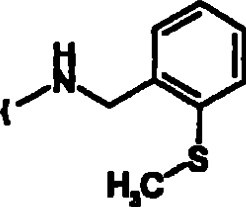
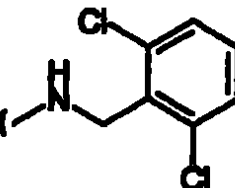
2296

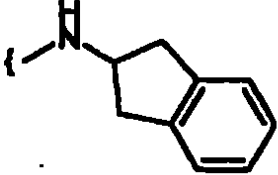
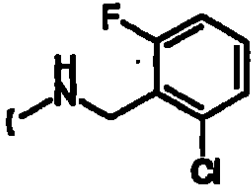
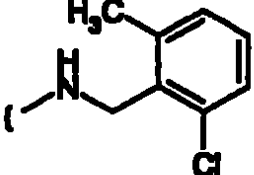
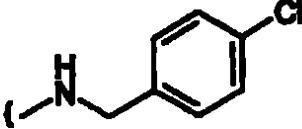
58		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,10 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,84 (1H, m), 3,56 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,28 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,20 (5H, m), 7,37 (1H, d). LRMS: m/z electronebulización 597 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
59		El compuesto se aisló en forma de un aceite incoloro. LRMS: m/z electronebulización 593 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
60		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,84 (9H, s), 0,90 (2H, m), 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,18 (3H, m), 1,40 (1H, m), 1,68 (5H, m), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,02 (2H, d), 3,47 (2H, s), 4,60 (1H, m), 6,17 (1H, t), 6,27 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,21 (1H, t). LRMS: m/z electronebulización 589 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
61		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,68 (6H, m), 3,41 (2H, t), 3,44 (2H, s), 4,60 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,27 (2H, s), 7,14 (9H, m). LRMS: m/z electronebulización 577 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

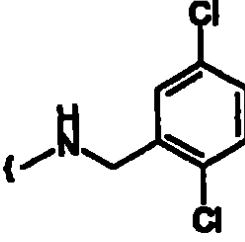
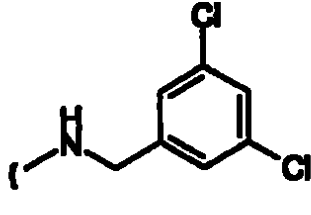
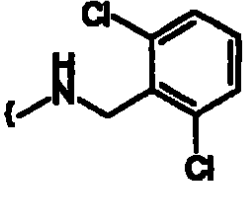
987

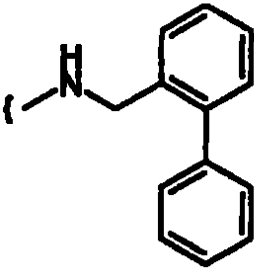
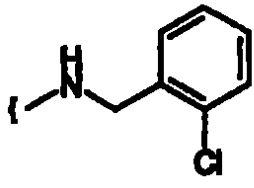
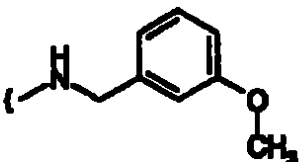
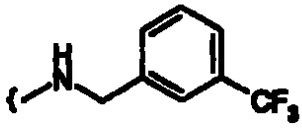
82		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,67 (3H, m), 2,73 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,42 (4H, m), 4,60 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,28 (2H, s), 7,05 (2H, d), 7,11 (3H, m), 7,20 (3H, m). LRMS: m/z electronebulización 611 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
83		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,64 (3H, m), 2,80 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,42 (4H, m), 4,60 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,28 (2H, s), 7,03 (2H, m), 7,11 (1H, d), 7,20 (3H, m), 7,28 (1H, m), 7,41 (2H, t), 7,48 (1H, d), 7,57 (3H, m). LRMS: m/z electronebulización 653 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
84		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,02 (3H, s), 2,60 (3H, m), 2,78 (1H, m), 3,56 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,27 (2H, s), 6,84 (2H, m), 7,04 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,20 (3H, m), 7,17 (1H, d), 7,30 (7H, m). LRMS: m/z electronebulización 655 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 653 $[\text{M}-\text{H}]$.

30/200

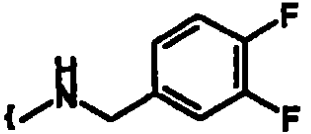
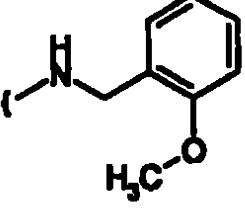
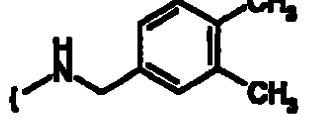
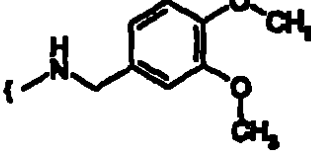
85		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,07 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,55 (9H, m), 1,84 (2H, m), 2,68 (3H, m), 2,86 (1H, m), 3,43 (2H, s), 3,80 (1H, m), 4,60 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,28 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,22 (1H, t). LRMS: m/z electronebulización 570 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 568 $[\text{M}-\text{H}]$.
86		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,55 (7H, m), 3,42 (4H, m), 4,59 (1H, m), 6,13 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,18 (9H, m). LRMS: m/z APCI 563 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
87		^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,43 (3H, s), 2,60 (5H, m), 3,52 (2H, s), 4,04 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,18 (8H, m). LRMS: m/z APCI 595 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
88		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,52 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,60 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,14 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,20 (7H, m). LRMS: m/z APCI 615 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

69		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,04 (3H, d), 2,58 (3H, m), 2,85 (4H, m), 3,25 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,60 (2H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,10 (8H, m). LRMS: m/z APCI 575 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
70		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,52 (1H, m), 2,62 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,52 (2H, m), 4,60 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,24 (2H, s), 7,20 (7H, m).
71		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,14 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,18 (3H, s), 2,52 (1H, m), 2,62 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,43 (2H, s), 4,52 (2H, m), 4,60 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,24 (2H, s), 7,20 (7H, m). LRMS: m/z APCI 597 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 595 $[\text{M}-\text{H}^-]$.
72		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,18 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,60 (3H, m), 2,85 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,57 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,24 (2H, s), 7,20 (8H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 581 $[\text{M}-\text{H}^-]$.

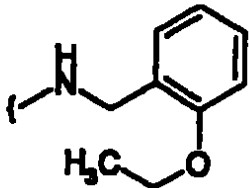
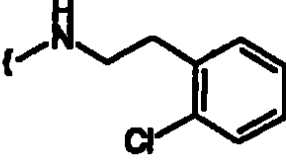
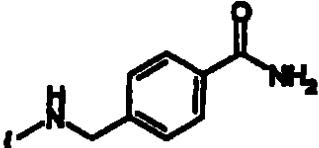
73		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,78 (4H, m), 3,61 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,65 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,17 (1H, s), 7,28 (4H, m), 7,40 (1H, d). LRMS: m/z electronebulización 631 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 631 $[\text{M}-\text{H}]$.
74		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,09 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,74 (3H, m), 2,88 (1H, m), 3,58 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,65 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,11 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,21 (3H, m), 7,28 (1H, m), 7,33 (1H, t). LRMS: m/z electronebulización 631 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 629 $[\text{M}-\text{H}]$.
75		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,74 (3H, m), 2,88 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,64 (1H, m), 4,71 (2H, s), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,43 (2H, d). LRMS: m/z electronebulización 634 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 630 $[\text{M}-\text{H}]$.

76		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,09 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,09 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,51 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,64 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,11 (2H, m), 7,18 (1H, d), 7,30 (10H, m). LRMS: m/z electronebulización 639 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 637 $[\text{M}-\text{H}]$.
77		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,64 (5H, m), 3,54 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,99 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,20 (6H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
78		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,64 (5H, m), 3,51 (2H, s), 3,70 (3H, s), 4,33 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,80 (3H, m), 6,99 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,18 (3H, m). LRMS: m/z APCI 579 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
79		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,64 (3H, m), 2,86 (2H, m), 3,53 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,91 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,48 (4H, m). LRMS: m/z APCI 617 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 615 $[\text{M}-\text{H}]$.

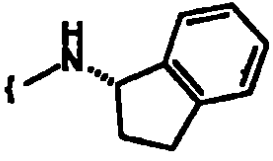
335882

80		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,60 (3H, m), 2,88 (2H, m), 3,52 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,18 (7H, m). LRMS: m/z APCI 585 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 583 $[\text{M}-\text{H}]$.
81		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,02 (3H, d), 2,53 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,38 (2H, s), 4,59 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,86 (1H, m), 6,93 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,15 (4H, m). LRMS: m/z APCI 579 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 577 $[\text{M}-\text{H}]$.
82		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,18 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,55 (3H, m), 2,84 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,99 (5H, m), 7,13 (1H, m), 7,17 (1H, m). LRMS: m/z APCI 577 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 575 $[\text{M}-\text{H}]$.
83		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,02 (3H, d), 2,55 (3H, m), 2,84 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,22 (2H, s), 6,78 (2H, m), 6,85 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,16 (2H, m). LRMS: m/z APCI 609 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 608 $[\text{M}-\text{H}]$.

306 308

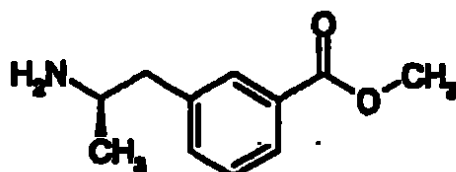
84		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 1,34 (3H, t), 2,53 (1H, m), 2,64 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,52 (2H, s), 4,00 (2H, c), 4,38 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,83 (1H, m), 6,88 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,18 (2H, m). LRMS: m/z APCI 593 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 591 $[\text{M}-\text{H}]$.
85		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,58 (3H, m), 2,88 (5H, m), 3,41 (4H, m), 4,58 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,00 (2H, m), 7,08 (1H, m), 7,18 (5H, m). LRMS: m/z APCI 597 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 595 $[\text{M}-\text{H}]$.
86		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,69 (2H, m), 2,94 (2H, m), 3,59 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,20 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,80 (2H, d). LRMS: m/z APCI 592 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 590 $[\text{M}-\text{H}]$.

307 78

87		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 1,85 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,83 (3H, m), 3,00 (1H, m), 3,50 (2H, m), 4,58 (1H, m), 5,37 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,00 (1H, d), 7,10 (7H, m). LRMS: m/z APCI 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 573 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
----	---	--

Preparación 88

{3-[(2R)-2-Aminopropil]fenil}acetato de metilo

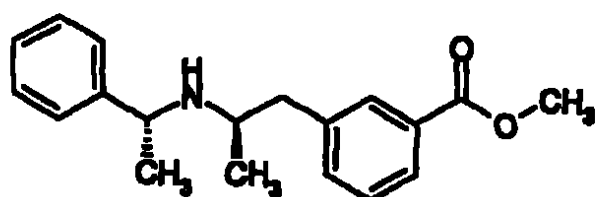


- 5 Una solución de [3-((2R)-2-[(1R)-1-fenil-etil]-amino)-propil]-fenil]-acetato de metilo (Preparación 89) (13,65 g, 40,9 mmol) y formiato amónico (12,9 g, 204 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo en presencia de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 1,36 g). Después de 3 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de arbocel y el filtrado
- 10 se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y amoníaco 880 (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato sódico) y se redujeron al vacío para dar el compuesto del título (8,48 g) en forma de un aceite amarillo pálido.
- 15 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 7,90-7,87 (2H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,26-3,17 (1H, m), 2,78-2,73 (1H, dd), 2,64-2,59 (1H, dd), 1,14-1,12 (3H, d) ppm.
- LRMS (electronebulización) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194.

Preparación 89

- 20 Hidrocloruro de [3-((2R)-2-[(1R)-1-fenil-etil]-amino)-propil]-fenil]-acetato de metilo

30/05

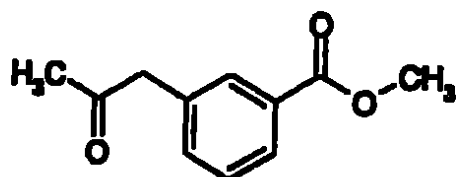


Una solución de [3-(2-oxopropil)fenil]acetato de metilo (Preparación 90) (45,3 g, 236 mmol), (R)- α -metil bencilamina (27,6 ml, 214 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (68,1 g, 321 mmol) y ácido acético (14,7 ml, 257 mmol) en diclorometano (1500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (600 ml) y se dejó en agitación hasta que cesó la efervescencia. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato sódico), se filtraron a través de celita y se redujeron al vacío. El aceite se disolvió en metanol (200 ml), se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en metanol (300ml) y se redujo al vacío para dar una mezcla 4:1 de diastereómeros (principalmente *R,R*) en forma de una sal hidrocloruro blanquecina. Dos cristalizaciones sucesivas dieron el compuesto del título (27,3 g) en forma de un sólido cristalino incoloro.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ = 7,92-7,90 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,55-7,49 (5H, m), 7,45-7,42 (1H, dd), 7,35-7,33 (1H, d), 4,68-4,63 (1H, c), 3,90 (3H, s), 3,43-3,38 (1H, dd), 3,25-3,19 (1H, m), 2,71-2,65 (1H, dd), 1,71-1,69 (3H, d), 1,17-1,16, (3H, d) ppm.

Preparación 90

[3-(2-oxopropil)fenil]acetato de metilo



Se agitó metóxido de tributilestano (80,3ml, 279 mmol), 3-bromobenzoato de metilo (53,5 g, 249 mmol), acetato de isopropenilo (39,4ml, 358 mmol), acetato de paladio(II) (2,6 g, 11,6 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (7,1 g, 23,2 mmol) en tolueno (350 ml) a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriarse, la reacción se trató con una solución acuosa de fluoruro potásico 4 M (560 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con más tolueno

309
288

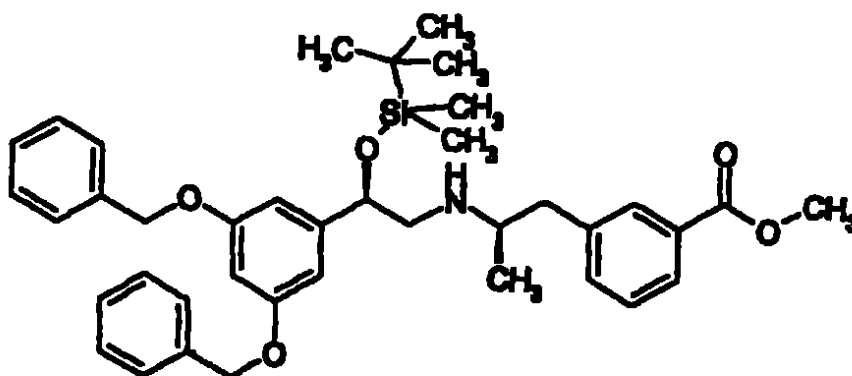
(200 ml) y se filtró a través de celite lavando el filtro con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90, cambiando a 20:80, en volumen) para dar el compuesto del título (45,3 g) en forma de un aceite naranja.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 7,95-7,93 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,43-7,37 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,75 (2H, s), 2,18 (3H, s) ppm.

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 215, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 191.

Preparación 91

10 **Éster metílico del ácido 3-[2-[2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-propil]-benzoico**



El compuesto de la preparación 11 (7,10 g, 13,5 mmol) se añadió a una solución del compuesto de la preparación 88 (5,23 g, 27,0 mmol) en diclorometano (50 ml) y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se calentó a 95°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (150 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora, el precipitado blanco resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para producir un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 después 95:5:0,5) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 4,30 g.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,23 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,06 (3H, d), 2,57 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,88 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,64 (1H, m), 4,85 (4H, s), 6,46 (2H, s), 6,49 (1H, m), 7,32 (12H, m), 7,78 (1H, s), 7,82 (1H, m).

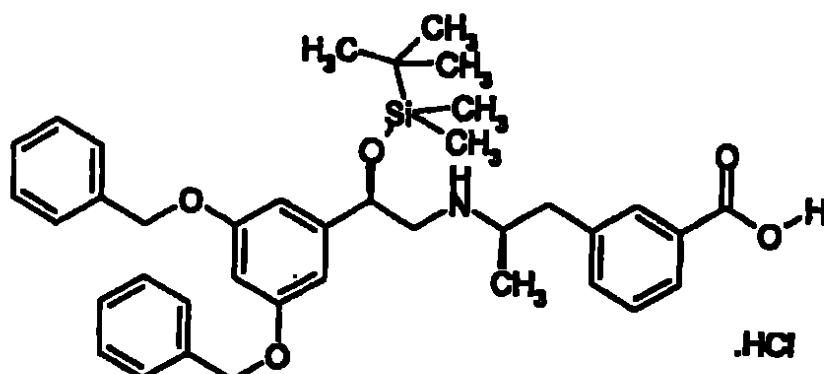
25 LRMS: m/z APCI 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 92

Hidrocioruro del ácido 3-[2-[2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-

310/18

silaniloxi)-etilamino]-propil)-benzoico



El compuesto de la preparación 91 (5,35 g, 8,37 mmol) se agitó en tetrahydrofurano (20 ml) y se añadió en una porción hidróxido de litio acuoso 1 M (18,4 ml, 18,4 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas y después se calentó a 40°C durante 12 horas. Se añadió más hidróxido de litio acuoso 1 M (36,8 ml, 36,8 mmol) y tetrahydrofurano (100 ml) en una porción y la reacción se calentó a 40°C durante 12 horas, la reacción se enfrió y se añadió más hidróxido de litio acuoso 1 M (36,8 ml, 36,8 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente, el tetrahydrofurano se retiró a presión reducida y se añadió dioxano (50 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano:metanol (97:3; v/v, 3 x 150 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, 5,00 g.

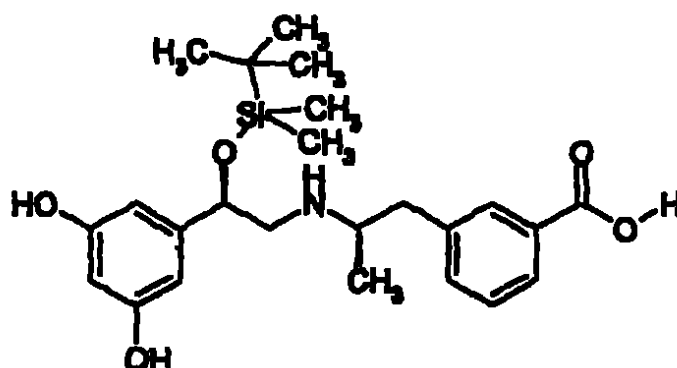
¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,24 (3H, d), 2,83 (1H, m), 3,19 (1H, m), 3,30 (2H, m), 3,59 (1H, m), 5,05 (1H, m), 5,11 (4H, s), 6,64 (3H, m), 7,30 (10H, m), 7,47 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,97 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 626 [M+H⁺].

Preparación 93

Ácido 3-(2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)-etilamino]-propil)-benzoico

311 308

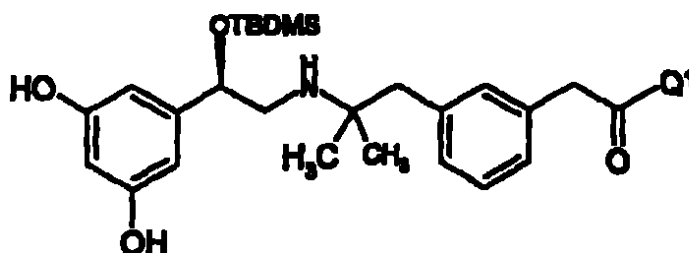


El compuesto de la preparación 92 (4,97 g, 7,95 mmol) se disolvió en etanol (300 ml) y se añadieron en una porción formiato amónico (2,75 g, 60 mmol) y dióxido de paladio (500 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se
5 enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y se lavó con metanol (500 ml). El filtrado se condensó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 3,60 g.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,06 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,23 (3H, d), 2,83 (1H, m), 3,12 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,51 (1H, m), 4,90 (1H, m), 6,24 10 (1H,
10 m), 6,35 (2H, s), 7,27 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,88 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 446 [M+H⁺].

Las preparaciones 100 a 104 y 115 a 124 se prepararon a partir de la preparación 33 y la amina apropiada, usando el método de la preparación 34. Estos compuestos tienen la fórmula general

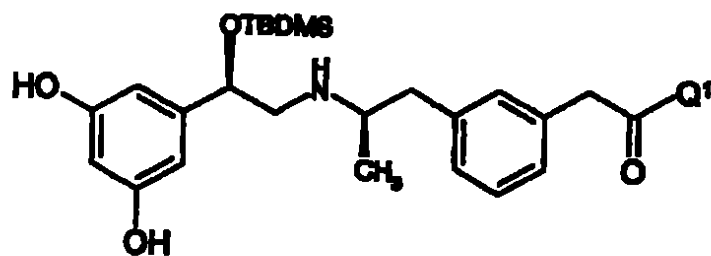


15

y se presentan en la tabla mostrada a continuación.

Las preparaciones 96 a 99 se prepararon a partir de la preparación 45 y la amina apropiada usando el método de la preparación 34. Estos compuestos tienen la fórmula general

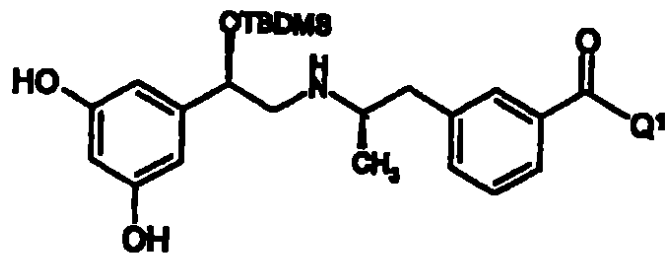
3/2 301



y se presentan en la tabla mostrada a continuación.

Las preparaciones 94, 95 y 105 a 114 se prepararon a partir de la preparación 93 y la amina apropiada usando el método de la preparación 34. Estos compuestos tienen la fórmula general

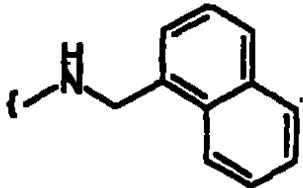
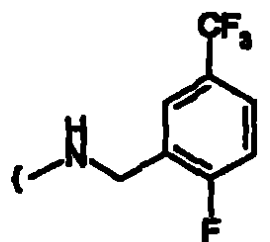
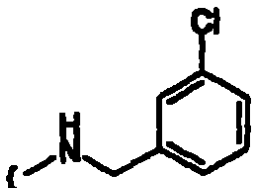
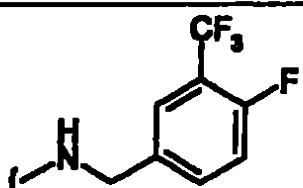
5



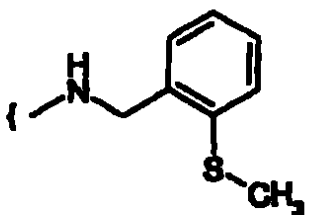
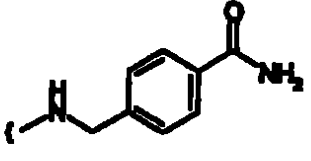
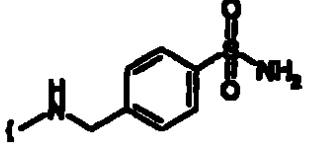
y se presentan en la tabla mostrada a continuación.

Nº	Q ¹	Datos
94		El compuesto se aisló en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,73 (7H, m), 3,60 (2H, t), 4,60 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 6,82 (1H, m), 7,05 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 567 [M+H⁺].
95		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,73 (5H, m), 3,07 (2H, m), 3,63 (2H, t), 4,60 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,20 (6H, m), 7,60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 583 [M+H⁺], 581 [M-H].

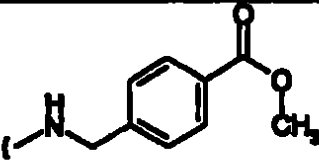
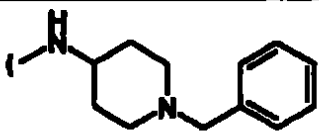
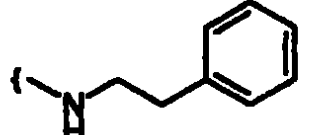
3/3 20

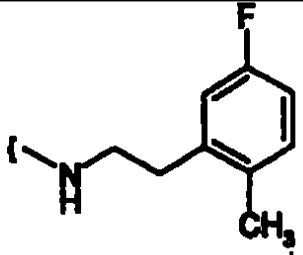
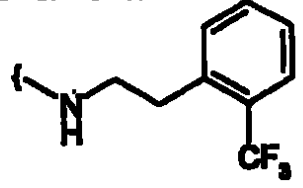
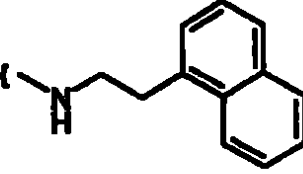
96		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,22 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,08 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,88 (2H, m), 3,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,28 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,10 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,58 (3H, m), 7,91 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,08 (1H, d). LRMS: m/z APCI 599 $[\text{M}+\text{H}^+]$.
97		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,18 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,04 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,23 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,23 (3H, m), 7,58 (2H, m). LRMS: m/z APCI 635 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 633 $[\text{M}-\text{H}]$.
98		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,04 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,23 (2H, s), 6,98 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,23 (6H, m). LRMS: m/z APCI 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 581 $[\text{M}-\text{H}]$.
99		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,16 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,04 (3H, d), 2,60 (3H, m), 2,83 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,23 (2H, s), 6,98 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,09 (1H, d), 7,23 (2H, m), 7,51 (2H, m). LRMS: m/z APCI 635 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 633 $[\text{M}-\text{H}]$.

7/4
2/8

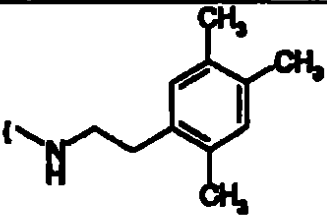
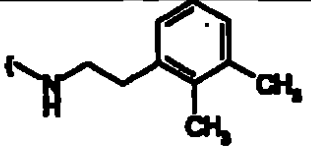
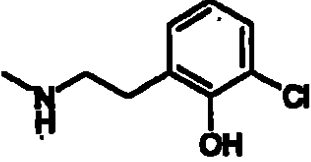
100		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,58 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,64 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,11 (8H, m). LRMS: m/z electronebulización 811 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 808 $[\text{M}-\text{H}]$.
101		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,76 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,64 (1H, m), 6,22 (1H, m); 6,34 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,16 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,34 (2H, d), 7,83 (2H, d). LRMS: m/z electronebulización 607 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 605 $[\text{M}-\text{H}]$.
102		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,08 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,87 (9H, s), 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,89 (3H, m), 2,90 (1H, m), 3,59 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,67 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,84 (2H, d). LRMS: m/z electronebulización 843 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 840 $[\text{M}-\text{H}]$.

215/315

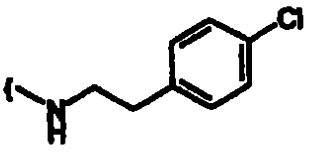
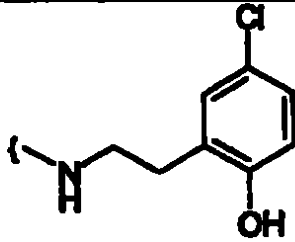
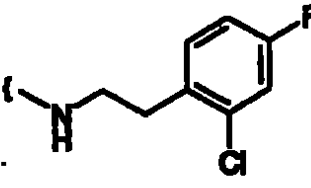
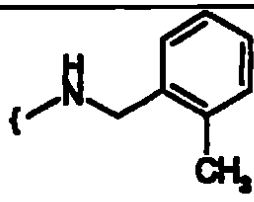
103		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,86 (4H, m), 3,59 (2H, s), 3,92 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,63 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,36 (2H, d), 7,96 (2H, d). LRMS: m/z electronebulización 623 [M+H⁺], 620 [M-H].
104		El compuesto se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,09 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,10 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,75 (3H, m), 2,86 (3H, m), 3,49 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,68 (1H, m), 4,63 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,34 (2H, s), 7,06 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,35 (4H, m). LRMS: m/z electronebulización 647 [M+H⁺], 645 [M-H].
105		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,06 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,90 (3H, m), 3,59 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,18 (1H, m), 7,25 (5H, m), 7,35 (1H, m), 7,60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 549 [M+H⁺], 547 [M-H].

106		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,32 (3H, s), 2,63 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,90 (3H, m), 3,57 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,25 (2H, s), 6,81 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,60 (2H, m). LRMS: m/z APCI 581 [M+H⁺], 579 [M-H].
107		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,06 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,13 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,28 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,51 (2H, m), 7,65 (3H, m).
108		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,85 (2H, m), 3,41 (2H, t), 3,52 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,27 (1H, m), 7,36 (3H, m), 7,48 (3H, m), 7,62 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,26 (1H, m). LRMS: m/z APCI 599 [M+H⁺], 597 [M-H].

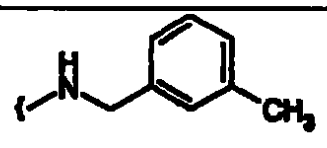
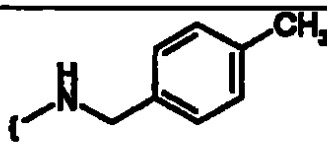
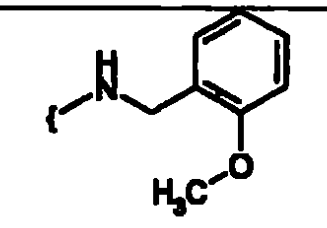
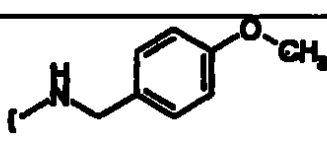
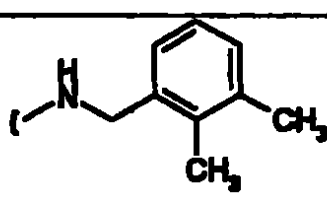
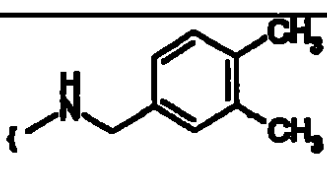
317/15

109		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,17 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,63 (2H, m), 2,75 (4H, m), 2,95 (1H, m), 3,50 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,88 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, m). LRMS: m/z APCI 591 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 590 $[\text{M}-\text{H}]$.
110		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,27 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,63 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,93 (3H, m), 3,53 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,00 (3H, m), 7,27 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,62 (2H, m). LRMS: m/z APCI 577 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 575 $[\text{M}-\text{H}]$.
111		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,06 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,93 (3H, m), 3,61 (2H, t), 4,61 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,78 (1H, t), 7,07 (1H, m), 7,17 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,58 (2H, m). LRMS: m/z APCI 599 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 597 $[\text{M}-\text{H}]$.

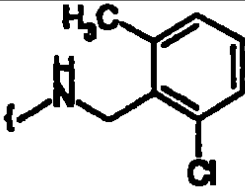
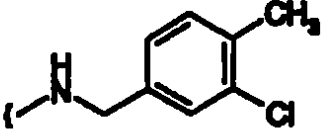
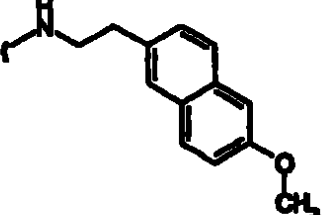
3/10/24

112		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,05 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,84 (4H, m), 3,58 (2H, t), 4,60 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,27 (5H, m), 7,35 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,60 (1H, m). LRMS: m/z APCI 583 [M+H⁺], 581 [M-H⁻].
113		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,06 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,84 (4H, m), 3,58 (2H, t), 4,60 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,74 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,61 (1H, m). LRMS: m/z APCI 599 [M+H⁺], 597 [M-H⁻].
114		El compuesto se aisló en forma de una espuma parda pálida. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,15 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,04 (3H, d), 2,63 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,94 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,60 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,59 (1H, m). LRMS: m/z APCI 601 [M+H⁺], 599 [M-H⁻].
115		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,08 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,74 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,58 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,12 (6H, m), 7,21 (1H, m). LRMS: m/z electronebulización 577 [M+H⁺].

319/6

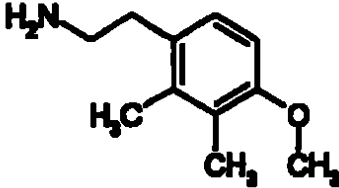
116		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 577 [M+H ⁺].
117		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 577 [M+H ⁺].
118		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ¹ H RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ -0,09 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,98 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,77 (1H, m), 2,83 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,37 (2H, s), 6,82 (1H, t), 6,92 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,12 (3H, m), 7,22 (2H, m). LRMS: m/z electronebulización 593 [M+H ⁺], 591 [M+H].
119		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 594 [M+H ⁺], 591 [M+H].
120		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 591 [M+H ⁺], 589 [M+H].
121		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 591 [M+H ⁺], 589 [M+H].

30/15

122		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. ¹ H RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ -0,09 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,47 (2H, s), 4,53 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,18 (4H, m), 7,21 (1H, m). LRMS: m/z electronebulización 811 [M+H ⁺], 809 [M+H].
123		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 811 [M+H ⁺], 809 [M+H].
124		El compuesto se aisló en forma de una espuma blanca. LRMS: m/z electronebulización 858 [M+H ⁺].

Preparación 125

2-(4-Metoxi-2,3-dimetil-fenil)-etilamina



5 Una mezcla de (4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-acetonitrilo (200 mg, 1,14 mmol) y níquel Raney® (50 mg) en amoniaco metanólico 2 M (10 ml) se agitó con una presión de 413,57 kPa (60 psi) de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que no se había consumido todo el material de partida, de forma que se añadió más níquel Raney® (50 mg) en amoniaco metanólico 2 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó con una presión de 413,57 kPa (60 psi) de gas hidrógeno durante 18 horas más a temperatura ambiente y después se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con dicloro-

10

321/956

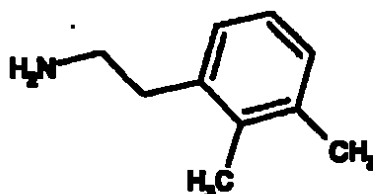
metano:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1 para producir el producto del título en forma de un sólido pardo pálido, 233 mg.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 6,96 (1H, d), 6,66 (1H, d), 3,80 (3H, s), 2,96-2,84 (2H, m), 2,81-2,73 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,63 (2H, s) ppm

5 LRMS APCI m/z 180 [M+H]⁺

Preparación 126

2-(2,3-Dimetil-fenil)-etilamina



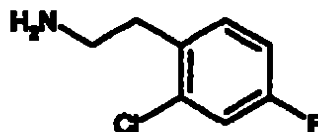
10 Una mezcla de 2,3-dimetilfenilacetonitrilo (*J. Org Chem*, 51(26), 5157-60; 1986), (190 mg, 1,31 mmol) y níquel Raney[®] (100 mg) en amoníaco metanólico 2 M (5 ml) se agitó con una presión de 344,64 kPa (50 psi) de gas hidrógeno durante 4 días. Después, la mezcla se filtró a través de Arbocel[®] y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido, 130 mg.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 7,02-6,94 (3H, m), 2,26-2,13 (10H, m) ppm

15 LRMS ESI m/z 150 [M+H]⁺

Preparación 127

2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-etilamina



20 Se añadió borohidruro sódico en porciones (1,73 g, 45,51 mmol) a una solución de 2-cloro-4-fluorofenilacetonitrilo (1,04 g, 6,15 mmol) y cloruro de cobalto (II) hexahidrato (2,18 g, 9,22 mmol) en metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la suspensión se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y el residuo se dividió entre ácido clorhídrico 1 M (40 ml) y diclorometano (40 ml). La fase acuosa se separó, se basificó a pH 11 con una
25 solución de amoníaco 1 M y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88,

322 d
25

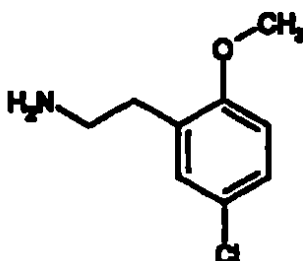
100:0:0 a 98:2:0,2, para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 350 mg.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 6,99 (1H, m), 2,86 (4H, m) ppm

5 LRMS APCI m/z 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 128

2-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-etilamina



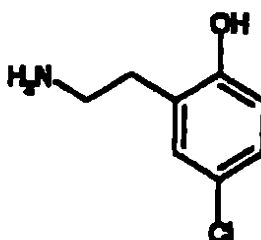
10 Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2 ml, 16 mmol) a borohidruro de litio (2 M en tetrahidrofurano, 4 ml, 8 mmol). Después, se añadió una solución de 2-metoxi-5-clorofenilacetonitrilo (312 mg, 4 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0°C y la mezcla se dejó en agitación durante 24 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con metanol (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en una solución de hidróxido potásico al 20% (20 ml),

15 se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con metanol seguido de amoníaco 1 M en metanol, para dar un residuo oleoso. El aceite se trituró con éter de dietilo para producir el compuesto del título, 485 mg.

20 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : 7,11-7,00 (2H, m), 6,75-6,65 (1H, m) 3,72 (3H, s), 2,90-2,80 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m) ppm

Preparación 129

2-(5-Cloro-2-hidroxi-fenil)-etilamina



25 La amina de la preparación 128 (66 mg, 0,36 mmol) se disolvió en HBr

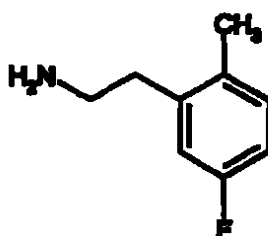
acuoso al 48% y se calentó a 80°C con agitación durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para dar una goma de color pardo. Esta goma se disolvió en metanol (5 ml) y se purificó por columna de intercambio iónico para producir el compuesto del título en forma de una goma de color pardo, 28 mg.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 2,70 (2H, t), 2,90 (2H, t), 6,70 (1H, d), 6,98 (1H, m), 7,02 (1H, s) ppm

LRMS APCI m/z 172 [M+H]⁺

Preparación 130

10 2-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-etilamina



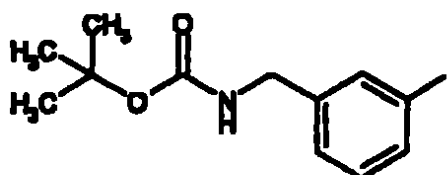
Este compuesto se preparó usando el método de la preparación 128 y el nitrilo apropiado.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 7,07 (1H, m), 6,83 (2H, m), 2,97 (2H, t), 2,78 (2H, m), 2,27 (3H, s) ppm

LRMS APCI m/z 154 [M+H]⁺

Preparación 131

(3-Yodobencil)carbamato de terc-butilo



20 Una suspensión de hidrocloreuro 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 en agitación 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

25 sódico) y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,43 g).

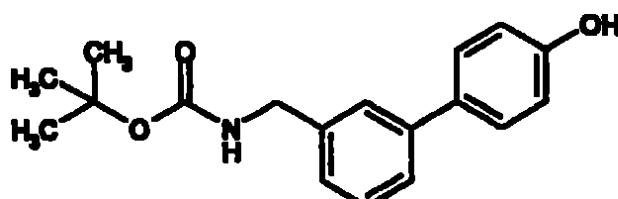
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (s, 9H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,79-4,89 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63 (s, 1H) ppm.

324 325

MS (electronebulización) m/z 332 $[M-H]^+$, 356 $[M+Na]^+$

Preparación 132

[[4'-hidroxibifenil-3-il)metil]carbamato de terc-butilo



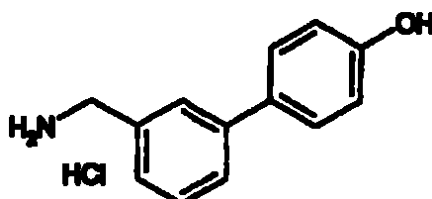
- 5 Una solución del yoduro de la preparación 131 (0,75 g, 2,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,82 g, 4,50 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenil paladio(II) (0,11 g, 0,14 mmol), en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) se trató con carbonato sódico acuoso 2 M (4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino rosa pálido (0,73 g).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (s, 9H), 4,33-4,41 (m), 4,87-4,94 (s a, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,43-7,45 (m, 4H) ppm.

- 15 MS (electronebulización) m/z 298 $[M-H]^+$, 322 $[M+Na]^+$

Preparación 133

Hidrocloruro de 3'-(aminometil)bifenil-4-ol



- 20 El fenol de la preparación 132 (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 en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

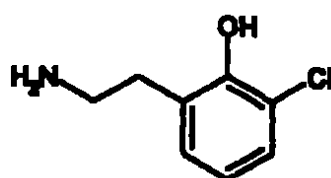
$^1\text{H RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 4,17 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (s, 1H) ppm.

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

Preparación 134

2-(3-Cloro-2-hidroxi-fenil)-etilamina

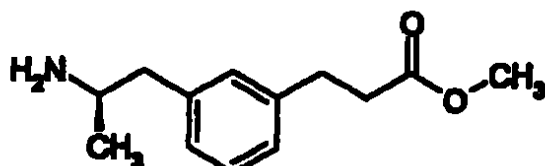
325 328



Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento DE1959898.

Preparación 135

5 3-[(2*R*)-2-aminopropil]fenil]propanoato de metilo



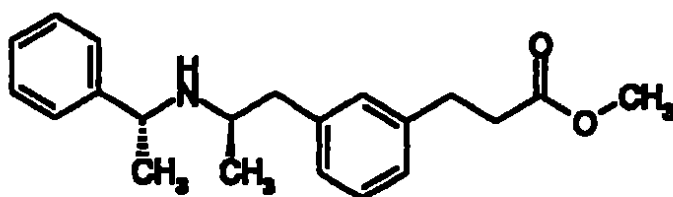
Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 22, usando hidrocloreuro de [3-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-feniletil]amino)propil]fenil]propanoato de metilo (Preparación 136) para dar el compuesto del título en forma de un aceite pardo.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ = 7,21-7,17 (1H, t), 7,03-7,01 (3H, m), 3,61 (3H, s), 3,11-3,03 (1H, m), 2,91-2,87 (2H, t), 2,64-2,54 (4H, m), 1,07-1,05 (3H, d) ppm.

LRMS (electronebulización) : m/z [M+H]⁺ 222.

Preparación 136

15 Hidrocloreuro de [3-((2*R*)-2-[(1*R*)-1-feniletil]amino)propil]fenil]propanoato de metilo



Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 23, usando 3-[3-(2-oxopropil]fenil]propanoato de metilo (Preparación 137) para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco.

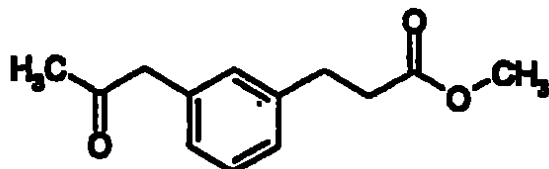
¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ = 7,54-7,47 (5H, m), 7,23-7,19 (1H, t), 7,12-7,10 (1H, d), 6,92-6,91 (2H, d), 4,64-4,59 (1H, c), 3,61 (3H, s), 3,34-3,29 (1H, m), 3,20-3,12 (1H, m), 2,89-2,85 (2H, t), 2,62-2,56 (3H, m), 1,71-1,69 (3H, d), 1,18-1,16 (3H, d) ppm.

326 873

LRMS (electronebulización) : m/z $[M+H]^+$ 326.

Preparación 137

3-[3-(2-Oxopropil)fenil]propanoato de metilo

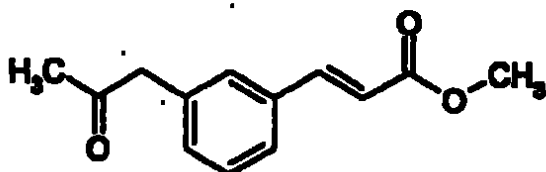


- 5 Una suspensión de (2E)-3-[3-(2-oxopropil)fenil]acrilato de metilo (5,00 g, Preparación 138) y paladio al 10% sobre carbono (500 mg) en etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (413,57 kPa (60 psi)) a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de arbocel y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite
- 10 amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD): δ = 7,27-7,23 (1H, c), 7,11-7,09 (1H, d), 7,05-7,04 (2H, d), 3,66 (5H, s), 2,96-2,92 (2H, t), 2,64-2,60 (2H, t), 2,14 (3H, s) ppm. LRMS (electronebulización) : m/z $[M+Na]^+$ 243, $[M-H]^-$ 219.

Preparación 138

- 15 **(2E)-3-[3-(2-oxopropil)fenil]acrilato de metilo**



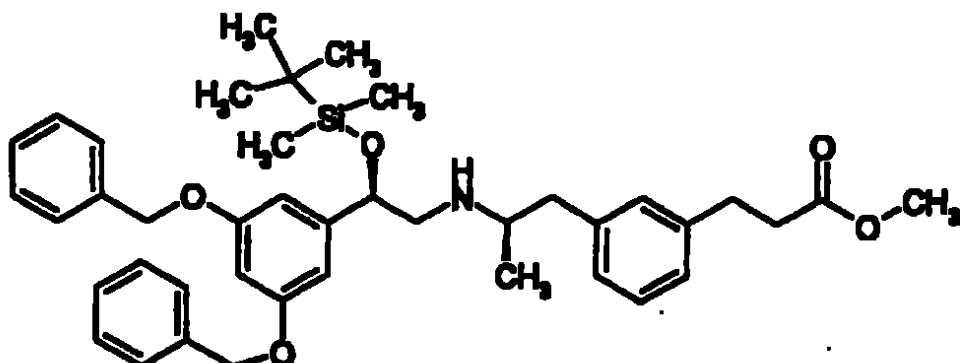
- 20 Una solución de 3-bromofenilacetona (50,0 g, 235 mmol), acrilato de metilo (40,4 g, 469 mmol), acetato de paladio (II) (7,9 g, 35,2 mmol), tri-*orto*-tolilfosfina (21,4 g, 70,4 mmol) y trietilamina (82 ml) en acetonitrilo (900 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10 cambiando a 70:30 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite naranja (54,3 g).

- 25 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD): δ = 7,66-7,62 (1H, d), 7,41-7,39 (1H, d), 7,34-7,31 (2H, t), 7,20-7,18 (1H, d), 6,43-6,39 (1H, d), 3,77 (3H, s), 3,70 (2H, s), 2,15 (3H, s) ppm. LRMS (electronebulización) : m/z $[M+Na]^+$ 241, $[M-H]^-$ 217.

Preparación 139

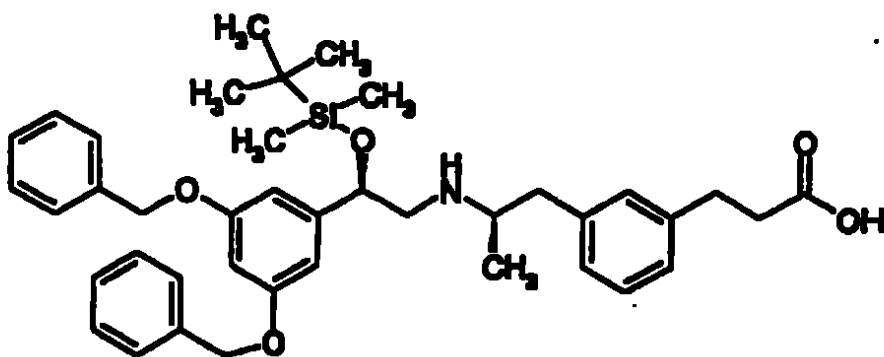
Éster metílico del ácido 3-(3-{2-[2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-2-(*tert*-butil-dimetil-

32 32

silaniloxi)-etilamino]-propil)-fenil)-propiónico

El bromuro de la preparación 11 (3,48 g, 6,56 mmol) y la amina de la preparación 135 (2,90 g, 13,1 mmol) se combinaron en diclorometano (50 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se calentó a 90°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente, el aceite naranja se agitó en éter (200 ml) durante 5 minutos y la capa de éter se retiró por decantación con precaución. El aceite naranja restante se agitó con éter (2 x 200 ml) dos veces más y las capas de éter se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El aceite naranja resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (100:0:0 y después 96:4:0,4) para producir el compuesto del título en forma de un aceite dorado (3,40 g).

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: -0,20 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,52-2,65 (5H, m), 2,79-2,94 (4H, m), 3,60 (3H, s), 4,66 (1H, m), 5,04 (4H, m), 6,49 (2H, s), 6,53 (1H, m), 6,69-6,96 (2H, m), 6,99 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,23-7,44 (10H, m); LRMS APCI m/z 668 [M+H]⁺

Preparación 140**Hidrocioruro del ácido 3-(3-(2-(3,5-bis-benzyloxi-fenil)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino)-propil)-fenil)-propiónico**

El éster de la preparación 139 (3,40 g, 5,10 mmol) en tetrahidrofurano (15

ml) se trató con hidróxido de litio (1 M, 11,2 ml, 11,21 mmol). Se añadieron dioxano (50 ml) y agua (10 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 horas. La solución se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (1 N) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato de magnesio). La filtración y evaporación del disolvente dejó una espuma blanca (3,5 g, 91 %)

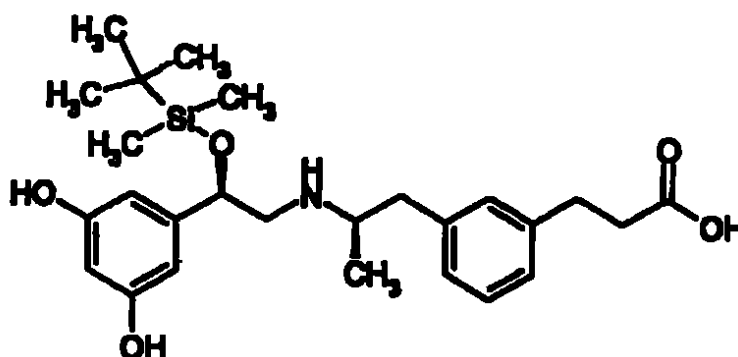
^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,58 (2H, t), 2,75 (1H, m), 2,88 (2H, t), 3,06 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,34 10 (1H, m), 3,55 (1H, m), 5,04-5,16 (5H, m), 6,66 (3H, m), 7,06 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,18 (1H, m), 7,23-7,47 (11H, m);

LRMS APCI m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 141

Ácido

3-(3-{2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)-2-(3,5-dihidroxifenil)etilamino]propil}fenil)propiónico

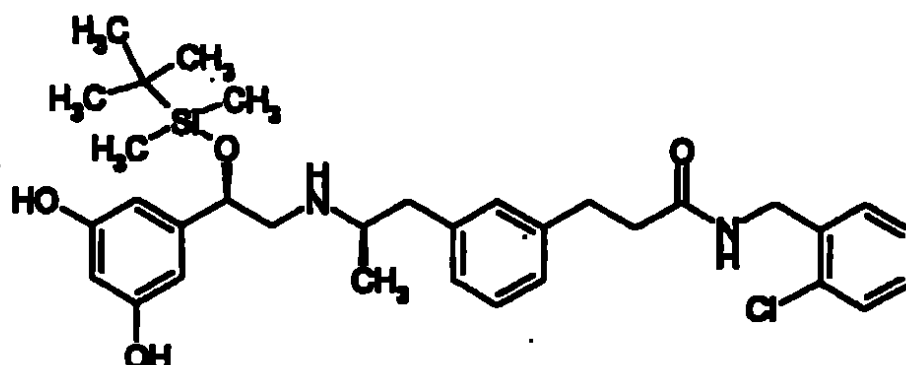


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 13, usando hidrocloreuro del ácido 3-(3-{2-[2-(3,5-bis-bencilo)-2-(terc-butildimetilsilanilo)-etilamino]propil}fenil)propiónico (Preparación 140) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,06 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,22 (3H, d), 2,54 (2H, t), 2,74 (1H, m), 2,90 (2H, t), 3,15 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,45 (1H, m), 4,90 (1H, m), 6,26 (1H, m), 6,35 (2H, s), 7,02 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,16 (1H, m), 7,24 (1H, m); LRMS APCI m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 142

3-(3-{2-[2-(terc-Butildimetilsilanilo)-2-(3,5-dihidroxifenil)etilamino]propil}fenil)-N-(2-clorobencil)propionamida

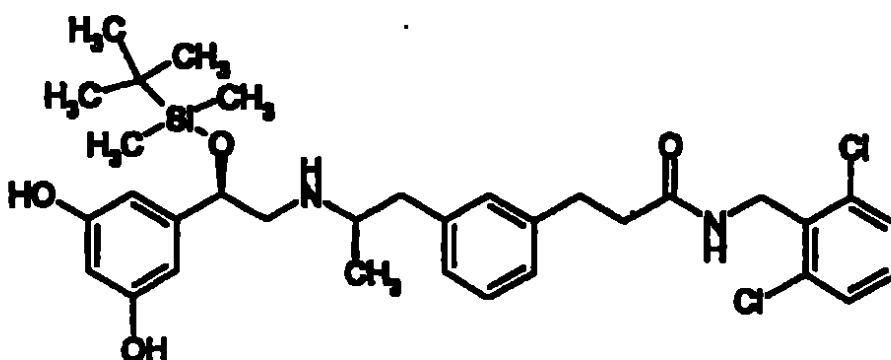


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 34, usando la preparación 141, 2-clorobencilamina y *N,N*-dimetilacetamida en lugar de *N,N*-dimetilformamida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,15 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,47-2,58 (3H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,80-2,95 (4H, m), 4,41 (2H, m), 4,59 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,95 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,13-7,25 (3H, m), 7,36 (1H, m); LRMS APCI m/z 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 143

- 10 **3-(3-(2-(2-(tert-Butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-dihidroxifenil)etilamino)propil)fenil)-N-(2,6-diclorobencil)propionamida**

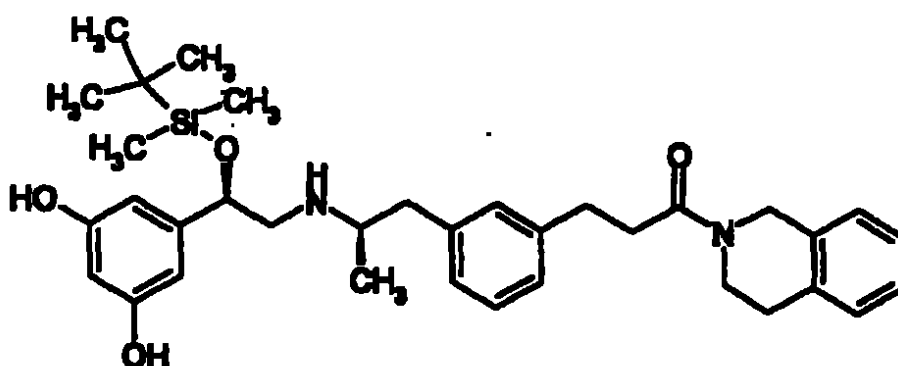


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 34, usando la preparación 141, 2,6-diclorobencilamina y *N,N*-dimetilacetamida en lugar de *N,N*-dimetilformamida.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,15 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,03 (3H, d), 2,44-2,57 (3H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,80-2,90 (4H, m), 4,55-4,65 (3H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,91 (1H, m), 6,94 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m); LRMS APCI m/z 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 **Preparación 144**

3-(3-(2-(2-(tert-Butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-dihidroxifenil)etilamino)propil)fenil)-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ona

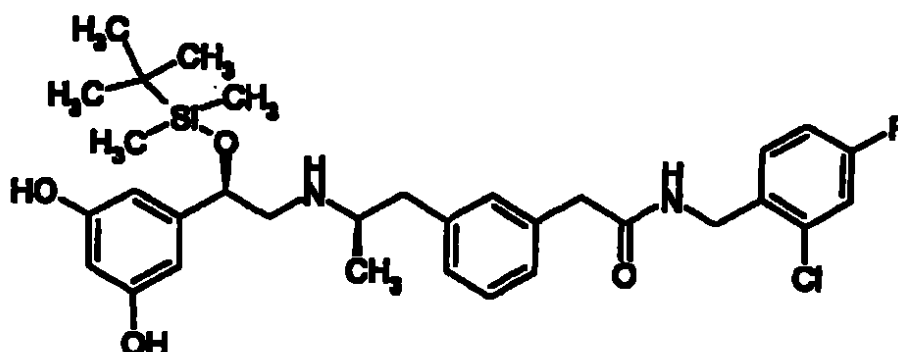


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 34, usando la preparación 141, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y *N,N*-dimetilacetamida en lugar de *N,N*-dimetilformamida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,15 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 0,99 (3H, m), 2,42-2,64 (3H, m), 2,68-2,96 (8H, m), 3,63-3,76 (2H, m), 4,55-4,67 (3H, m), 6,16 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,81-7,21 (6H, m); LRMS APCI m/z 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 145

- 10 2-(3-(2-(2-(*tert*-Butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)etilamino)propil)fenil)-*N*-(2-cloro-4-fluorobencil)acetamida



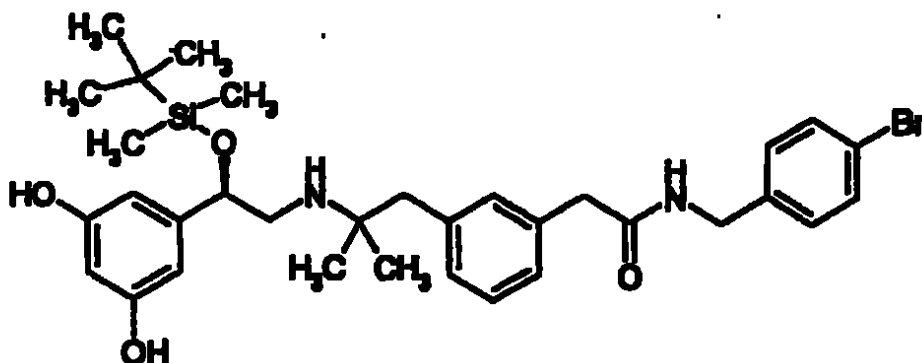
Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 142, usando el ácido de la preparación 33 y 2-cloro-4-fluorobencilamina.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,02 (3H, d), 0,00 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,04 (3H, d), 2,54-2,70 (3H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 3,53 (2H, s), 4,41 (1H, s), 4,46 (1H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,14-6,15 (1H, m), 6,22 (2H, d), 6,97-7,50 (7H, m), 7,64-7,69 (1H, m); LRMS APCI m/z 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 146

- 20 *N*-(4-Bromobencil)-2-(3-(2-(2-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-dihidroxi-fenil)etilamino)-2-metilpropil)fenil)acetamida

331 326

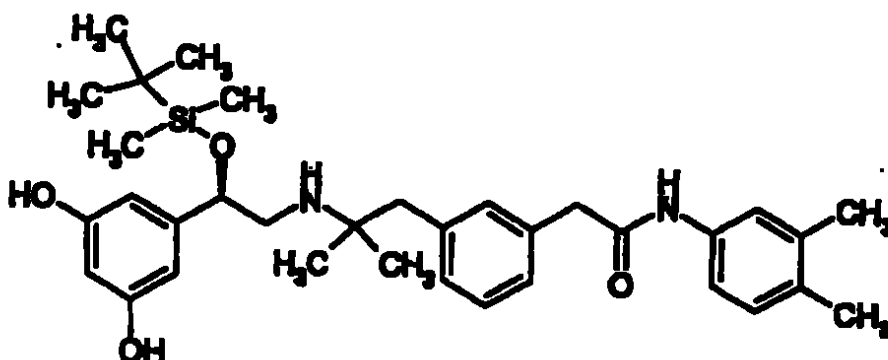


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparaciones 34, usando el ácido de la preparación 33 y 4-bromobenciamina.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: -0,23 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1,07 (d, 6H), 2,63-2,77 (m, 3H), 2,84 (t, 1H), 3,56 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,36 (s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 7,42 (d, 2H).; LRMS ESI m/z 643 [M+H]⁺.

Preparación 147

2-(3-{2-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihydroxyfenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)-N-(3,4-dimetilfenil)acetamida



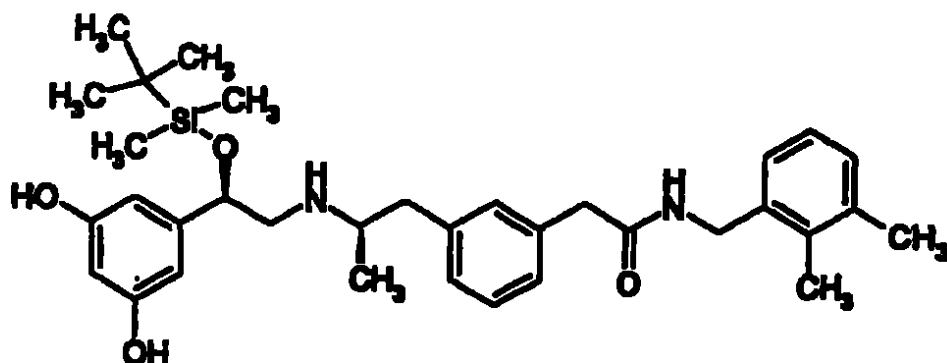
Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparaciones 34, usando el ácido de la preparación 33 y 3,4-dimetilanilina.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: -0,17 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,07 (d, 5 6H), 2,22 (d, 6H), 2,61-2,77 (m, 3H), 2,83 (t, 1H), 3,61 (s, 2H), 4,57-4,61 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,31 (s, 1H); LRMS ESI m/z 643 [M+H]⁺.

Preparación 148

2-(3-{2-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(3,5-dihidroxi fenil)etilamino]propil}fenil)-N-(2,3-dimetilbencil)acetamida

33/5

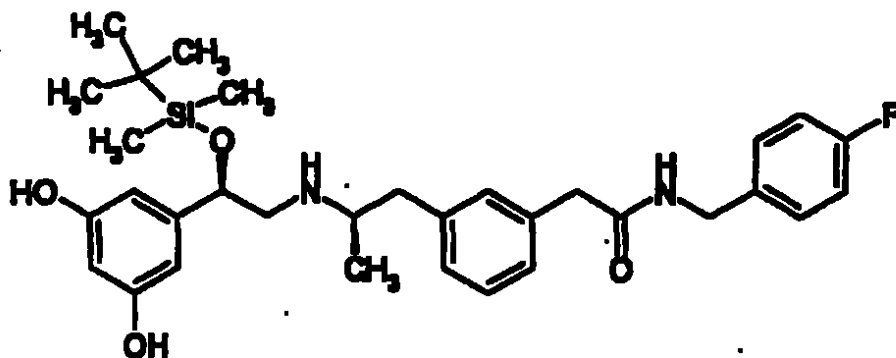


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparaciones 34, usando el ácido de la preparación 45 y 2,3-dimetilbenclamina y *N,N*-dimetilacetamida en lugar de *N,N*-dimetilformamida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,17 (3H, s), -0,04 (3H, s), 0,80 (9H, s), 0,97 (3H, d), 2,09 (3H, s), 2,21 (2,48-2,51 (1H, dd), 2,56-2,65 (2H, m), 2,76-2,84 (2H, m), 3,45 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,53 (1H, dd), 5,44 (2H, s), 6,09 (1H, t), 6,17 20 (1H, t), 6,18 (1H, s), 6,93-7,17 (7H, m); LRMS APCI m/z 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 149

- 10 **2-(3-(2-(2-(tert-Butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-dihidroxi)fenil)etilamino)propil)fenil)-*N*-(4-fluorobencil)acetamida**



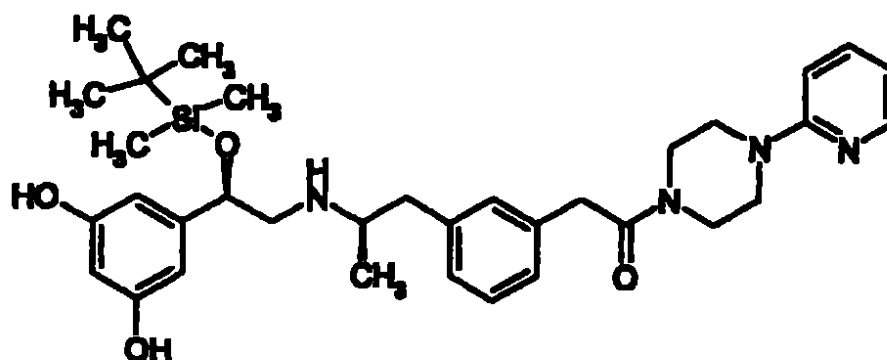
Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparaciones 34, usando el ácido de la preparación 45 y 4-fluorobencilamina y *N,N*-dimetilacetamida en lugar de *N,N*-dimetilformamida.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : -0,17 (3H, s), -0,04 (3H, s), 0,80 (9H, s), 0,98 (3H, d), 2,47 (1H, dd), 2,55-2,64 (1H, m), 2,77-2,84 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,53 (1H, dd), 6,09-6,11 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,91-7,02 (4H, m), 7,05-7,08 (1H, m), 7,13 (1H, t), 7,17-7,23 (2H, m); LRMS APCI m/z 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Preparación 150**

2-(3-(2-(2-(tert-Butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-

di(4-hidroxifenil)etilamino]propil]fenil)-1-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)etanona

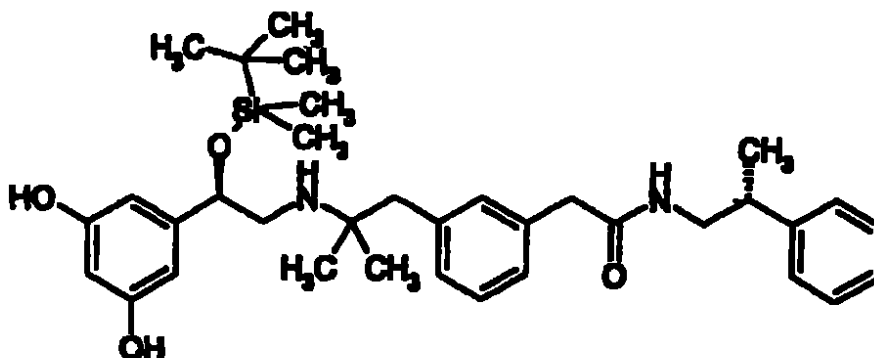


Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para la preparaciones 34, usando el ácido de la preparación 45 y 1-piridin-2-il-piperazina y *N,N*-dimetilacetamida en lugar de *N,N*-dimetilformamida.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: -0,12 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,12 (3H, 5 d), 2,88 (1H, dd), 2,88-2,93 (2H, m), 3,04-3,10 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 3,32-3,43 (4H, m), 3,60-3,66 (4H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,81-4,85 (1H, m), 6,18 (1H, t), 6,25 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,60-6,63 (1H, m), 6,72 (1H, d), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,46 (1H, dt), 8,00 (1H, d); LRMS APCI m/z 606 [M+H]⁺.

Preparación 151

2-(3-{2-[2-(*tert*-Butildimetilsilaniloxy)-2-(3,5-dihidroxifenil)etilamino]-2-metilpropil]fenil)-*N*-(2-fenilpropil)acetamida



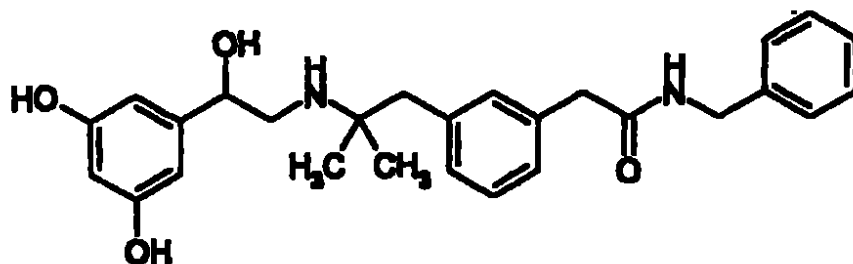
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 33 y la amina apropiada usando el método descrito para la preparación 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ -0,20 (3H, s), -0,07 (3H, s), 0,74 (9H, s), 1,02 (3H, d), 1,09 (3H, d), 2,62 (1H, dd), 2,79 (1H, dd), 2,88-2,97 (2H, m), 3,04 (1H, dd), 3,16-3,24 (1H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,41 (2H, s), 4,74 (1H, dd), 6,19 (1H, t), 6,27 (1H, s), 6,28 (1H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,13-7,27 (4H, m).

LRMS APCI m/z 578 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

***N*-Bencil-2-[3-(2-([2-(3,5-dihidroxi)fenil]-2-hidroxi)etil)amino]-2-metilpropil]fenil]acetamida**



5

A una solución de el ácido de la preparación 9 (50 mg, 0,10 mmol) y bencilamina (14 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-*il*)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (50 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la reacción se agitó durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97,5:2,5:0,25-90:10:1) dio el producto deseado, 17 mg (37%).

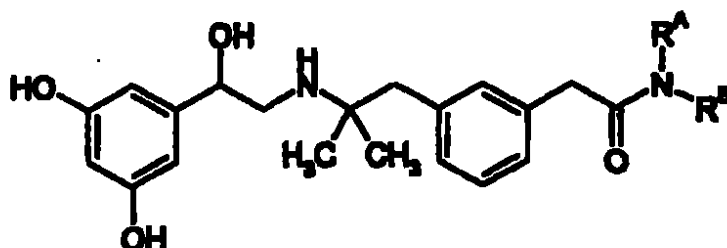
10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,84-2,84 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,53-4,57 (1H, c), 6,18 (1H, s), 6,33 (2H, s), 7,02-7,04 (2H, d), 7,12-7,28 (7H, m).

15

LRMS: m/z APCI $^+$ 449 $[MH]^+$.

Ejemplos 2-11



20

Una solución del ácido de la preparación 9 (30 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 μl) se añadió a la amina apropiada (HNR^AR^B) (30 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 μl) y la mezcla de reacción se tapó herméticamente y se agitó. Se añadió una solución de hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-*il*-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (11,38 mg, 30 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 μl), la mezcla de reacción se tapó herméticamente, se agitó y se dejó en reposo a temperatura

25

3536

ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC usando una columna Fenomenex Luna C18 (150 x 10mm, 10 µm), con un caudal de 8 ml/min y detección a 225 nm, usando el siguiente sistema de gradiente.

A- dietilamina acuosa al 0,05%

5 B- acetonitrilo

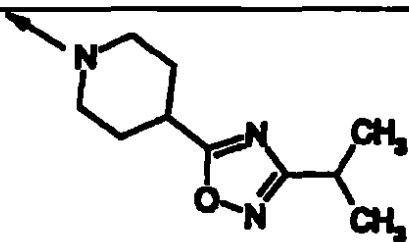
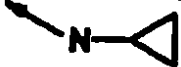
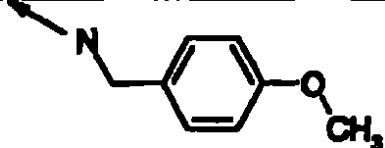
Tiempo (min)	%B
0-0,2	5
0,2-8	5-95
8-9,6	95

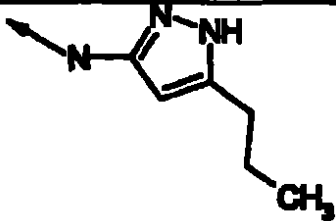
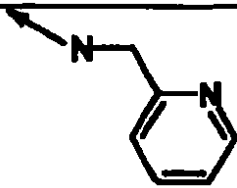
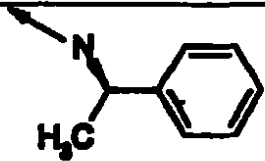
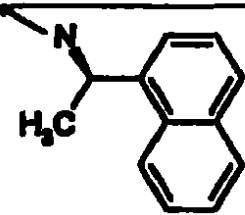
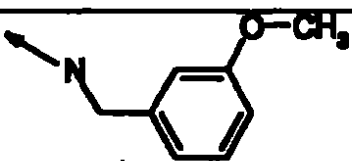
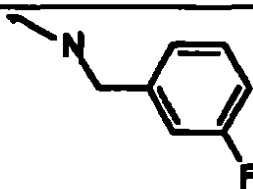
Cada producto se analizó usando una columna Fenomenex Luna C18 (30 x 4,6mm, 5 µm) con un caudal de 2,5 ml/min usando el gradiente descrito en la tabla mostrada a continuación.

A- acetato amónico 6,5 mM al 5% en agua:acetonitrilo (95:5)

10 B- acetonitrilo

Tiempo (min)	%B
0	0
3	95
3,5	95

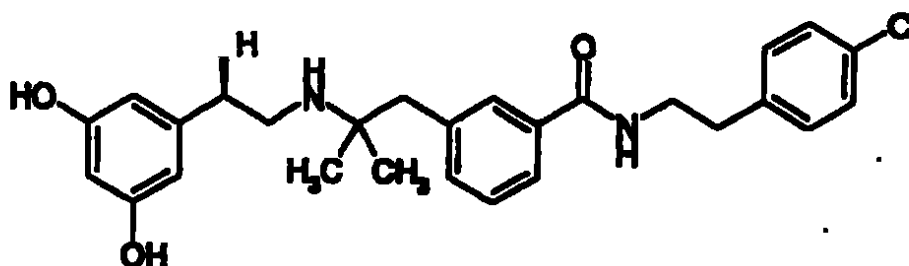
Ejemplo	-NR ^A R ^B	M ^r	Tiempo de retención (min)
2		536,3	1,67
3		39822	1,21
4		478,25	1,56

5A		466,26	1,51
6		449,23	1,32
7		462,25	1,57
8		512,27	1,82
9		466,23	1,64
10		478,28	1,6
11		466,23	1,6

A = 3-amino-5-etil-1H-pirazol preparado como se describe en el documento WO 03/048133

Ejemplo 12

N-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida



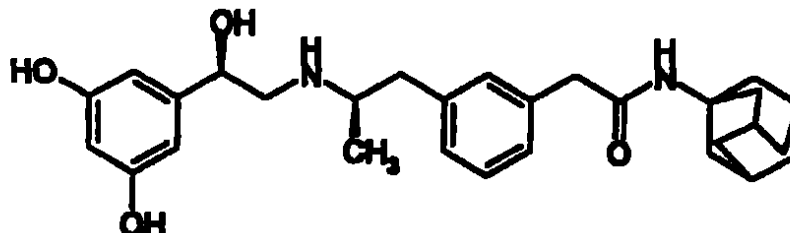
Se añadió fluoruro amónico (1,08 g, 29,2 mmol) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 15 (1,56 g, 2,61 mmol) en metanol (25 ml) y agua (18 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40°C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 después 95:5:0,5 y después 90:10:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo, 885 mg.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,10 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,75 (6H, m), 3,62 (2H, 15 m), 4,66 (1H, dd), 6,23 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,41 (1H, s), 7,33 (6H, m), 7,67 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 484 [M+H⁺].

Ejemplo 13

N-Adamantan-1-yl-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida



Se añadió fluoruro amónico (100 mg, 2,70 mmol) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 30 (160 mg, 0,27 mmol) en metanol (2 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (93:7:0,7) para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 78 mg.

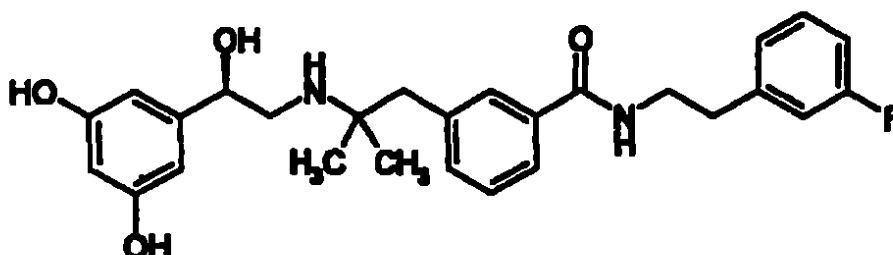
¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,07 (3H, d), 1,68 (6H, s), 2,01 (9H, m), 2,60 (4H, m),

2,91 (1H, m), 3,40 (2H, s), 4,50 (1H, m), 6,13 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,99 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,18 (1H, t).

LRMS: m/z electronebulización 479 [M+H⁺], 477 [M-H].

Ejemplo 14

5 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-N-[2-(3-fluorofenil)-etil]-benzamida



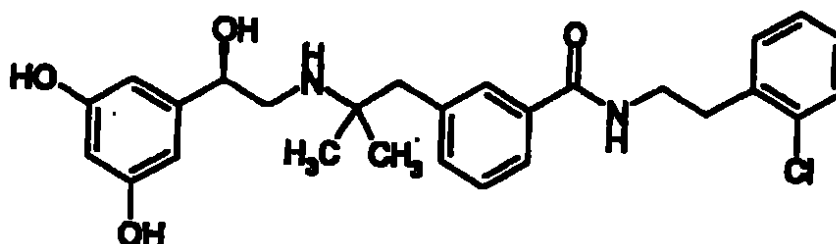
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 36 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,11 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 2,90-3,00 (4H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 6,23-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,40 (1H, s), 6,94-6,96 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,29-7,43 (3H, m), 7,65-7,69 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 467 [M+H⁺].

Ejemplo 15

N-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-benzamida



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 37 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,10 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,76-2,84 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 4,61-4,64 (1H, m), 6,22-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,40 (1H, s), 7,21-7,28 (2H, m), 7,35-7,42 (4H, m), 7,66-7,69

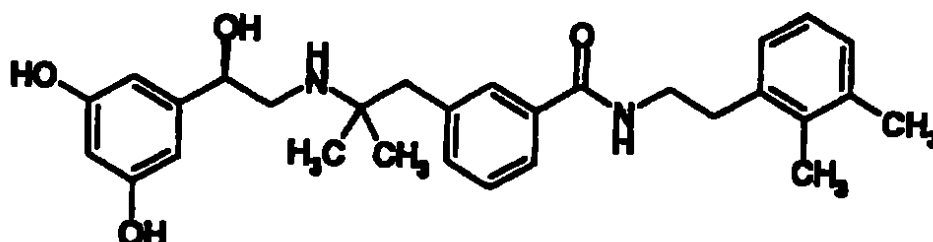
339

(2H, m).

LRMS: m/z APCI 483 [M+H⁺].

Ejemplo 16

5 **3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-N-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida**



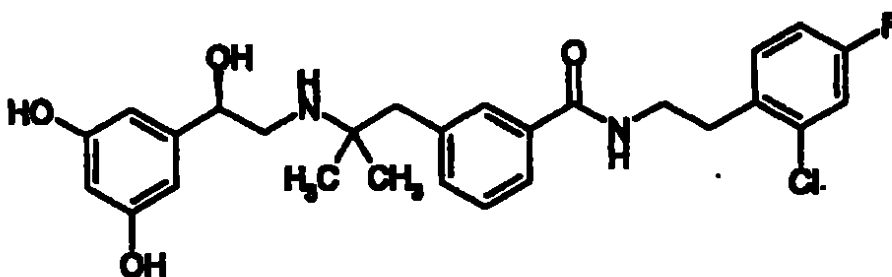
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 38 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,14 (3H, s), 1,19 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,80-3,02 (6H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,24-6,25 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,99-7,07 (3H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,68-7,72 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 477 [M+H⁺].

Ejemplo 17

15 **N-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-benzamida**



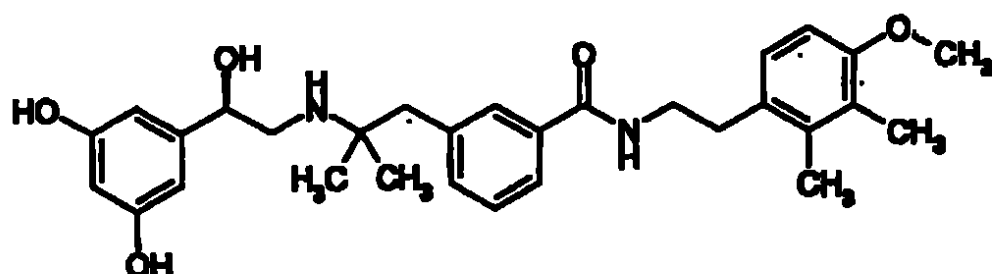
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 39 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,09 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,75-2,83 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,64-3,68 (2H, m), 4,61-4,64 (1H, m), 6,22-6,23 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,40 (1H, s), 7,01-7,06 (1H, m), 7,21-7,24 (1H, m), 7,35-7,42 (3H, m), 7,65-7,68 (2H, m).

25 LRMS: m/z APCI 501 [M+H⁺].

Ejemplo 18

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-N-[2-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida

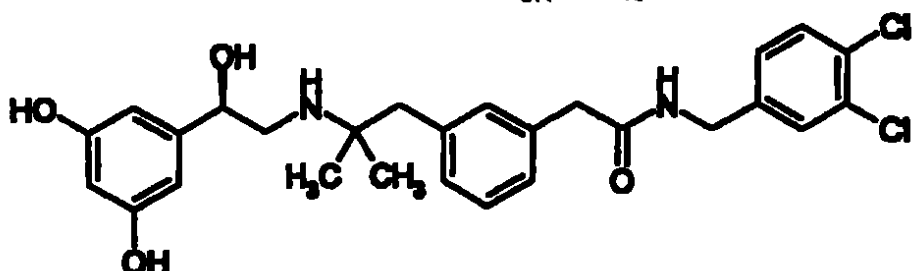


5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 40 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,12 (3H, s), 1,18 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,77-3,00 (6H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 6,23-6,24 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,72-6,74 (1H, d), 7,01-7,03 (1H, d), 7,37-7,44 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,70-7,72 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 507 [M+H⁺].

Ejemplo 19

N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida



15

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 34 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

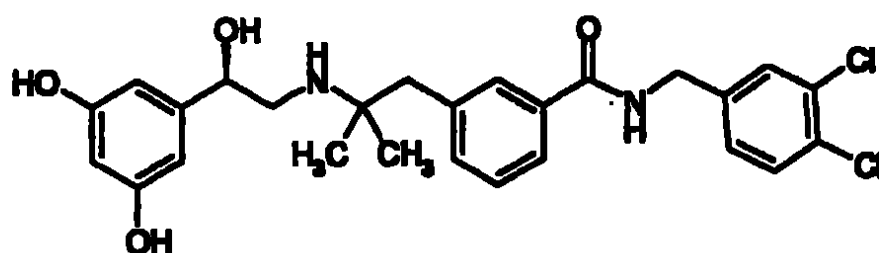
20 ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,02 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,56 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,54 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,36 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,15 (3H, m), 7,22 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,43 (1H, d).

LRMS: m/z electronebulización 517 [M+H⁺].

Ejemplo 20

N-(3,4-Dicloro-bencil)-3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-

3418

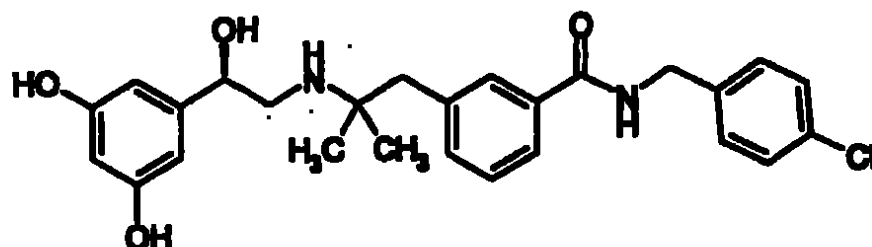
propil]-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 41 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,16 (3H, s), 1,20 (3H, s), 2,83-3,01 (4H, m), 4,59 (2H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,39 (1H, s), 7,31-7,34 (1H, m), 7,41-7,55 (4H, s), 7,76-7,80 (2H, s).

LRMS: m/z APCI 503 [M+H⁺].

Ejemplo 21

N-(4-Cloro-bencil)-3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida



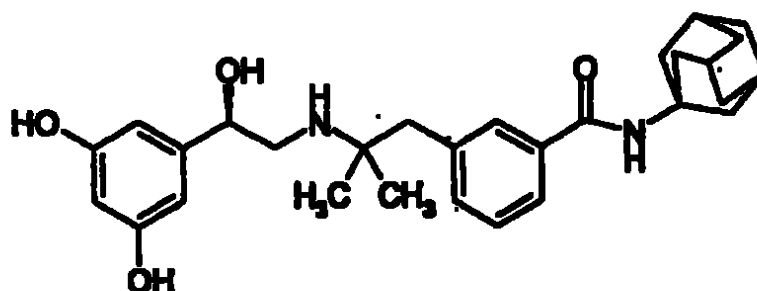
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 42 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,10 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,76-2,82 (2H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,37 (1H, s), 6,38 (1H, s), 7,34-7,45 (6H, m), 7,74-7,77 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 [M+H⁺].

Ejemplo 22

N-Adamantan-1-il-3-[2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida

34245



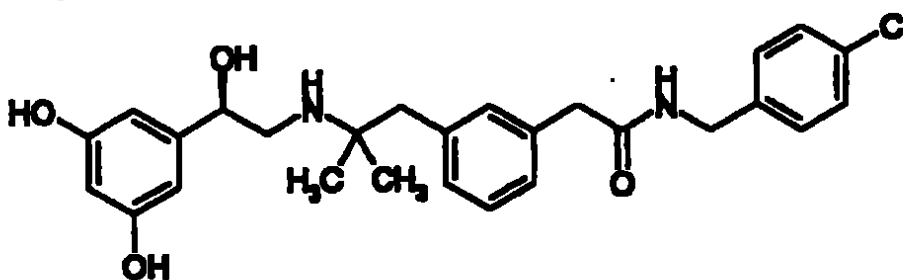
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 43 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,27 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,79-1,81 (6H, m), 2,14 (3H, m), 2,21-2,22 (6H, m), 2,95-3,09 (4H, m), 4,71-4,74 (1H, m), 6,26 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,42 (1H, s), 7,40-7,46 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,68-7,70 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

- 10 ***N*-(4-Cloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 46 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

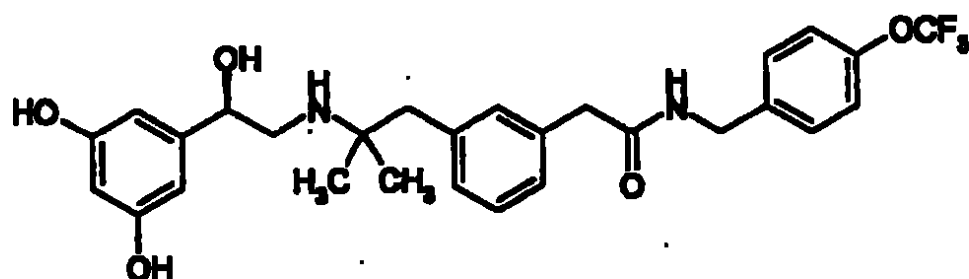
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,01 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,54 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,34 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,20 (6H, m).

LRMS: m/z electrosbulización 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 24**

***N*-(4-Trifluorometoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida**

34310



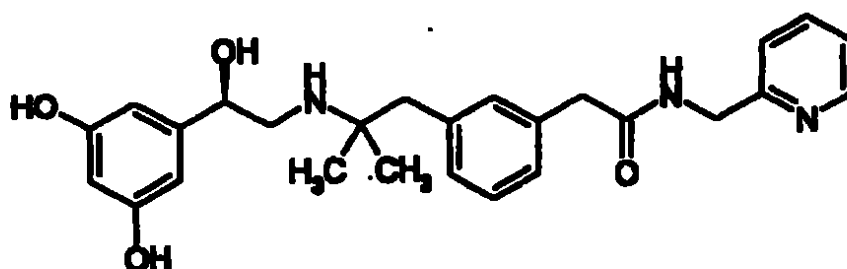
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 47 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,01 (3H, s), 1,03 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,54 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,34 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,20 (7H, m).

LRMS: m/z electronebulización 533 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 25

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 48 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

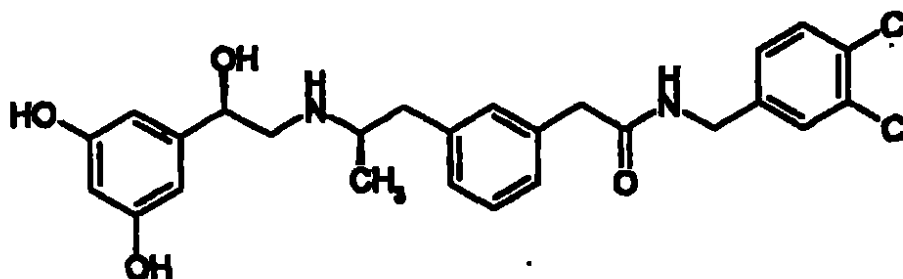
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,01 (3H, s), 1,03 (3H, s), 2,74 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,54 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,35 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,20 (5H, m), 7,72 (1H, t), 8,42 (1H, d).

LRMS: m/z electronebulización 450 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 26

- 20 **N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida**

344



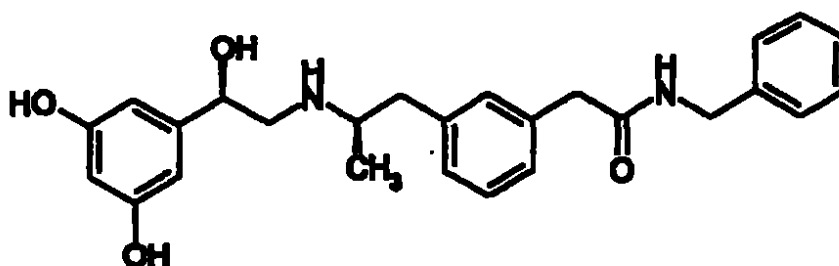
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 49 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,01 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,64 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,58 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,54 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,25 (2H, s), 7,03 (5H, m), 7,38 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

- 10 **N-(Benclil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida**



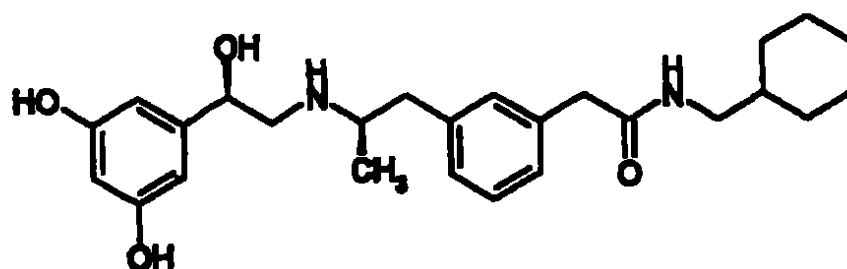
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 50 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,08 (3H, d), 2,57 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,01 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,20 (6H, m).

LRMS: m/z APCI 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 433 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 20 **Ejemplo 28**

N-Ciclohexilmetil-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida



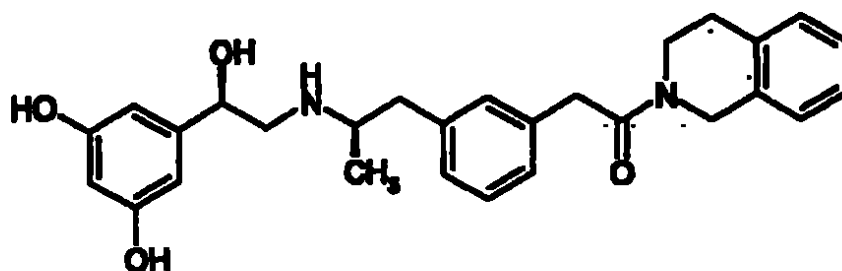
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 51 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,88 (2H, m), 1,06 (3H, d), 1,18 (3H, m), 1,42 (1H, m), 1,68 (5H, m), 2,58 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,92 (1H, m), 2,99 (2H, d), 3,46 (2H, s), 4,53 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,00 (1H, m), 7,06 (2H, m), 7,19 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 439 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 **Ejemplo 29**

1-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-etanona



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 52 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda.

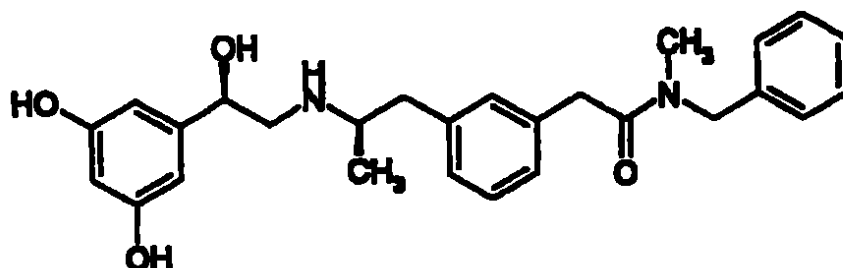
^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,00 (3H, m), 2,57 (7H, m), 3,70 (1H, m), 3,80 (3H, m), 4,50 (1H, m), 4,68 (2H, d), 6,16 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,01 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 **Ejemplo 30**

N-Bencil-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-N-metil-acetamida

356



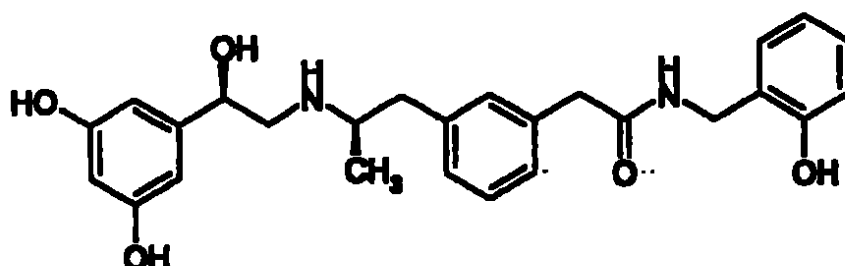
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 53 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,62 (3H, m), 2,88 (5H, m), 3,78 (2H, m), 4,50 (1H, m), 4,58 (2H, m), 6,16 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,01 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,20 (5H, m).

LRMS: m/z APCI 449 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 447 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 31

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-N-(2-hidroxi-bencil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 54 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda.

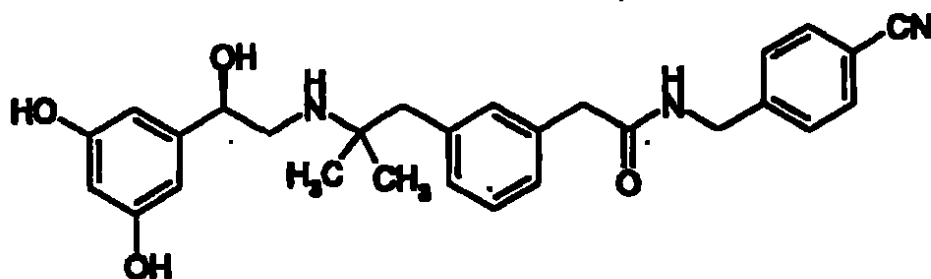
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,52 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,53 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 6,78 (2H, m), 7,00 (1H, m), 7,08 (4H, m), 7,18 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 451 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 449 $[\text{M}-\text{H}]$.

- 20 **Ejemplo 32**

N-(4-Ciano-bencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-acetamida

34238A



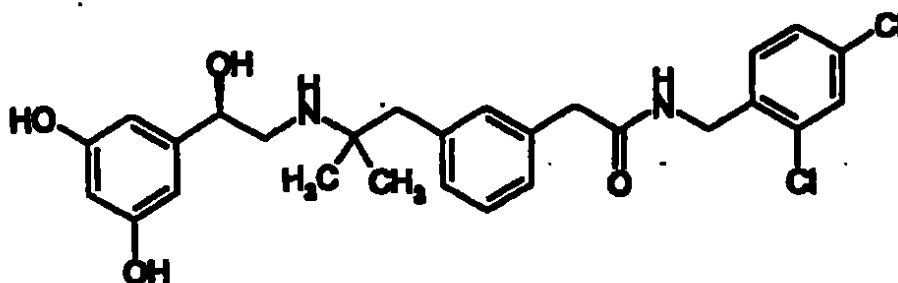
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 55 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,61 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,62 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,21 (2H, s), 7,28 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,67 (2H, d).

LRMS: m/z electronebulización 474 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 472 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 33

- 10 ***N*-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 56 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

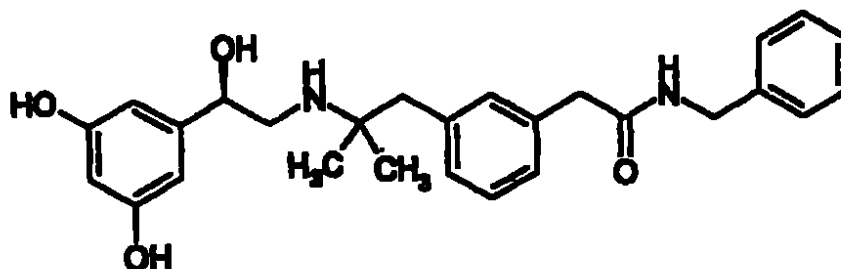
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,12 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,60 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,62 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,47 (1H, s).

LRMS: m/z electronebulización 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 515 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 34

- 20 ***N*-(Bencil)-2-(3-(2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-acetamida**

340



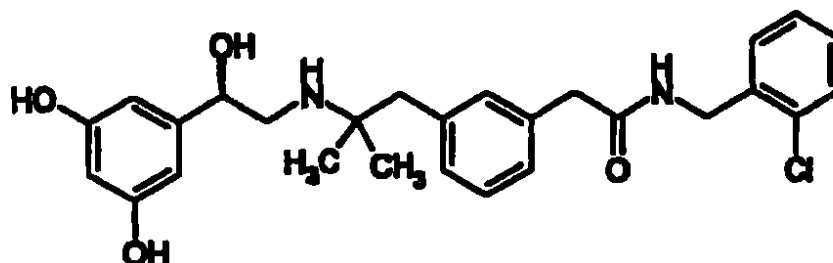
Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (42 μ l, 0,25 mmol) en una porción a una solución agitada del compuesto de la preparación 57 (130 mg, 0,23 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y después el pH se ajustó a pH 7 usando ácido trifluoroacético. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95:5:0,5 y después 90:10:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 80 mg.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,09 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,79 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, t), 6,33 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,25 (6H, m).

LRMS: m/z electronebulización 449 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 35

N-(2-Clorobencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-acetamida



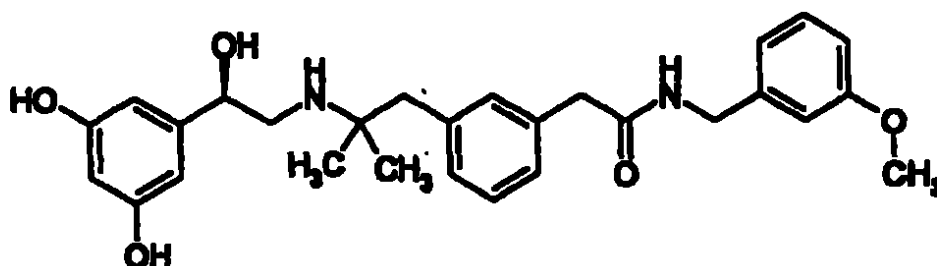
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 58 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,08 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,70 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,57 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,56 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,34 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,18 (6H, m), 7,17 (1H, d).

LRMS: m/z electronebulización 483 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 36

N-(3-Metoxibencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-

propil)-fenil)-acetamida

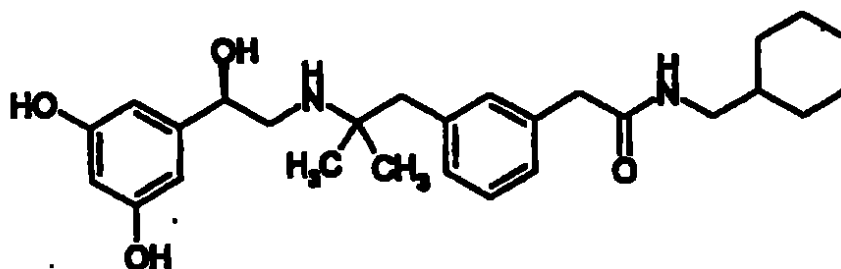
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 59 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,06 (3H, s), 1,06 (3H, s), 2,72 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,66 (3H, s), 4,33 (2H, s), 4,56 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,32 (2H, s), 6,76 (2H, m), 7,03 (1H, d), 7,16 (5H, m).

LRMS: m/z electronebulización 479 [M+H⁺].

Ejemplo 37

N-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-acetamida



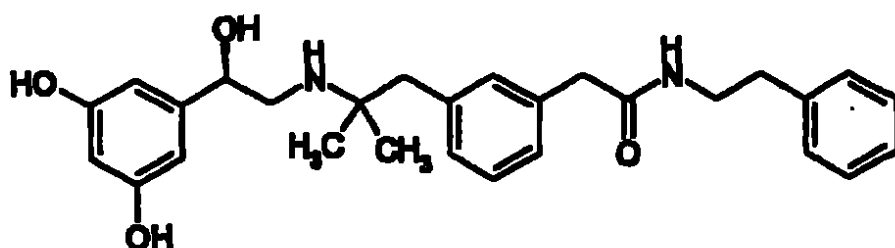
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 60 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 0,91 (2H, m), 1,06 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,16 (3H, m), 1,44 (1H, m), 1,70 (5H, m), 2,70 (3H, m), 2,84 (1H, m), 3,02 (2H, d), 3,46 (2H, s), 4,56 (1H, m), 6,17 (1H, t), 6,34 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,17 (2H, d), 7,22 (1H, t).

LRMS: m/z APCI 455 [M+H⁺].

Ejemplo 38

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-N-fenetil-acetamida



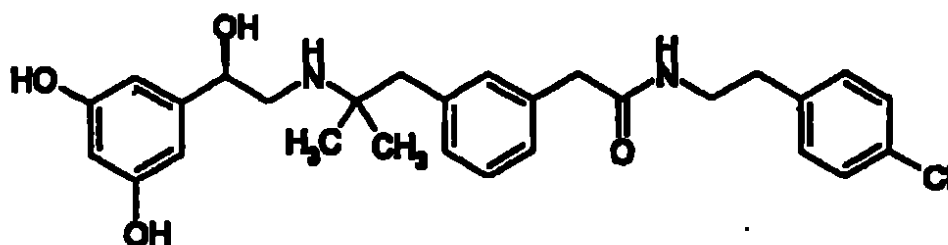
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 61 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,73 (6H, m), 3,42 (2H, m), 3,47 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,33 (2H, s), 7,15 (8H, m).

LRMS: m/z electronebulización 463 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 461 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 38

- 10 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil}-N-(4-clorofenetil)-acetamida**



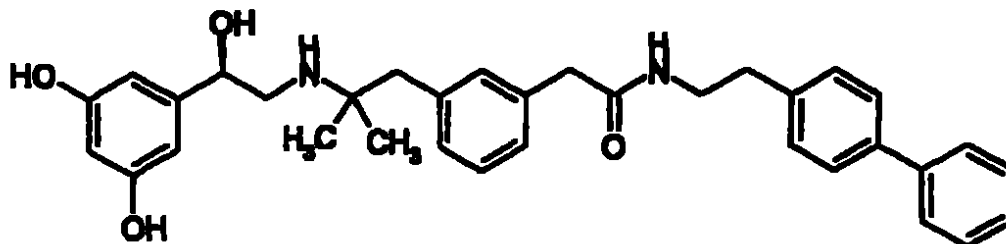
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 62 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,73 (6H, m), 3,43 (2H, m), 3,42 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,36 (2H, s), 7,08 (5H, m), 7,21 (3H, m).

LRMS: m/z electronebulización 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 495 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 40

- 20 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil}-N-(4-fenilfenetil)-acetamida**



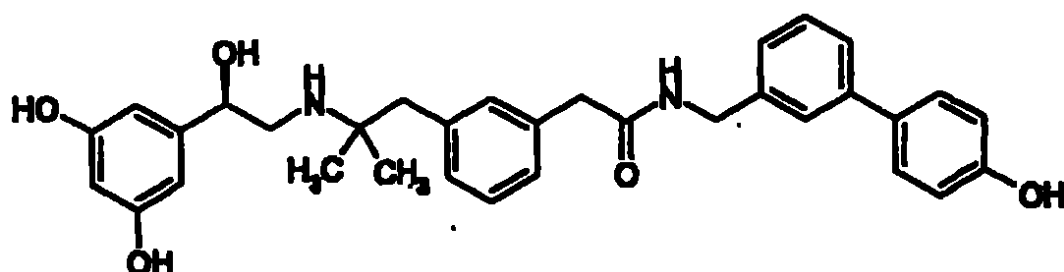
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 63 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,73 (6H, m), 3,43 (4H, m),
5 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,33 (2H, s), 7,08 (3H, m), 7,21 (3H, m), 7,31 (1H, t),
7,42 (2H, m), 7,51 (2H, d), 7,58 (2H, d).

LRMS: m/z electronebulización 540 [M+H⁺].

Ejemplo 41

10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(4'-
hidroxi-bifenil-3-ilmetil)-acetamida



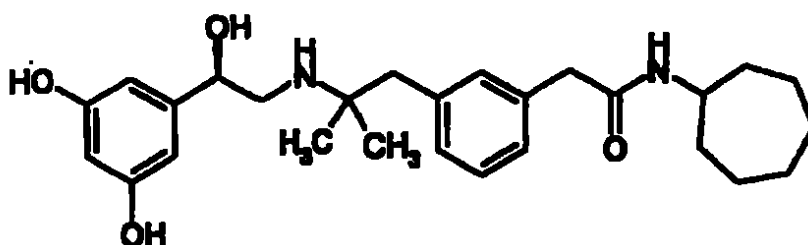
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 64 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

15 ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,73 (2H, m), 2,85 (2H, m),
3,57 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,19 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,83 (2H, d),
7,07 (1H, d), 7,13 (2H, d), 7,23 (2H, m), 7,38 (5H, m).

LRMS: m/z electronebulización 541 [M+H⁺], 539 [M-H].

Ejemplo 42

20 N-Cicloheptil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-
propil}-fenil)-acetamida



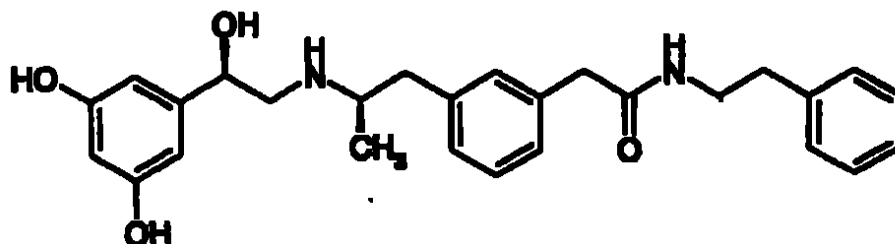
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 65 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una
25 espuma blanca.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,58 (10H, m), 1,88 (2H, m), 2,73 (4H, m), 3,44 (2H, s), 3,80 (1H, m), 4,58 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,32 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,23 (1H, t).

LRMS: m/z electronebulización 455 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 453 $[\text{M}-\text{H}]$.

5 Ejemplo 43

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil}-N-fenetil-acetamida



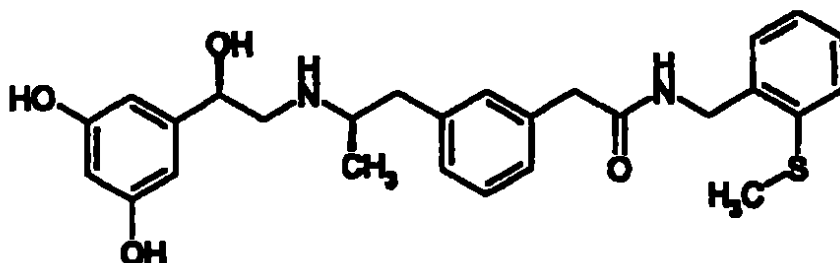
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 66 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,78 (7H, m), 3,40 (4H, m), 4,52 (1H, m), 6,13 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,08 (9H, m).

LRMS: m/z APCI 447 $[\text{M}-\text{H}]$.

15 Ejemplo 44

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil]-fenil}-N-(2-metilsulfanil-bencil)-acetamida



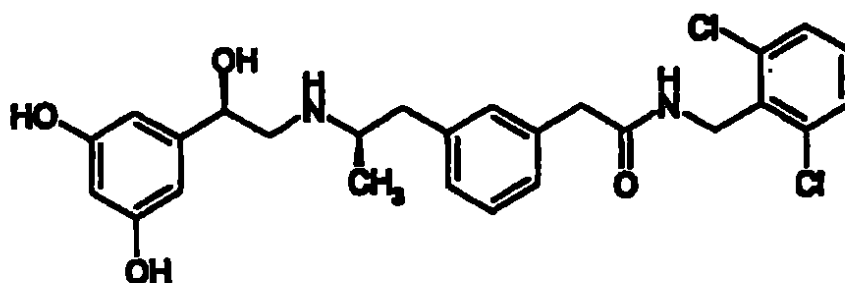
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 67 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,44 (3H, s), 2,58 (1H, m), 2,75 (4H, m), 3,53 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,13 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,10 (6H, m).

Ejemplo 45

25 N-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-

353 2/5

propil)-fenil)-acetamida

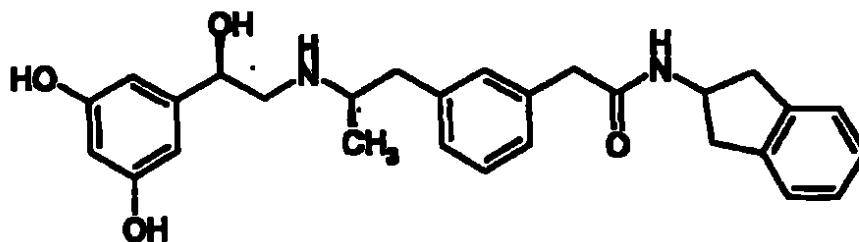
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 68 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,54 (1H, m), 2,78 (5H, m), 3,48 (2H, s), 4,52 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,15 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,00 (1H, m), 7,08 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,38 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 503 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 48

2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-N-Indan-2-il-acetamida



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 69 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

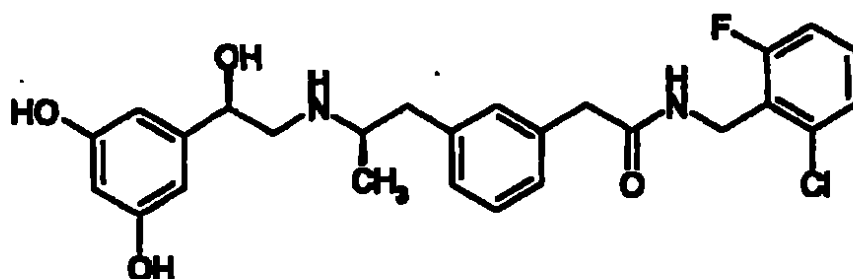
^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,78 (6H, m), 3,22 (2H, m), 3,45 (2H, s), 4,56 (2H, m), 6,15 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,00 (8H, m).

LRMS: m/z APCI 461 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 47

N-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida

35 25



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 70 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

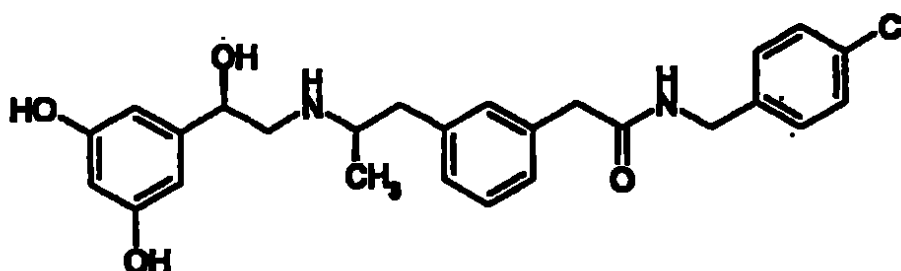
- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,54 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,57 (3H, m), 6,15 (1H, s), 6,25 (2H, s), 7,27 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 49

***N*-(4-Clorobencil)-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida**

10



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 72 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

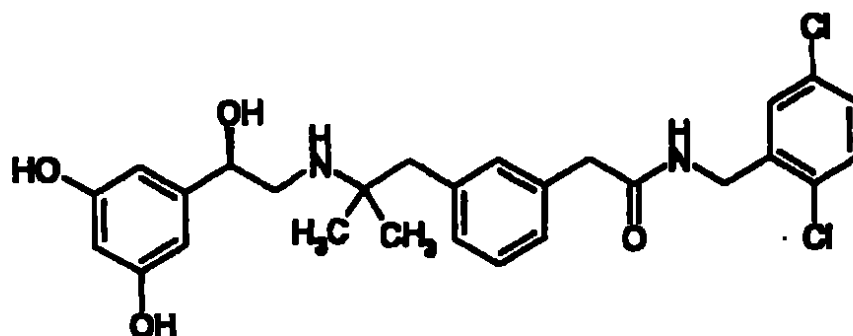
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,83 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,48 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,57 (1H, m), 6,16 (1H, s), 6,25 (2H, s), 7,02 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,11 (1H, m), 7,20 (3H, m), 7,28 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 467 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 50

***N*-(2,5-Dicloro-bencil)-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-acetamida**

20

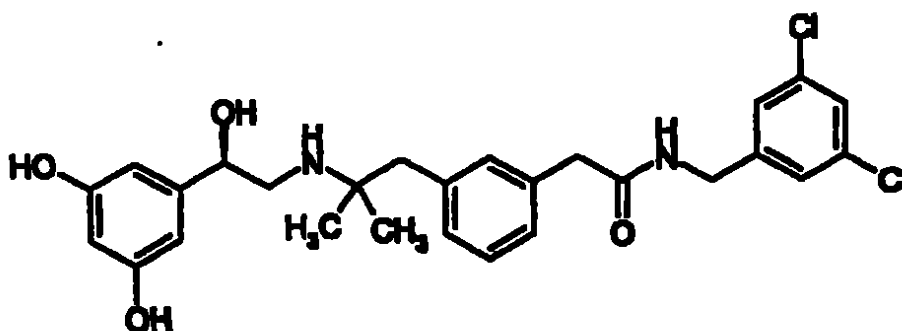


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 73 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,12 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,62 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,62 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,20 (6H, m), 7,39 (1H, d).
LRMS: m/z electronebulización 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 515 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 51

- 10 ***N*-(3,5-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida**



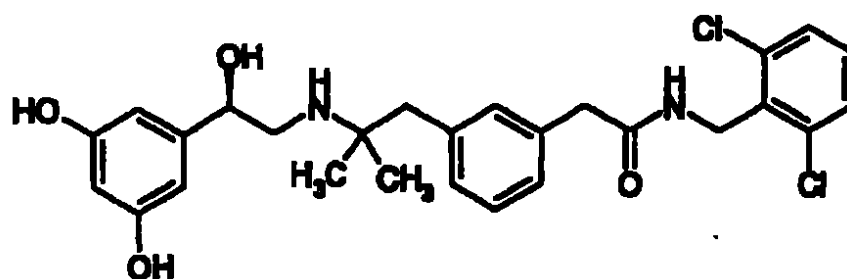
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 74 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,11 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,62 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,01 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,17 (3H, m), 7,28 (1H, d), 7,32 (1H, m).
LRMS: m/z electronebulización 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 515 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 52

- 20 ***N*-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida**

350 15



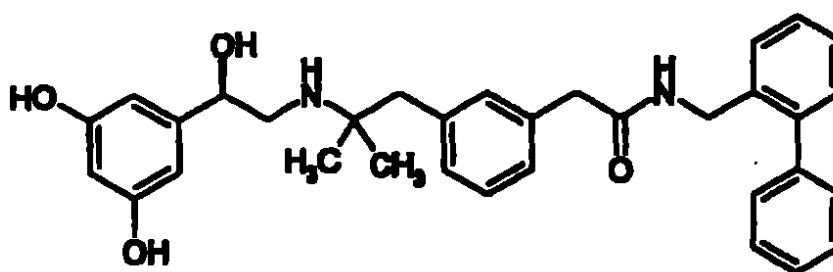
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 75 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,10 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,82 (4H, m), 3,54 (2H, s), 4,60 (1H, m), 4,71 (2H, s), 6,22 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,07 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,45 (1H, m).

LRMS: m/z electronebulización 520 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 518 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 63

- 10 **N-Bifenil-2-ilmetil-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil)-fenil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 76 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

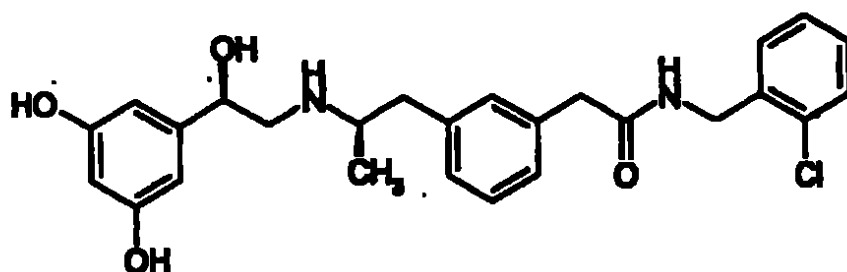
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,14 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,82 (2H, m), 2,93 (2H, m), 3,52 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,62 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,11 (13H, m).

LRMS: m/z electronebulización 527 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 525 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 64

- 20 **N-(2-Clorobencil)-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida**

357



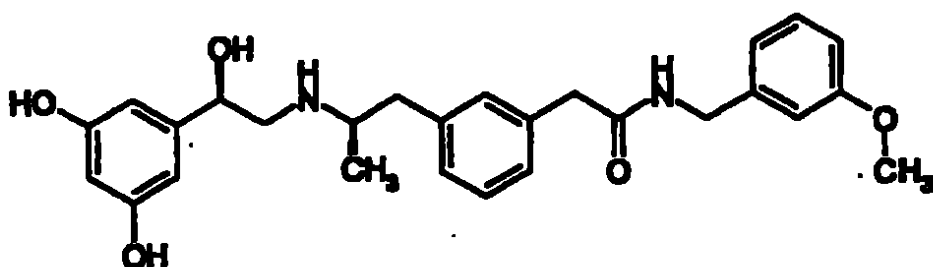
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 77 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,80 (4H, m), 3,55 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,14 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,19 (6H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 55

- 10 ***N*-(3-Metoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 78 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

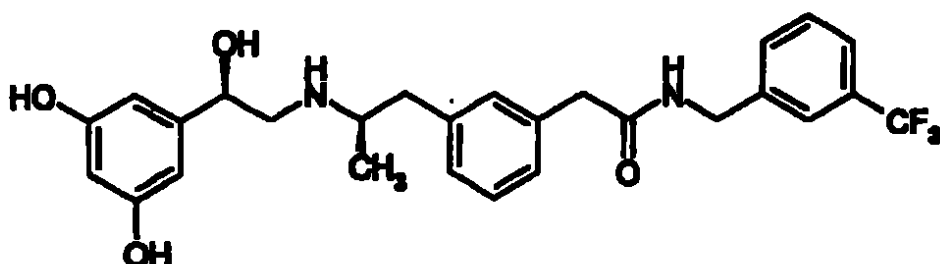
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,80 (5H, m), 3,51 (2H, s), 3,69 (3H, s), 4,32 (2H, s), 4,51 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,25 (2H, s), 6,75 (3H, m), 7,02 (1H, m), 7,21 (4H, m).

LRMS: m/z APCI 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 56

- 20 ***N*-(3-Trifluorometilbencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida**

350 30

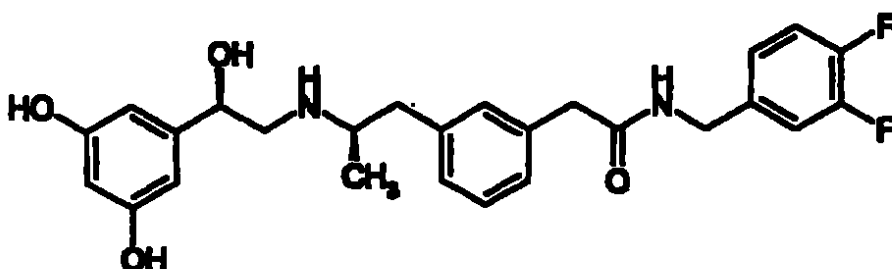


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 79 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,57 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,55 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,51 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,03 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,53 (2H, m).
LRMS: m/z APCI 503 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 501 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 57

- 10 ***N*-(3,4-Difluorobencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida**

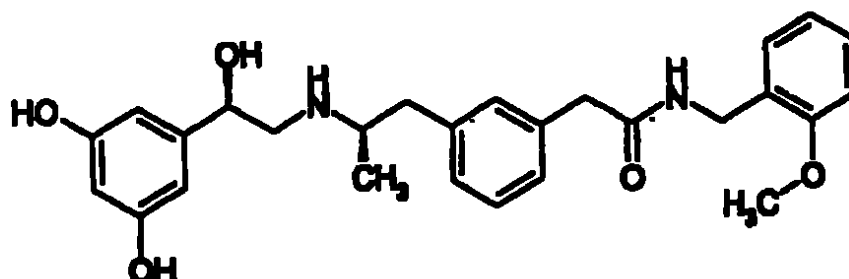


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 80 usando 15 el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,01 (2H, m), 7,15 (5H, m).
LRMS: m/z APCI 471 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 469 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Ejemplo 58

- N*-(2-Metoxibencil)-2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-acetamida**



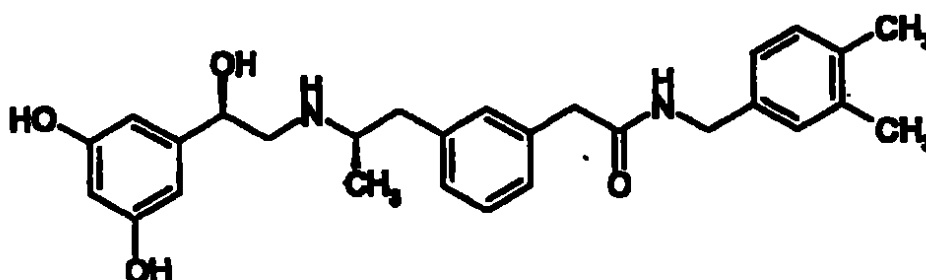
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 81 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,57 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,87 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,23 (2H, s), 6,84 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,21 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 463 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 Ejemplo 59

***N*-(3,4-Dimetilbenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida**



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 82 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

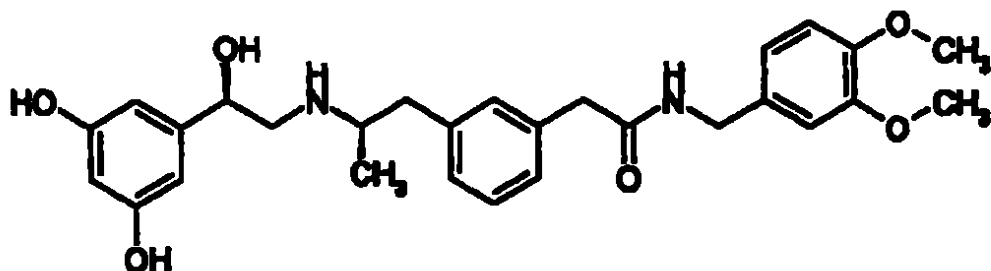
- 20 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, d), 2,19 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,57 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,88 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,26 (2H, s), 4,49 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,93 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,19 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 461 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 60

***N*-(3,4-Dimetoxibenzyl)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida**

36075



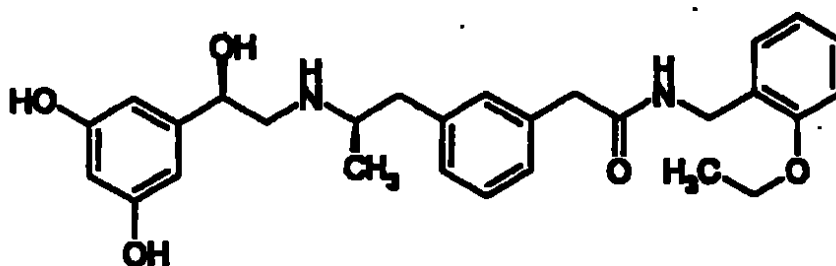
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 83 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, d), 2,57 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,79 (1H, m), 2,88 (1H, m), 3,50 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,28 (2H, s), 4,50 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,78 (2H, m), 6,85 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, m), 7,19 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 495 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 493 $[\text{M}-\text{H}]$.

10 Ejemplo 61

***N*-(2-Etoxibencil)-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida**



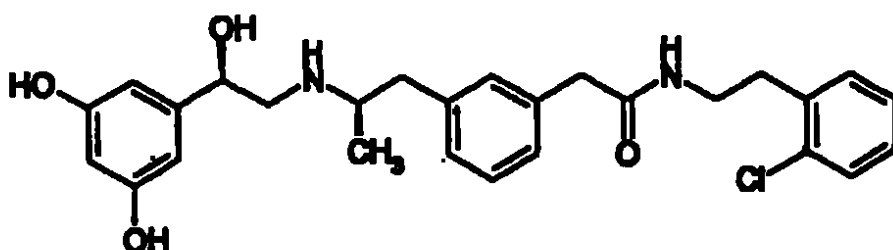
- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 84 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

- ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, d), 1,35 (3H, t), 2,57 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,88 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,00 (2H, c), 4,38 (2H, s), 4,50 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,25 (2H, s), 6,83 (1H, m), 6,88 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,19 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 479 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 477 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 62

***N*-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-2-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida**



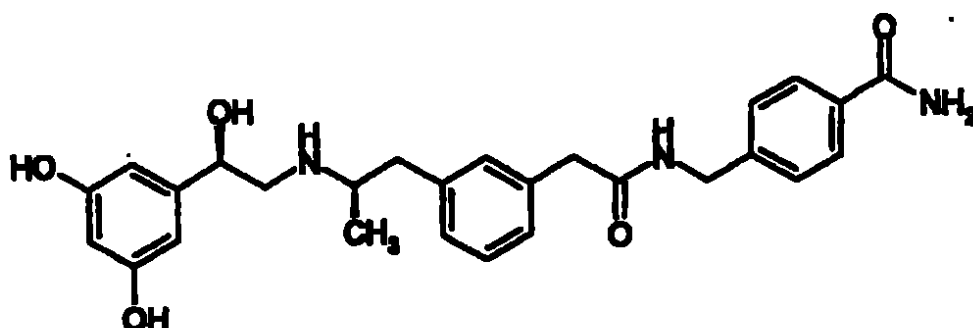
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 85 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma perla pálida.

5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,06 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,88 (3H, m), 3,43 (4H, m), 4,53 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 7,04 (3H, m), 7,20 (6H, m).

LRMS: m/z APCI 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 481 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 63

10 4-[2-(3-[2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-acetilamino]-metil]-benzamida



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 86 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

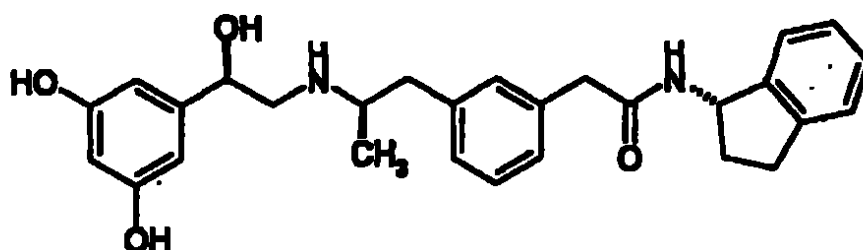
15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, d), 2,57 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,87 (1H, m), 3,58 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,51 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,07 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,29 (2H, d), 7,80 (2H, d).

LRMS: m/z APCI 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 476 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Ejemplo 64

2-(3-[2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil)-N-indan-1-il-acetamida

362



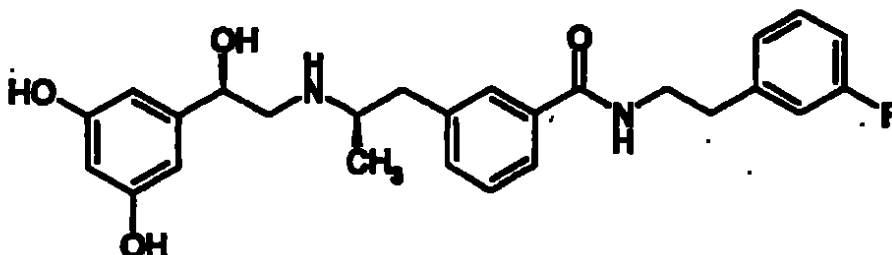
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 87 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma parda pálida.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 1,81 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,72 (2H, m), 2,87 (4H, m), 3,52 (2H, m), 4,53 OH, m), 5,36 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,01 (1H, m), 7,14 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 461 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 459 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 65

- 10 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-benzamida



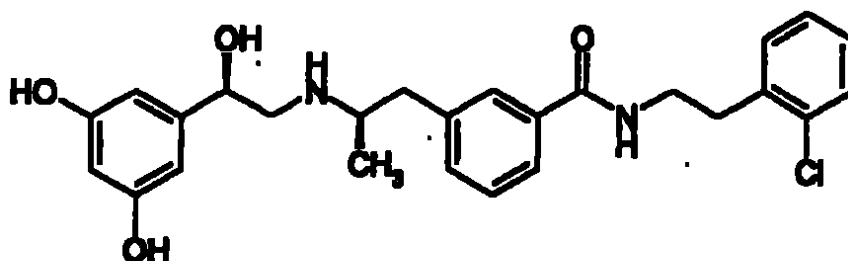
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 94 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,06 (3H, d), 2,80 (7H, m), 3,56 (2H, m), 4,55 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,01 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,58 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 453 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 66

- 20 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida



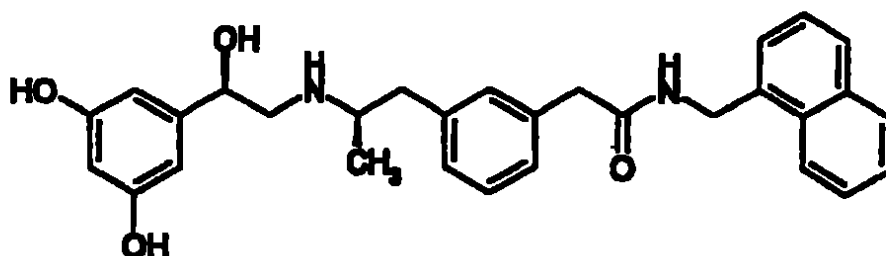
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 95 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,81 (5H, m), 3,07 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,53 (1H, m), 6,15 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,20 (6H, m), 7,55 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 67

- 10 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-naftalen-1-ilmetil-acetamida**



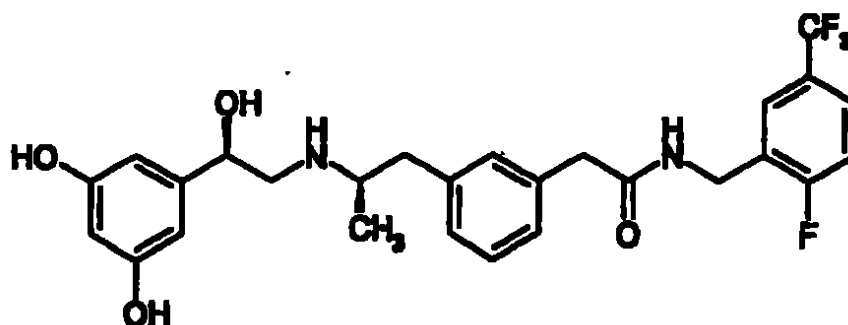
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 96 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,98 (3H, d), 2,47 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,78 (2H, m), 3,54 (2H, s), 4,51 (1H, m), 4,80 (2H, s), 6,17 (1H, s), 6,25 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,40 (4H, m), 7,78 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,90 (1H, d).

LRMS: m/z APCI 485 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 483 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 68

- 20 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-acetamida**

364
364

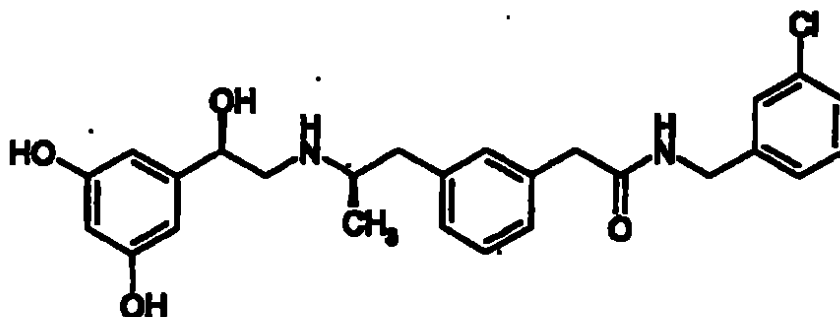
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 97 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,03 (3H, d), 2,47 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,54 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,58 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,22 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,08 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,58 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 521 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 519 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 69

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-N-(3-clorobencil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 98 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

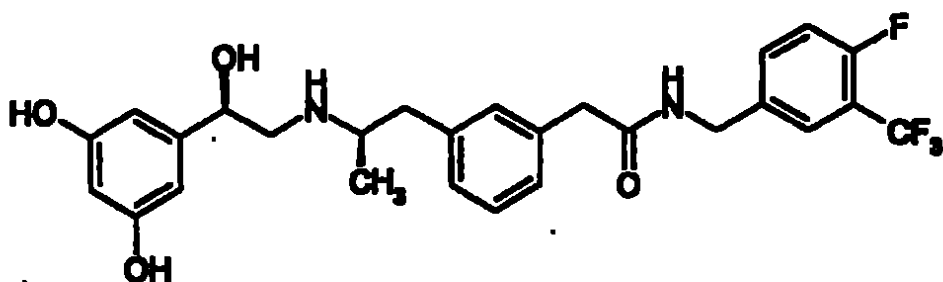
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,03 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,85 (1H, m), 3,57 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,28 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,20 (6H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 467 $[\text{M}-\text{H}]$.

- 20 **Ejemplo 70**

2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-fenil)-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-acetamida

28
29
30



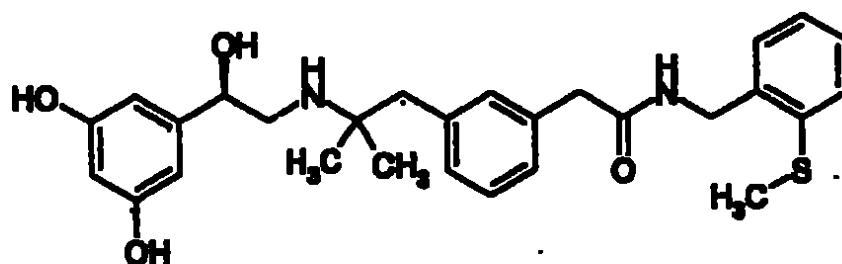
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 99 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,03 (3H, d), 2,58 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,52 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,52 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,26 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,08 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,51 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 521 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 519 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 71

10 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil]-fenil)-N-(2-metilsulfanil-bencil)-acetamida**



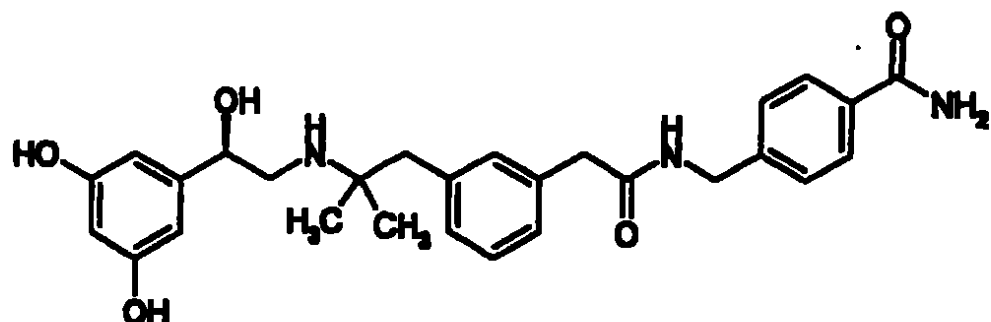
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 100 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,11 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,81 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,07 (2H, m), 7,28 (6H, m).

LRMS: m/z electronebulización 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 494 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Ejemplo 72

4-([2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil]-fenil)-acetilamino]-metil)-benzamida

78
36

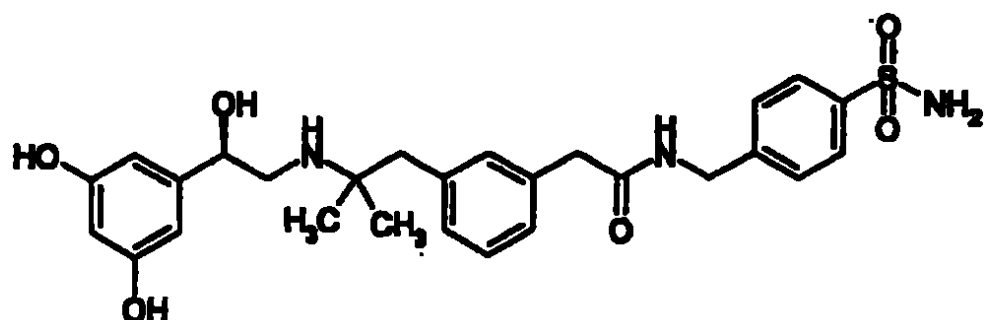
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 101 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,11 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,60 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,61 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,34 (2H, d), 7,82 (2H, d).

LRMS: m/z electronebulización 493 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 491 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 73

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-(4-sulfamoi-bencil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 102 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

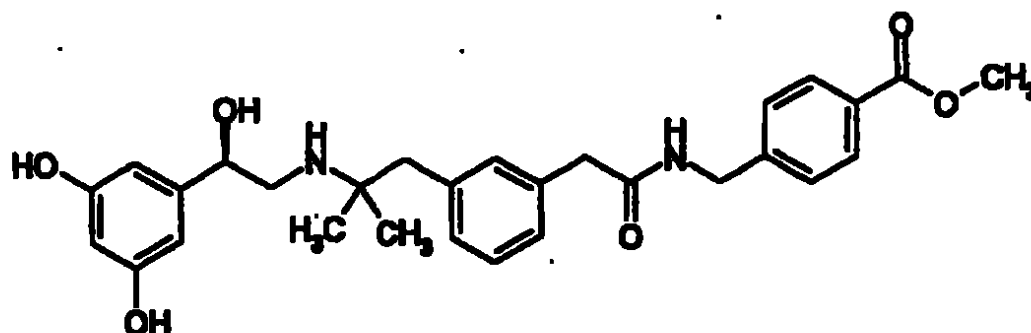
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,12 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,60 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,61 (1H, m), 6,23 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,84 (2H, d).

LRMS: m/z electronebulización 529 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 527 $[\text{M}-\text{H}]$.

- 20 **Ejemplo 74**

Éster metílico del ácido 4-[(2-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metilpropil)-fenil)-acetilamino)-metil]-benzoico

362



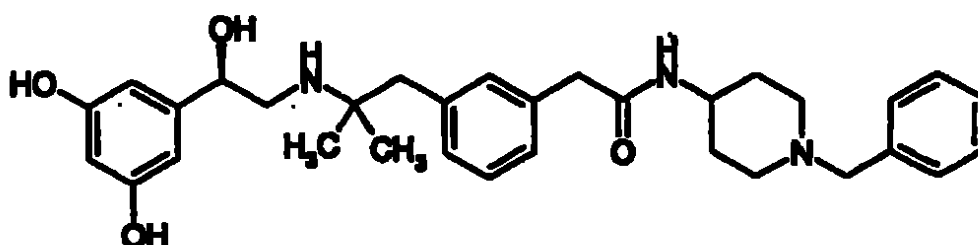
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 103 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,85 (4H, m), 3,60 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,61 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,38 (2H, s), 7,09 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,37 (2H, d), 7,95 (2H, d).

LRMS: m/z electronebulización 508 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 508 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 75

- 10 *N*-(1-Benzil-piperidin-4-il)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida



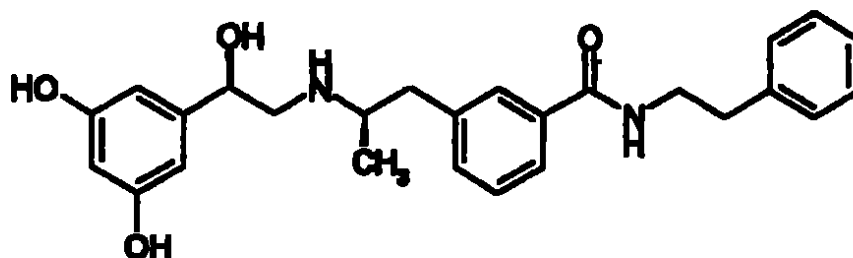
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 104 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de un sólido blanco.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,12 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,80 (6H, m), 3,50 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,68 (1H, m), 4,61 (1H, m), 6,22 (1H, m), 6,37 (2H, s), 7,08 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,26 (2H, m), 7,35 (2H, s), 7,36 (2H, s).

- 20 LRMS: m/z electronebulización 533 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 531 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 76

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-[2-fenetil]-benzamida



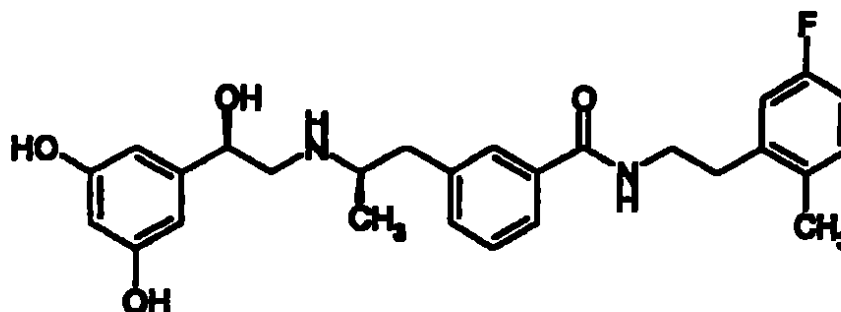
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 105 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,06 (3H, d), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,80 (2H, m), 2,94 (3H, m), 3,58 (2H, t), 4,56 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,27 (2H, s), 7,18 (1H, m), 7,26 (6H, m), 7,57 (1H, s), 7,59 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 433 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 77

10 **3-(2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-N-[2-(6-fluoro-2-metil-fenil)-etil]-benzamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 106 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

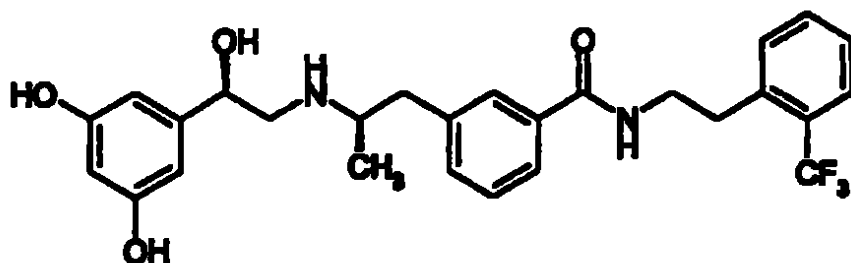
15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,06 (3H, d), 2,33 (3H, s), 2,62 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,80 (2H, m), 2,94 (3H, m), 3,58 (2H, t), 4,55 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,82 (1H, m), 6,93 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,61 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 465 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 Ejemplo 78

3-(2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil)-N-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

364



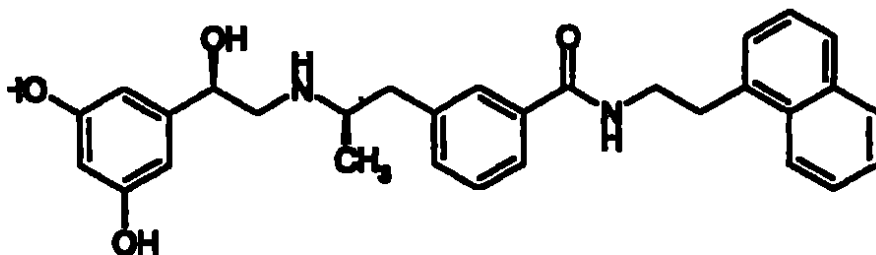
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 107 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,06 (3H, d), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,98 (1H, m), 3,12 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,56 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,35 (3H, m), 7,50 (2H, m), 7,61 (3H, m).

LRMS: m/z APCI 503 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 501 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 79

- 10 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-(2-naftalen-1-il-etil)-benzamida



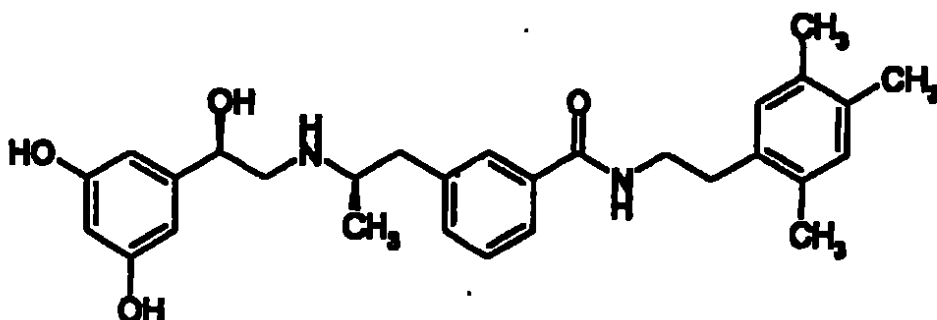
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 108 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,60 (1H, m), 2,75 (3H, m), 2,96 (1H, m), 3,40 (2H, t), 3,70 (2H, t), 4,57 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,35 (5H, m), 7,48 (3H, m), 7,59 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,23 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 485 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 483 $[\text{M}-\text{H}]$.

- 20 Ejemplo 80

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(2,4,5-trimetil-fenil)-etil]-benzamida

75*
370

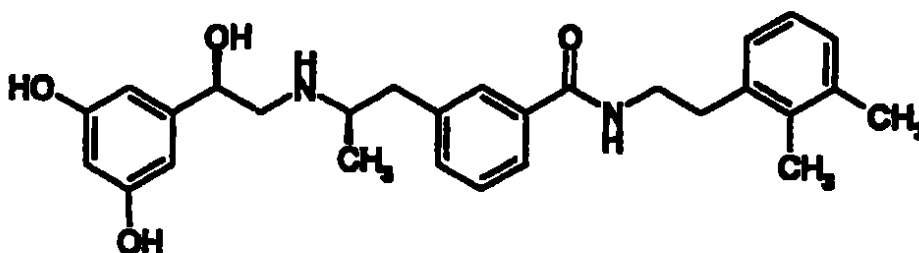
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 109 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,17 (3H, s), 2,17 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,81 (4H, m), 2,98 (1H, m), 3,50 (2H, t), 4,55 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,88 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,35 (2H, m), 10 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 477 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 475 $[\text{M}-\text{H}]$.

10 Ejemplo 81

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 110 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

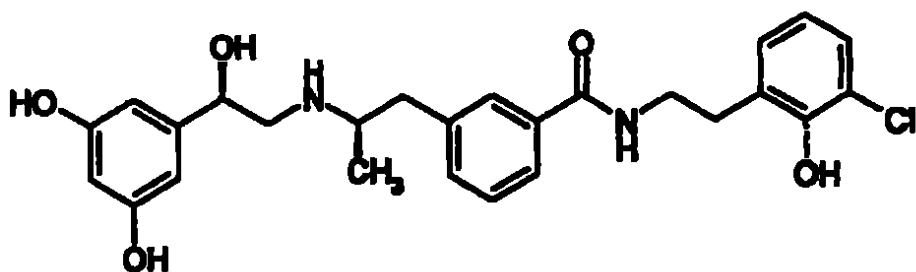
^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,26 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,81 (2H, m), 2,95 (3H, m), 3,54 (2H, t), 4,56 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,98 (3H, m), 7,35 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,41 (1H, m).

- 20 LRMS: m/z APCI 463 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 461 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 82

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(2-hidroxi-3-cloro-fenil)-etil]-benzamida

32, 38



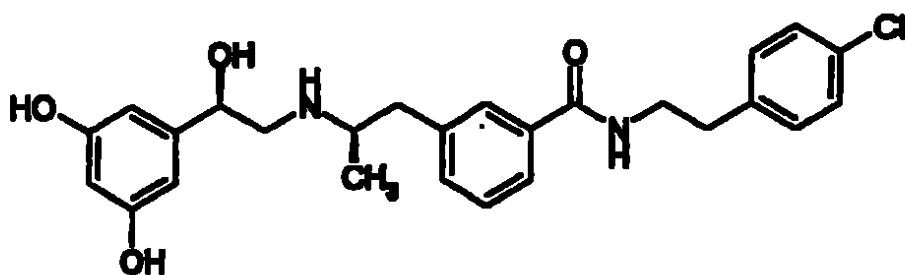
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 111 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,08 (3H, d), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,81 (2H, m), 2,95 (3H, m), 3,60 (2H, t), 4,56 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,74 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,17 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,60 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 485 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 483 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 83

- 10 **3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 112 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

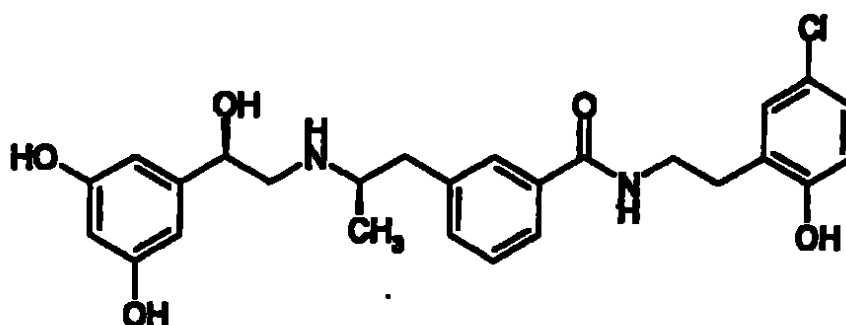
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,81 (2H, m), 2,95 (3H, m), 3,58 (2H, t), 4,56 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 7,30 (6H, m), 7,58 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 467 $[\text{M}-\text{H}]$.

- 20 **Ejemplo 84**

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-N-[2-(2-hidroxi-5-cloro-fenil)-etil]-benzamida

3-12-289



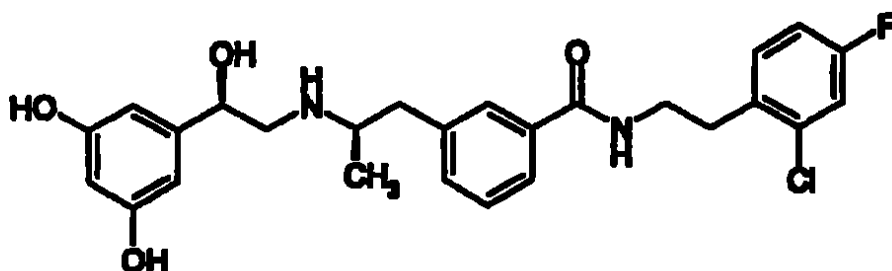
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 113 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,08 (3H, d), 2,63 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,88 (4H, m), 3,00 (1H, m), 3,58 (2H, t), 4,57 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,78 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,59 (1H, m).

LRMS: m/z APCI 485 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 483 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 85

- 10 **3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-propil)-N-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida**



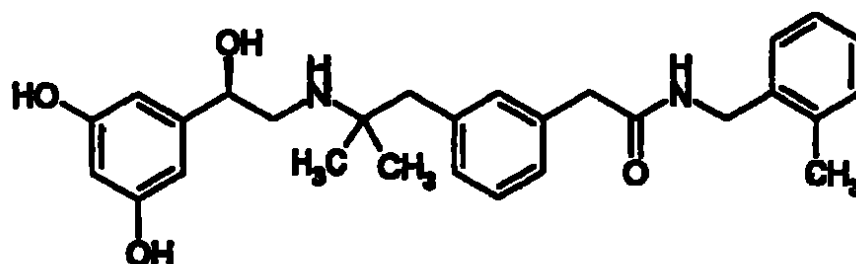
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 114 usando el método descrito para el ejemplo 12 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,05 (3H, d), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,83 (2H, m), 3,00 (1H, m), 3,05 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,56 (1H, m), 6,17 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,89 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,35 (3H, m), 7,60 (2H, m).

LRMS: m/z APCI 487 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 485 $[\text{M}-\text{H}]$.

- 20 **Ejemplo 86**

2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-(2-metil-bencil)-acetamida



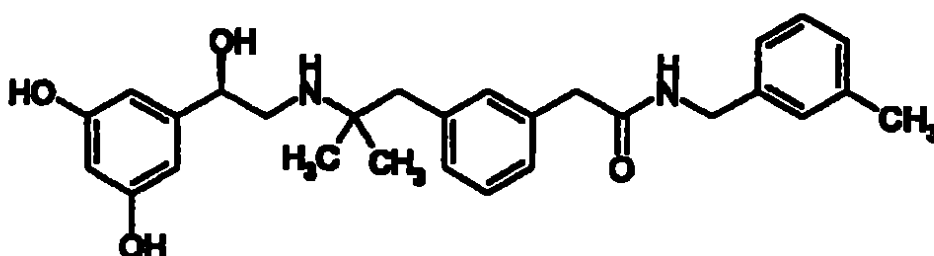
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 115 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,73 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,56 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,10 (6H, m), 7,21 (1H, t).

LRMS: m/z electronebulización 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 462 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 87

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-(3-metil-bencil)-acetamida**



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 116 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

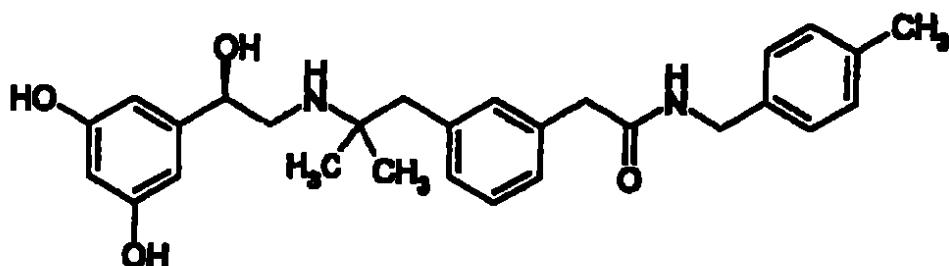
- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,73 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,56 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (4H, m), 7,15 (3H, m), 7,21 (1H, t).

LRMS: m/z electronebulización 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 462 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Ejemplo 88

- 2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-(4-metil-bencil)-acetamida**

374 374



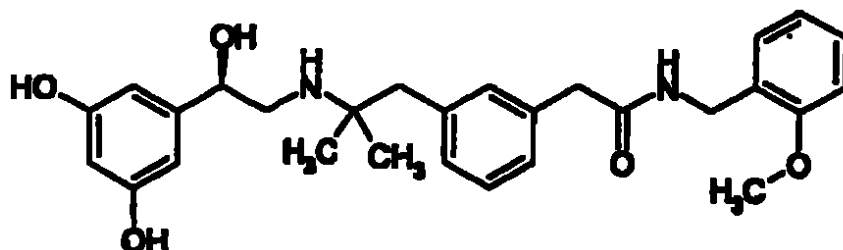
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 117 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,73 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,56 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 10 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,10 (5H, m), 7,17 (1H, d), 7,22 (1H, m).

LRMS: m/z electronebulización 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 462 $[\text{M}-\text{H}]$

Ejemplo 88

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida**



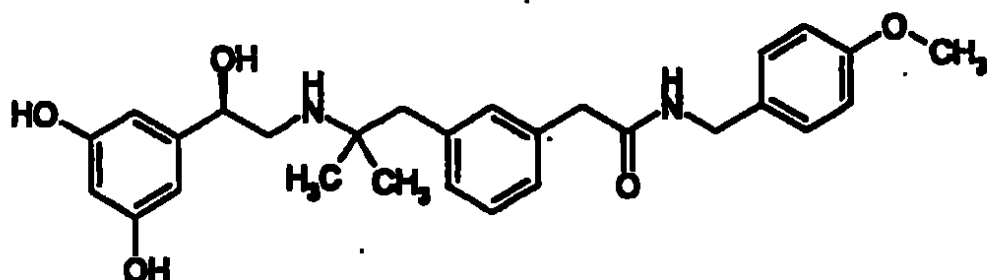
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 118 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,77 (1H, m), 2,83 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,37 (2H, s), 6,82 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,12 (3H, m), 7,22 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 480 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 478 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Ejemplo 89

- 2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino)-2-metil-propil)-fenil)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida**



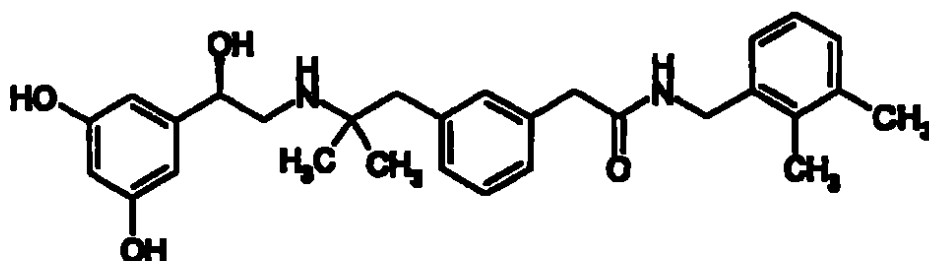
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 119 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,58 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,92 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,17 (4H, m), 7,21 (1H, m).

LRMS: m/z electronebulización 481 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 478 $[\text{M}-\text{H}]$.

Ejemplo 91

- 10 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2,3-dimetil-bencil)-acetamida**



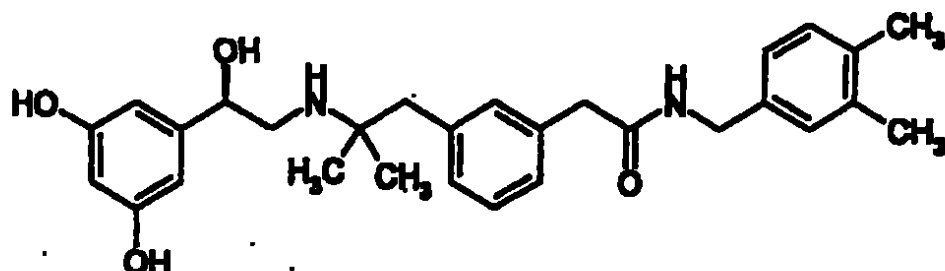
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 120 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,02 (1H, d), 7,08 (3H, m), 7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,21 (1H, m).

LRMS: m/z electronebulización 478 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 476 $[\text{M}-\text{H}]$.

20 Ejemplo 92

- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida**



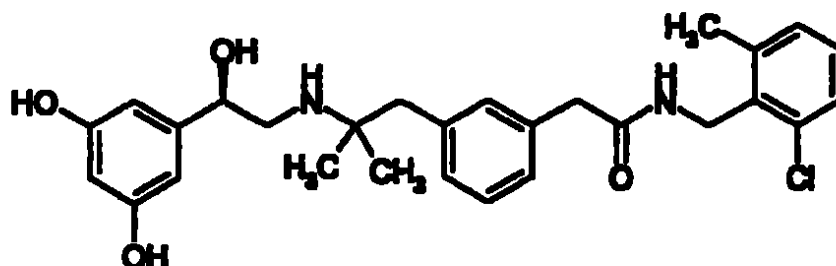
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 121 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,54 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 10 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,96 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,06 (2H, m), 7,11 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,21 (1H, m).

LRMS: m/z electronebulización 477 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 475 $[\text{M}-\text{H}]$.

10 **Ejemplo 93**

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2-cloro-6-metil-bencil)-acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 122 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

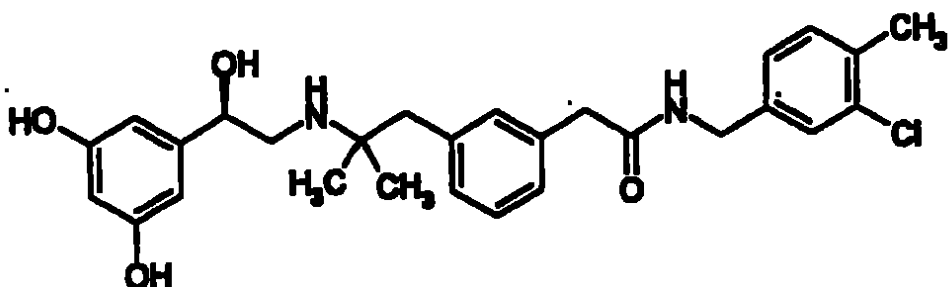
^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,47 (2H, s), 4,53 (2H, s), 4,55 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,09 (1H, m), 7,18 (4H, m), 7,21 (1H, m).

- 20 LRMS: m/z electronebulización 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 94

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3-cloro-4-metil-bencil)-acetamida

377



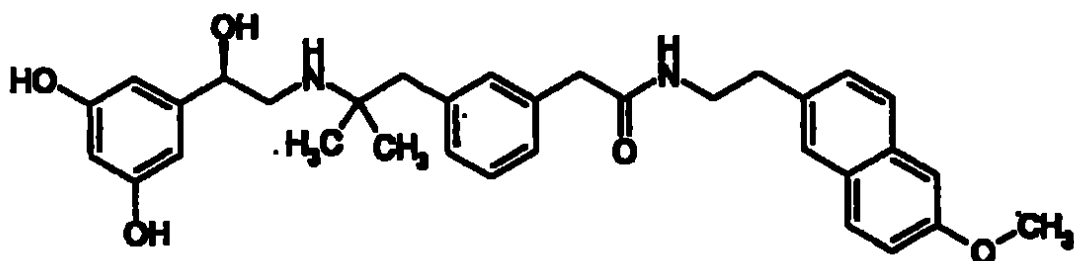
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 123 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,56 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,53 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,18 (1H, m), 7,21 (4H, m).

LRMS: m/z electronebulización 497 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 95

- 10 **2-(3-(2-(2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino)-2-metilpropil)fenil)-N-[2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil]acetamida**



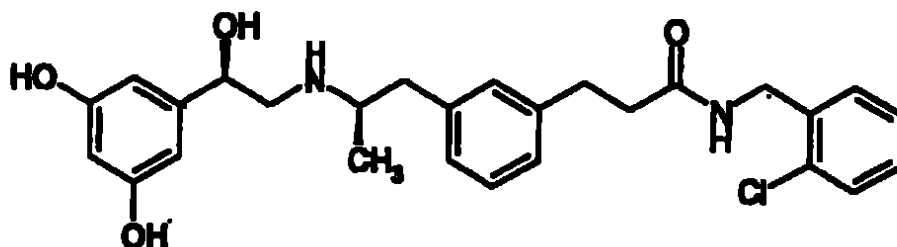
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 124 usando el método descrito para el ejemplo 34 y se aisló en forma de una espuma blanca.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,07 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,63 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,44 (2H, s), 3,51 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,87 (3H, s), 4,58 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,36 (2H, s), 7,04 (6H, m), 7,24 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,63 (2H, m).

LRMS: m/z electronebulización 543 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

- 20 **Ejemplo 96**

N-(2-Clorobencil)-3-(3-(2-(2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino)propil)fenil)propionamida



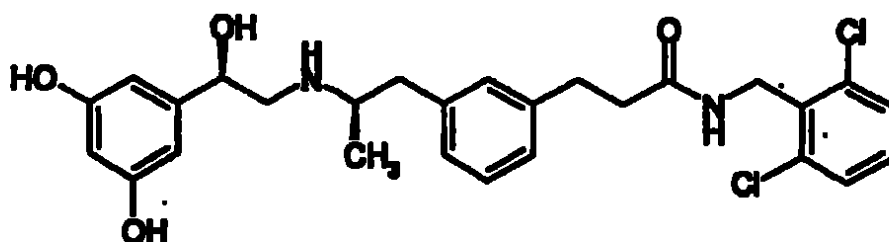
Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para el ejemplo 12, usando la preparación 142.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 1,04 (3H, d), 2,50-2,72 (3H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,76-2,85 (1H, m), 2,86-2,95 (3H, m), 4,40 (2H, s), 4,53 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,84-7,08 (4H, m), 7,13-7,24 (3H, m), 7,35 (1H, m); LRMS APCI m/z 483 [M+H]⁺

Ejemplo 97

N-(2,6-Diclorobencil)-3-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-

hidroxietilamino]propil]fenil]propanamida



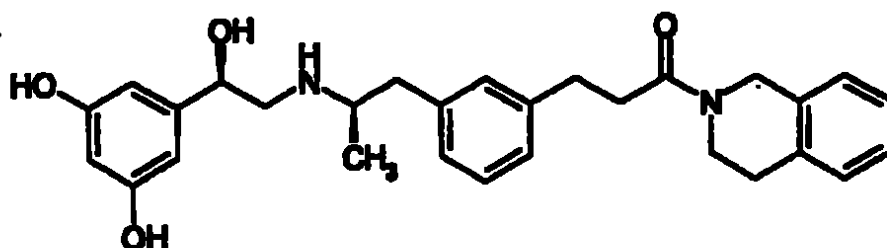
Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para el ejemplo 12, usando la preparación 143.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: 1,04 (3H, d), 2,42-2,58 (3H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,76-2,95 (4H, m), 4,53 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,16 (1H, m), 6,25 (2H, s), 6,92 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,01 (1H, m), 7,13 (1H, t), 7,26 (1H, t), 7,38 (2H, m); LRMS APCI m/z 517 [M+H]⁺

Ejemplo 98

1-(3,4-Dihidro-1H-Isoquinolin-2-il)-3-(3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-

hidroxietilamino]propil]fenil]propan-1-ona



Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para el ejemplo 12,

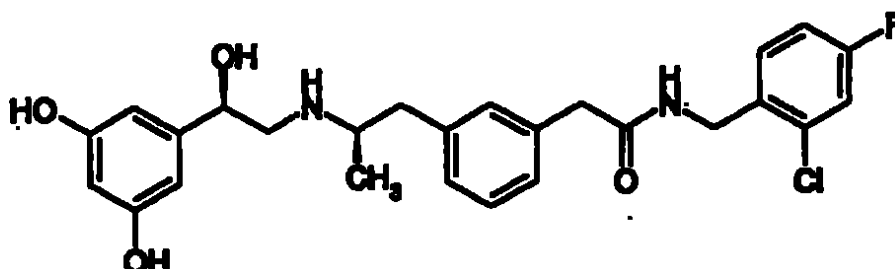
379

usando la preparación 144.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 1,03 (3H, d), 2,65-2,95 (11H, m), 3,62-3,75 (2H, m), 4,46-4,68 (3H, m), 6,16 (1H, m), 6,24 (2H, s), 6,84-7,19 (8H, m); LRMS APCI m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo 99

***N*-(2-Cloro-4-fluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}fenil)acetamida**



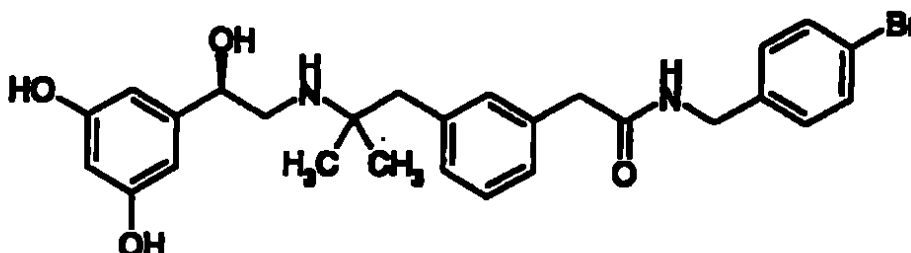
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 145 usando el método descrito para el ejemplo 34.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,00 (3H, d), 2,60-2,65 (1H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 3,46 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,47-4,50 (1H, m), 6,11 (1H, s), 6,21 (2H, m), 6,99-7,83 (7H, m).

LRMS: m/z APCI 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 100

***N*-(4-Bromobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida**



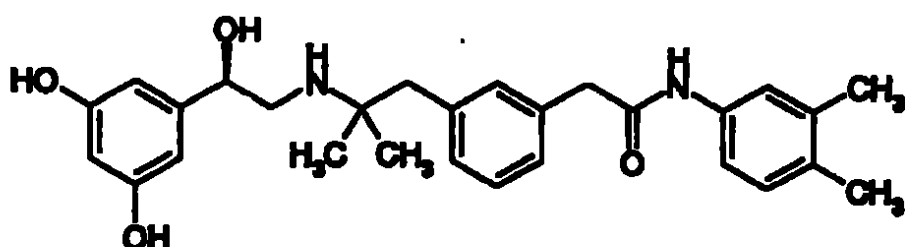
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 146 usando el método descrito para el ejemplo 34.

^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 1,07 (d, 6H), 2,63-2,78 (m, 3H), 2,84 (t, 1H), 3,57 5 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,53-4,57 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,16 (t, 4H), 7,22 (t, 1H), 7,42 (d, 2H); LRMS APCI m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 101

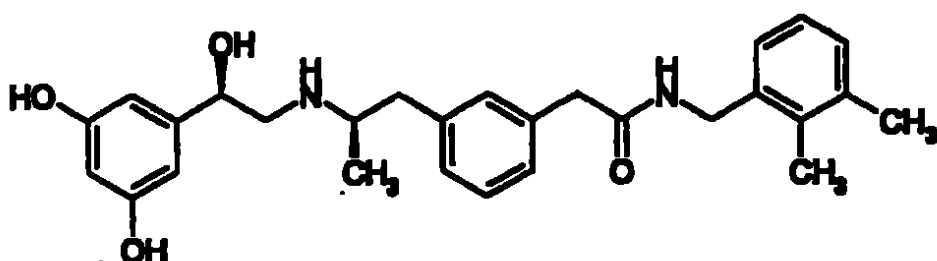
2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}fenil)-N-(3,4-

380 27

dimetilfenil)acetamida

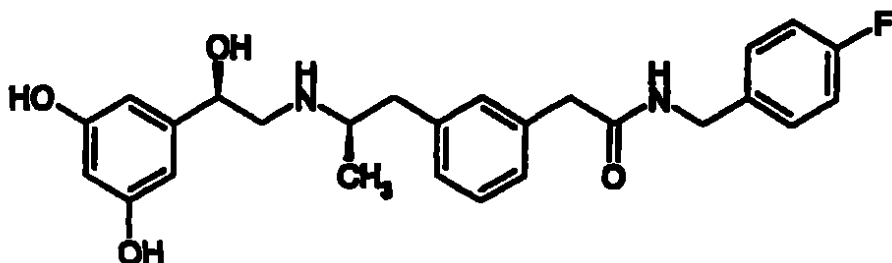
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 147 usando el método descrito para el ejemplo 34.

- 5 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 1,05 (d, 6H), 2,22 (d, 6H), 2,66-2,78 (m, 3H), 2,83 (t, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,56-4,59 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 7,04 (t, 2H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,31 (s, 1H); LRMS APCI m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 102**2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)-N-(2,3-dimetilbencil)acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 148 usando el método descrito para el ejemplo 12.

- 15 ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 0,99 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,48 (1H, dd), 2,61-2,67 (2H, m), 2,72 (1H, dd), 2,80 (1H, dt), 3,45 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,44 (1H, dd), 6,09 (1H, t), 6,19 (1H, s), 6,20 (1H, s), 6,92-7,17 (7H, m); LRMS APCI m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103**2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)-N-(4-fluorobencil)acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación

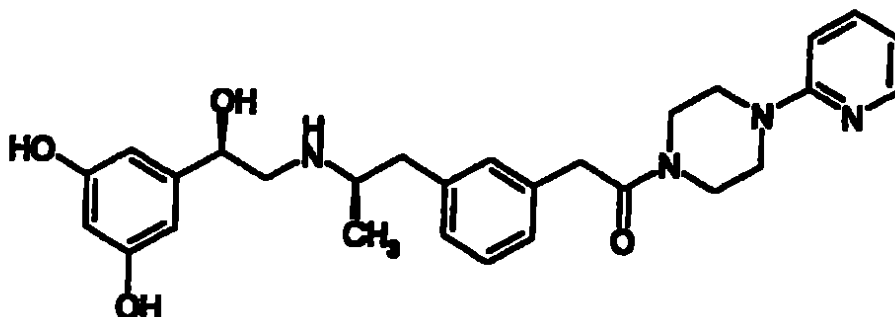
30-30

149 usando el método descrito para el ejemplo 12.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: 0,99 (3H, d), 2,49 (1H, dd), 2,60-2,68 (2H, m), 2,74 (1H, dd), 2,82-2,89 (1H, m), 3,46 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,46 (1H, dd), 6,12 (1H, t), 6,21 (1H, s), 6,22 (1H, s), 6,91-6,98 (3H, m), 7,02-7,07 (2H, m), 7,03-7,21 (3H, m); LRMS APCI m/z 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

2-(3-(2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil)fenil)-1-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etanona

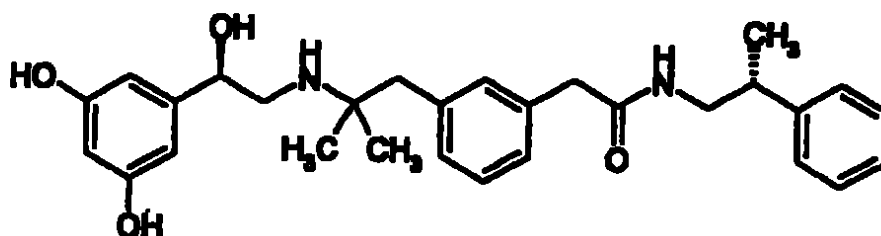


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 150 usando el método descrito para el ejemplo 12.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: 1,05 (3H, d), 2,59 (1H, dd), 2,78-2,93 (3H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,31 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,59 (2H, t), 3,66 (2H, t), 3,77 (2H, s), 4,55 (1H, dd), 6,13 (1H, t), 6,25 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,62-6,65 (1H, m), 6,73 (1H, d), 7,02-7,11 (3H, m), 7,20 (1H, t), 7,48 (1H, dt), 8,01 (1H, d s); LRMS APCI m/z 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

2-(3-(2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil)fenil)-N-(2-fenilpropil)acetamida



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 151 usando el método descrito para el ejemplo 12.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ: 0,92 (3H, D), 1,06 (3H, D), 2,40 (1H, DD), 2,53-2,59 (2H, M), 2,66 (1H, DD), 2,74-2,83 (2H, M), 3,14-3,24 (2H, M), 3,27 (2H, S), 4,38

302/3

(1H, DD), 6,02 (1H, T), 6,13 (1H, S), 6,13 (1H, S), 6,83-6,90 (2H, M), 6,98-7,07 (4H, M), 7,08-7,13 (2H, M); LRMS APCI M/Z 463 [M+H]⁺.

La capacidad de los compuestos de la fórmula (1) de actuar como potentes agonistas β_2 mediando de esta manera la relajación del músculo liso puede determinarse midiendo el efecto de la estimulación del receptor beta 2-adrenérgico sobre la contracción de tiras de tráquea de cobaya estimulada por campo eléctrico.

Tráquea de cobaya

Se sacrifican cobayas Dunkin-Hartley macho (475-525 g) por asfixia con CO₂, se desangran a través de la arteria femoral y se aísla la tráquea. Se obtienen cuatro preparaciones de cada animal, empezando la disección inmediatamente debajo de la laringe y cogiendo 2,5 cm de longitud de la tráquea. La pieza de tráquea se abre cortando el cartilago opuesto al músculo trachealis, y después se cortan secciones transversales con una anchura de 3-4 anillos de cartilago. Las preparaciones de tiras resultantes se suspenden en baños de órganos de 5 ml usando hilos de algodón atados a través de las bandas superior e inferior de cartilago. Las tiras se equilibran, se destensan durante 20 minutos en un tampón de Krebs Ringer modificado (Sigma K0507) que contiene Indometadina 3 μ M (Sigma I7378), Guanetidina 10 μ M (Sigma G8520) y Atenolol 10 μ M (Sigma A7655), calentado a 37°C y gasificado con 95% de O₂/5% de CO₂, 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 (hasta 1 g) dos veces a intervalos de 15 minutos. Los cambios en la tensión se registran y se controlan por transductores isométricos convencionales acoplados a un sistema de recogida de datos (diseñado por encargo en Pfizer). Después del equilibrio de tensado, los tejidos se someten a estimulación de campo eléctrico (EFS) usando los siguientes parámetros: series de 10 s cada 2 minutos, anchura de pulso 0,1 ms, 10 Hz y voltaje máximo (25 voltios) continuamente a lo largo de todo el experimento. La EFS de nervios colinérgicos postganglionares en la tráquea produce contracciones monofásicas del músculo liso y se registra la altura de contracción. Los baños de órganos se perfunden constantemente con el tampón de Krebs Ringer descrito anteriormente por medio de un sistema de bomba peristáltica (caudal de la bomba 7,5 ml/minuto) a lo largo de todo el experimento, con la excepción de cuando se añade un agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención, después se detiene la bomba durante el tiempo de la dosificación acumulativa al baño y se

303/30

inicia de nuevo después de alcanzar una respuesta máxima para el periodo de lavado.

Protocolo experimental para evaluar la potencia y eficacia

Después del equilibrio a la EFS, la bomba peristáltica se detiene y las preparaciones se "ceban" con una sola dosis de isoprenalina 300 nM (Sigma I5627) para establecer una respuesta máxima en términos de inhibición de la respuesta contráctil a EFS. La isoprenalina después se retira por lavado durante un periodo de 40 minutos. Después del cebado y la recuperación del lavado, se realiza una curva patrón para la isoprenalina en todos los tejidos (Curva 1 de isoprenalina) por medio de la adición acumulativa de un bolo al baño usando incrementos semilogarítmicos en la concentración. El intervalo de concentración usado es 1^{-9} a $1^{-5}/3^{-9}$ M. Al final de la curva de isoprenalina, las preparaciones se lavan de nuevo durante 40 minutos antes de comenzar una segunda curva, bien para isoprenalina (como control interno) o un agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención. Las respuestas al agonista beta-2 se expresan como inhibición en porcentaje de la respuesta a EFS. Los datos para el agonista beta-2 se normalizan expresando la inhibición como un porcentaje de la inhibición máxima inducida por isoprenalina en la Curva 1. El valor de CE_{50} para el agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención se refiere a la concentración de compuesto requerida para producir el efecto semimáximo. Los datos para los agonistas beta-2 de acuerdo con la presente invención después se expresan como potencia relativa con respecto a la isoprenalina definida por la relación $(CE_{50} \text{ de agonista beta-2})/(CE_{50} \text{ de isoprenalina})$.

Confirmación de la actividad funcional mediada por beta-2

La actividad agonista beta-2 de los compuestos de ensayo se confirma usando el protocolo anterior, sin embargo, antes de construir la curva para el agonista β_2 de acuerdo con la presente invención, las preparaciones se pre-incuban (durante un mínimo de 45 minutos) con ICI 118551 300 nM (un antagonista β_2 selectivo) que ocasiona, en el caso de un efecto mediado por beta-2, un desplazamiento hacia la derecha de la curva de respuesta a la dosis de compuesto de ensayo.

De acuerdo con otra alternativa, la potencia agonista para el receptor β_2 de los compuestos de la fórmula (1) también puede determinarse midiendo la concentración de compuesto de acuerdo con la presente invención requerida para producir

304 304

un efecto semi-máximo (CE_{50}) para el receptor β_2 .

Preparación de Compuesto

Se diluye una solución madre 10 mM/DMSO (dimetilsulfóxido) al 100% hasta la dosis superior requerida en DMSO al 4%. Esta dosis superior se usa para
5 construir una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos, toda en DMSO al 4%. Se usó Isoprenalina (Sigma, I-5627) como control en cada experimento y para los pocillos de control en cada placa. Los datos se expresaron como % de respuesta a Isoprenalina.

Cultivo de Células

10 Se cultivaron células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban de forma recombinante el receptor adrenérgico β_2 humano (de Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 y Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHO β_2) en MEM/NUT MIX F12 de Dulbecco (Gibco, 21331-020) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma, F4135, Lote 90K8404 Exp 08/04), glutamina 2 mM
15 (Sigma, G7513), geneticina 500 μ g/ml (Sigma, G7034) y puromicina 10 μ g/ml (Sigma, P8833). Las células se sembraron para proporcionar aproximadamente un 90% de confluencia para el ensayo.

Método de Ensayo

Se transfirieron 25 μ l/pocillo de cada dosis de compuesto a una cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B) con DMSO al 1% como controles basales e isoprenalina 100 nM como controles máximos. Esto se diluyó a 1:2 por la adición de 25
20 μ l/pocillo de PBS. Las células se tripsinizaron (0,25% de Sigma, T4049), se lavaron con PBS (Gibco, 14040-174) y se resuspendieron en tampón de estimulación (NEN, SMP004B) para dar 1×10^5 células/ml de CHO β_2 . Los compuestos se incubaron con 50 μ l/pocillo de células durante 1 hora. Las células después se
25 lisaron por la adición de 100 μ l/pocillo de tampón de detección (NEN, SMP004B) que contenía 0,18 μ Ci/ml de ^{125} I-cAMP (NEN, NEX-130) y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas más. La cantidad de ^{125} I-cAMP unido a la Flashplate® se cuantificó usando un Topcount NXT (Packard), con eficacia de
30 recuento normal durante 1 minuto. Los datos de dosis-respuesta se expresaron como % de actividad de Isoprenalina y se ajustaron usando un ajuste sigmoideo de cuatro parámetros.

De esta manera, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención que se ilustran en los ejemplos 1 a 105 anterior-

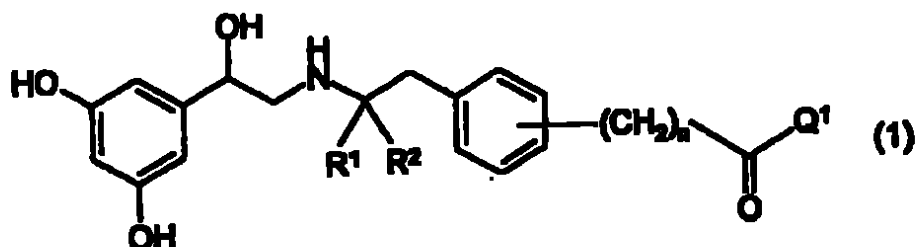
305
305

res muestran una CE_{50} de AMPc de β_2 inferior a 30 nM.

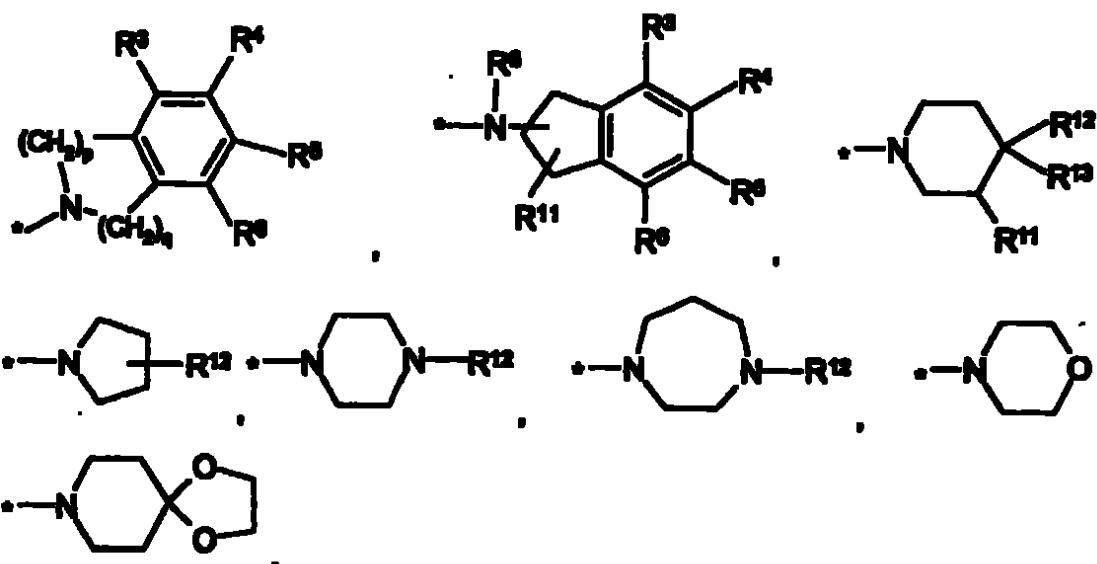
336 233

REVINDICACIONES

1. U compuesto de fórmula general (1):

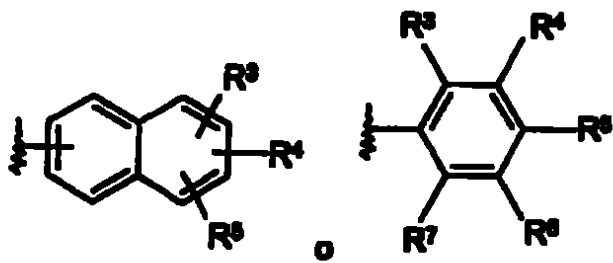


- 5 en la que el grupo $(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{Q}^1$ está en la posición meta o para,
 - R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 - n es 0, 1 ó 2 y
 - Q^1 es un grupo seleccionado entre,



- 10 $\text{*NR}^8\text{-Q}^2\text{-A}$ o $\text{*NR}^8\text{-Q}^3$, donde
 - p es 1 ó 2 y q es 1 ó 2,
 - Q^2 es un enlace sencillo o un alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con OH,
 - R^8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y,
 - Q^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con NR^8R^{10} , OR^9 o fenoxi,
 15 - A se selecciona entre:
- cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, átomos de carbono, y estando opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil,
 - un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente aromático,

que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄, bencilo y ciclopropilmetilo o un grupo



5

quinolino o isoquinolino.

- R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, halo, CN, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ y fenilo opcionalmente sustituido con OH;

10

- R⁸ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄,

- R¹¹ se selecciona entre H o OH, y,

- R¹² y R¹³ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con OR⁹, OR⁹, C(=O)NH₂, C(=O)CH₃, N(CH₃)C(=O)CH₃, C(=O)OR⁹, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, piridilo opcionalmente

15

sustituido con-CN, oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, y,

- * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas del mismo.

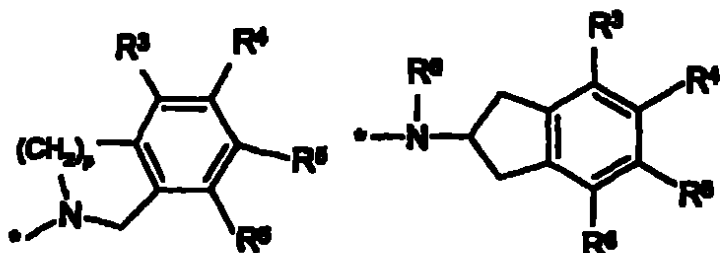
20

2. Un compuesto de fórmula general (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo (CH₂)_n-C(=O)Q¹ está en la posición meta o para,

-R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₄,

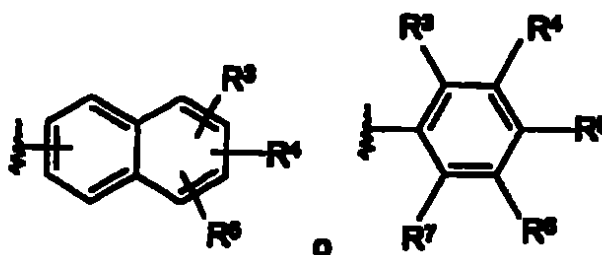
-n es 0, 1 ó 2 y

-Q¹ es un grupo seleccionado entre,



y un grupo $^*-NR^9-Q^2-A$, donde p es 1 ó 2, Q^2 es un alqueno C_1-C_4 , R^9 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, tetrahidropirranilo, piperidínilo, tetrahidrotiopianilo o un grupo

5



- 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 , SOR^9 , SO_2R^9 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $COOR^9$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con OH,

- R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

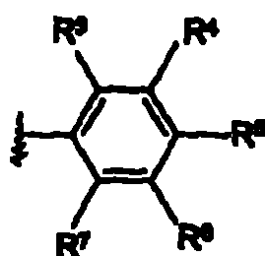
o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas del mismo.

3. A compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, donde A es ciclohexilo o adamantilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que A es naftilo opcionalmente sustituido con OR^9 .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, donde A es un grupo

20

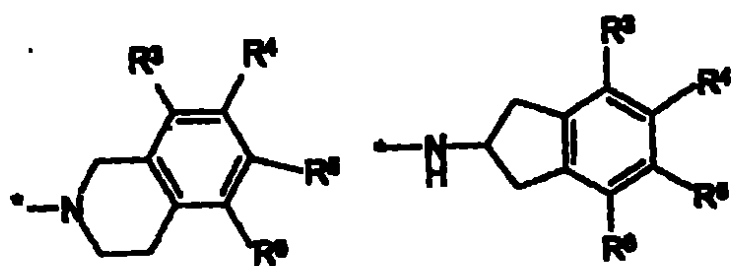


donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4 , OR^8 , SR^8 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $COOR^9$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con OH, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean H;

donde R^8 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en el que Q^2 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ o $C(CH_3)_2-$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que Q^1 es



donde R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son H.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R^1 es H o CH_3 y R^2 es CH_3 .

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que n es 0 ó 1.

10. El estereoisómero (R,R) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

390 30

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta.

5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-bencil-2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

10 *N*-ciclopropil-2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclohexil]acetamida;

2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil]acetamida;

15 2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(piridin-2-ilmetil]acetamida;

2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(2-morfolin-4-iletil]acetamida;

20 2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-isopropilacetamida;

N-(4-clorobencil)-2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(2-(dimetilamino)etil]acetamida;

25 *N*-(2-(dietilamino)etil)-2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(3-(dimetilamino)propil]acetamida;

30 2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-pentilacetamida;

2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil]acetamida;

N-(2,4-diclorobencil)-2-[3-(2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietyl]amino)-2-metilpropil]fenil]acetamida;

391/393

- N*-(3,4-diklorobencil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(4-metoksibencil)acetamida;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(2-hidroksietil)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-propilacetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-(metilpropil)fenil]-*N*-(3-metoksipropil)acetamida;
- 10 *N*-ciklobutil-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-[(1*R*)-1-(1-naftil)etil]acetamida;
- 15 *N*-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(4-fluorobencil)acetamida;
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(4-fenilbutil)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-metoksibencil)acetamida;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-etoksipropil)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3,4,5-trimetoksibencil)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]acetamida;
- 30 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3,5-dimetoksibencil)acetamida;

- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-fenoksietil)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-2-hidroksi-1-metiletil]acetamida;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-1-(hidroksimetil)-2-metilpropil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S,2S)-1-(hidroksimetil)-2-metilbutil]acetamida;
- 10 N-[(1R)-1-bencil-2-hidroksetil]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1R)-1-(hidroksimetil)propil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-1-(hidroksimetil)-2,2-dimetilpropil]acetamida;
- 15 N-[(1S)-2-cikloheksil-1-(hidroksimetil)etil]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S,2R)-2-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-propoksietil)acetamida;
- 20 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(4-hidroksicikloheksil)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(3-propoksipropil)acetamida;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-etil-N-(2-hidroksietil)acetamida;
- 1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetil]piperidina-4-carboxamida;
- 5-[[2-[(2-[3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oksietil]fenil)-1,1-dimetiletil]amino]-1-hidroksietil]benceno-1,3-diol;
- 30 5-[[2-[(2-[3-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oksietil]fenil)-1,1-dimetiletil]amino]-1-hidroksietil]benceno-1,3-diol;
- N-bencil-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksetil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-metilacetamida;

- 5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-{2-[4-(2-hidroksiti) piperazin-1-il]-2-oksiti]fenil)-1,1-dimetileti]amino)eti]benceno-1,3-diol;
- 5-(2-[[2-(3-{2-[4-(4-klorofeni)-4-hidroksi piperidin-1-il]-2-oksiti]fenil)-1,1-dimetileti]amino]-1-hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 5 5-{2-[(1,1-dimetil-2-{3-[2-(4-metil piperazin-1-il)-2-oksiti]fenil]eti]amino)-1-hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 2-{3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksiti]amino)-2-metilpropi]fenil]-N-metil-N-(2-fenileti]acetamida;
- 10 5-{2-[(1,1-dimetil-2-{3-[2-oks-2-(4-piridin-2-il piperazin-1-il)eti]fenil]eti]amino)-1-hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 2-{3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksiti]amino)-2-metilpropi]fenil]-N-(3-(dimetilamino)propi]-N-metilacetamida;
- 2-{3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksiti]amino)-2-metilpropi]fenil]-N-(2-hidroksiti]-N-propilacetamida;
- 15 N-[2-(diethylamino)eti]-2-{3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksiti]amino)-2-metilpropi]fenil]-N-metilacetamida;
- 5-{2-[(1,1-dimetil-2-{3-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oksiti]fenil]eti]amino)-1-hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 5-{2-[(1,1-dimetil-2-{3-(2-morfolin-4-il-2-oksiti]fenil]eti]amino)-1-
- 20 hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 2-{3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksiti]amino)-2-metilpropi]fenil]-N-metil-N-[(1S)-1-fenileti]acetamida;
- 5-{2-[(1,1-dimetil-2-{3-(2-oks-2-piperidin-1-il)eti]fenil]eti]amino)-1-hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 25 5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-{2-[(3R)-3-hidroksi piroolidin-1-il]-2-oksiti]fenil)-1,1-dimetileti]amino)eti]benceno-1,3-diol;
- 5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-{2-[(3R)-3-hidroksi piperidin-1-il]-2-oksiti]fenil)-1,1-dimetileti]amino)eti]benceno-1,3-diol;
- 5-{2-[(2-{3-[2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-2-oksiti]fenil)-1,1-
- 30 dimetileti]amino)-1-hidroksiti]benceno-1,3-diol;
- 5-(1-hidroxi-2-[[2-(3-{2-[4-(hidroksimetil) piperidin-1-il]-2-oksiti]fenil)-1,1-dimetileti]amino)eti]benceno-1,3-diol;
- N-(1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroksiti]amino)-2-metilpropi]fenil]aceti]piroolidin-3-il)-N-metilacetamida;

- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-propilacetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-etil-N-(2-metoxietil)acetamida;
- 5 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]acetamida;
- 10 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N,N-dietilacetamida;
- 15 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-1H-pirazol-5-ilacetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
- N-(ciclohexilmetil)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 20 4-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
- N-(5-Cloropiridin-2-il)-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;
- 25 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(6-metilpiridin-2-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(3-metilpiridin-2-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-
- 30 isoquinolin-1-ilacetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)acetamida;
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-N-(2-metoxibencil)acetamida;

- N*[(1*S*)-1-bencil-2-hidroxietil]-2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetamida;**
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;**
- 5 **2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;**
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3-fluorobencil)acetamida;**
- 10 **1-[[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]acetil]-*L*-prolinamida;**
- 5-[2-[(2-[3-[2-(5-amino-3-terc-butil-1*H*-pirazol-1-il)-2-oxoetil]fenil)-1,1-(metiletil)amino]-1-hidroxietil]benceno-1,3-diol;**
- 2-[3-(2-[[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietil]amino]-2-metilpropil)fenil]-*N*[(1*S*)-1-feniletil]acetamida;**
- 15 **5-[2-[(2-[3-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-2-oxoetil]fenil)-1,1-dimetiletil]amino]-1-hidroxietil]benceno-1,3-diol;**
- N*[(2-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metil-propil]-benzamida;**
- N*-Adamantan-1-il-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroks-etilamino]-propil)-fenil]-acetamida;**
- 20 **3-[2-[2-(3,5-Dihidroksifenil)-2-hidroks-etilamino]-2-metil-propil]-*N*[(2-(3-fluorofenil)-etil]-benzamida;**
- N*[(2-(2-Cloro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metil-propil]-benzamida;**
- 25 **3-[2-[2-(3,5-Dihidroksifenil)-2-hidroks-etilamino]-2-metil-propil]-*N*[(2-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida;**
- N*[(2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-3-[2-[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroks-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida;**
- 30 **3-[2-[2-(3,5-Dihidroksifenil)-2-hidroks-etilamino]-2-metil-propil]-*N*[(2-(4-metoksi-2,3-dimetil-fenil)-etil]-benzamida;**
- N*[(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3-[2-[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metil-propil]-fenil)-acetamida;**
- N*[(3,4-Dicloro-bencil)-3-[2-[2-(3,5-dihidroksifenil)-2-hidroks-etilamino]-2-metil-propil]-benzamida;**

N-(4-Cloro-bencil)-3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-benzamida;

N-Adamantan-1-il-3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-benzamida;

5 *N*-(4-Cloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(4-Trifluorometoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

10 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-piridin-2-il-metil-acetamida;

N-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(Bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

15 *N*-Ciclohexilmetil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

1-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-etanona;

20 *N*-Bencil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-metil-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(2-hidroxi-bencil)-acetamida;

N-(4-Ciano-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

25 *N*-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(Bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

30 *N*-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(3-Metoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

397 4/

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-fenetil-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(4-clorofenil)-acetamida;

5 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(4-fenilfenil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(4'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;

10 N-Cicloheptil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-fenetil-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-metilsulfanil-bencil)-acetamida;

15 N-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-indan-2-il-acetamida;

20 N-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(4-Clorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(2,5-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

25 N-(3,5-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

30 N-Bifenil-2-ilmetil-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;

N-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(3-Metoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

398/10

N-(3-Trifluorometilbencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(3,4-Difluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

5 *N*-(2-Metoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

10 *N*-(3,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida;

4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-acetilamino]-metil]-benzamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-indan-1-il-acetamida;

15 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-[2-(3-fluorofenil)-etil]-benzamida;

3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-[2-(2-clorofenil)-etil]-benzamida;

20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-naftalen-1-ilmetil-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(3-clorobencil)-acetamida;

25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(2-metilsulfanil-bencil)-acetamida;

30 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetilamino]-metil]-benzamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4-sulfamoi-bencil)-acetamida;

Éster metílico del ácido 4-[[2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetilamino]-metil]-benzoico;

- N*-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-acetamida;**
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-fenetil)-benzamida;**
- 5 **3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(5-fluoro-2-metil-fenil)-etil)-benzamida;**
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(2-trifluorometil-fenil)-etil)-benzamida;**
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-naftalen-1-il-etil)-benzamida;**
- 10 **3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(2,4,5-trimetil-fenil)-etil)-benzamida;**
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(2,3-dimetil-fenil)-etil)-benzamida;**
- 15 **3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(2-hidroxi-3-cloro-fenil)-etil)-benzamida;**
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(4-clorofenil)-etil)-benzamida;**
- 3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(2-hidroxi-5-cloro-fenil)-etil)-benzamida;**
- 20 **3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-*N*-(2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etil)-benzamida;**
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(2-metil-bencil)-acetamida;**
- 25 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(3-metil-bencil)-acetamida;**
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4-metil-bencil)-acetamida;**
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(2-metoxi-bencil)-acetamida**
- 30 **2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4-metoxi-bencil)-acetamida;**
- 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(2,3-dimetil-bencil)-acetamida;**

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2-cloro-6-metil-bencil)-acetamida;

5 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3-cloro-4-metil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-[2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etil]-acetamida;

10 N-(2-Clorobencil)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)propionamida;

N-(2,6-Diclorobencil)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)propionamida;

1-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)propan-1-ona;

15 N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)acetamida;

N-(4-Bromobencil)-2-(3-{2-[2-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}-fenil)acetamida;

20 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-fenil)acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)-N-(2,3-dimetil-bencil)acetamida;

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)-N-(4-fluorobencil)acetamida;

25 2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]propil}-fenil)-1-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etanona; y,

2-(3-{2-[2-(3,5-Dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil}-fenil)-N-(2-fenilpropil)acetamida.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable o forma derivada del mismo.

2010

14. Un compuesto de la fórmula (1) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición del mismo, para uso como un medicamento.

- 5 15. El uso de un compuesto de fórmula (1) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 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 seleccionados entre el grupo que consta de:
- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma
10 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 inaparente, asma no
15 atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, 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 en niños y bronquiolitis,
 - broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción
20 de las vías respiratorias inferiores y enflema,
 - 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 eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar
25 obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enflema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD caracterizada por obstrucción irreversible y progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias posterior a una terapia con otros fármacos y enfermedad de
30 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 con laringotraqueitis, bronquitis seca, bronquitis asmática

pp
22

Infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

- lesión pulmonar aguda,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en

5 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.

10 16. Un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista de β_2 , que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o con una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición del mismo.

15 17. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con otros agentes terapéuticos seleccionados entre:

(a) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) Antagonistas de leucotrienos (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 ,

20 (c) Antagonistas de receptores de histamina, incluyendo antagonistas de H_1 y H_3 ,

(d) Agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas del adrenoreceptor α_1 y α_2 para uso descongestivo,

25 (e) Antagonistas del receptor muscarínico M_3 o agentes anticolinérgicos,

(f) Inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

(g) Teofilina

(h) Cromoglicato sódico,

30 (i) Inhibidores de COX, inhibidores selectivos y no selectivos de COX-1 o COX-2 (NSAID)

(j) Glucocorticosteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor de corticoides)

(k) Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

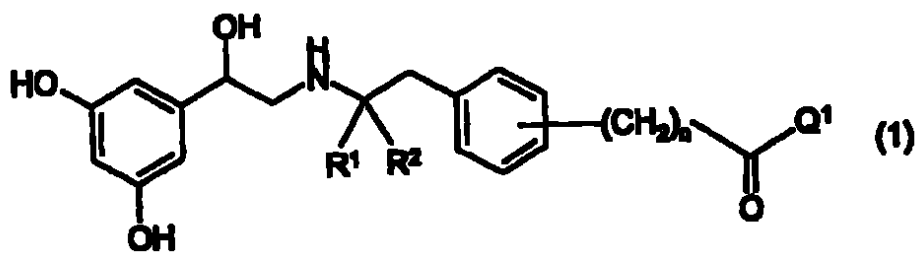
400
403

- (l) Agentes contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α)
- (m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4
- (n) Antagonistas del receptor de quinina B₁ y B₂
- 5 (o) Agentes inmunosupresores,
- (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) Antagonistas de receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (r) Inhibidores de elastasa,
- (s) Agonistas del receptor de adenosina A_{2a},
- 10 (t) Inhibidores de uroquinasa,
- (u) Compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D₂,
- (v) Moduladores de la ruta de NF- κ B, por ejemplo inhibidores de IKK,
- (w) Moduladores de las rutas de señalización de citoquinas tales como un
- 15 inhibidor de la quinasa p38 MAP, la quinasa syk o la quinasa JAK,
- (x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos, y
- (y) Antibióticos.

404

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



- 5 a procesos para su preparación, a intermedios usados en su preparación, a composiciones que los 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.

402
25

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:

Wood, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Recibido 27 de febrero de 2006, DEPARTAMENTO DE
PATENTES EUROPEO.

Fecha de expedición: 23.02.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32232A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000699

Fecha de presentación internacional: 10.03.2005

Fecha de prioridad: 23.03.2004

Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

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).

403
206

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: Krage, D

Tel: + 49 89 2399-7530

404-707

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: PC32232A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000699

Fecha de presentación internacional: 10.03.2005

Fecha de prioridad: 23.03.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 413/04, C07D 231/40, C07D 211/58, C07D 217/06, C07C 237/20, A61K 31/165, A61K 31/4245, A61K 31/415, A61K 31/4402, A61P 11/00

Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

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).

yes
20

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: 10.05.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 23.02.2006

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: Usuelli, A
Tel: + 49 89 2399-

809 408

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 - 180 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 17 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ 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):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- 403
9/10
- ☐ 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. 16 (aplicación industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 16 (aplicación industrial) 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

21/11/15

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 1-17
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones 1-17
	No: Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-15, 17
	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

8/2/08

III.

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1- La reivindicación 16 se relaciona 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 en estas reivindicaciones; Artículo 34(4)(a)(i) del PCT.

V.

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

1- Se hace referencia a los siguientes documentos:

d1: WO 03/042164 A

d2: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 16, 18 de agosto de 2003, páginas 2687-2692

2- Novedad

Los presentes compuestos difieren de los compuestos divulgados en d1 y d2 por lo menos por cuenta de la fracción $(CH_2)_nCOQ1$.

Por consiguiente, se cumplen los requisitos del Artículo 33.2.

3- Nivel Inventivo

3.1- Los compuestos del invento están descritos como beta2 agonistas. D1 y D2 divulgan compuestos que poseen la misma actividad. Tomando en cuenta las estructuras de los compuestos divulgados en estos documentos, se considera que D1 representa el antecedente más cercano.

La pregunta de si los presentes compuestos de la fórmula (I) efectivamente poseen la actividad reivindicada no será investigada en el transcurso de la fase internacional. Por lo tanto, se acepta que los compuestos de fórmula (I) son beta2 agonistas.

Por consiguiente, el problema técnico objetivo puede verse en intentar proporcionar beta2 agonistas adicionales.

3.2- Tomando en cuenta las estructuras de las moléculas divulgadas en D1 y D2, parece ser que aquel experto en el estado de la técnica no encontraría inventivo alguno en preparar compuestos que contengan la fracción $(CH_2)_nCOQ1$ con el fin de resolver el problema técnico de proporcionar beta2 agonistas adicionales.

Por consiguiente, se cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 33.3.

VI

Ciertos documentos citados

d3: WO 2004/100950 A

PATENT CO PERATION TREATY

9/3/06

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PATENT
PATENT DEPARTMENT

27 FEB 2006

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 23.02.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32232A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/000699

International filing date (day/month/year)
10.09.2005

Priority date (day/month/year)
23.03.2004

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

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/IB501).

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 purpose 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	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80290 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 sprmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Krage, D

Tel. +49 89 2369-7530

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 PC32232A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/18	
International application No. PCT/B2005/000699	International filing date (day/month/year) 10.03.2005	Priority date (day/month/year) 23.03.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D413D4, C07D231A0, C07D211A58, C07D217D8, C07C237D0, A61K31A185, A61K31A245, A61K31A15, A61K31A402, A61P11D0		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		
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 38. 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 807 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 computer readable 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 opinion ☐ 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 10.05.2005	Date of completion of this report 23.02.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80398 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax 823888 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Usulli, A Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000699

15-10-02

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

1-180 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 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."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000699

415
9/16

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. 16 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 16 (industrial applicability) 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000699

7/2/16

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	1-17
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15,17
	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

415
7/8

Re Item III

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

1- Claim 16 relates to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims, cf. 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

1- Reference is made to the following documents:

d1: WO 03/042164 A

d2: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 16, 18 August 2003 (2003-08-18), pages 2687-2692

2- Novelty

Present compounds differ from the compounds disclosed in d1 and d2 at least on account of the $(CH_2)_nCOQ1$ moiety.

Accordingly, the requirements of Art. 33.2 are met.

3- Inventive step

3.1- The compounds of the invention are described as beta2 agonists. D1 and d2 disclose compounds possessing the same activity. Taking into account of the structures of the compounds disclosed in these documents it is considered that d1 represents the closest state of the art.

The question as to whether present compounds of formula (I) indeed possess the claimed activity will not be investigated during the international stage. Hence, it is accepted that the compounds of formula (I) are beta2 agonists.

Accordingly, the objective technical problem can be seen in the provision of further beta2

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

919 416
International application No.

PCT/IB2005/000699

agonists.

3.2- Taking into account of the structures of the molecules disclosed in d1 and d2, it appears that the skilled person would not find any incentive for preparing compounds containing the moiety $(CH_2)_nCOQ1$ in order to solve the technical problem of providing further beta2 agonists.

Accordingly, the requirements of Art. 33.3 are met.

Re Item VI

Certain documents cited

d3: WO 2004/100850 A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/000699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/04 C07D231/40 C07D211/58 C07D217/06 C07C237/20
A61K31/165 A61K31/4245 A61K31/415 A61K31/4402 A61P11/00

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 C07D A61K A61P C07C

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/042164 A (THERAVANCE, INC; MORAN, EDMUND, J; JACOBSEN, JOHN, R; LEADBETTER, MICH) 22 May 2003 (2003-05-22) page 1, line 27 - page 4, line 24 -/-	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2005

Date of mailing of the international search report

08/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5516 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Usue111, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB2005/000699

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHIRRMACHER E ET AL: "SYNTHESIS AND PRELIMINARY EVALUATION OF (R,R)(S,S) 5-(2-(2-Å4-(2-Å18FÅFLUOROETHOXY)PHENYL)-1-METHYLETHYLAMINO)-1-HYDROXY ETHYL)-BENZENE-1,3-DIOL (Å18FÅFEFE FOR THE IN VIVO VISUALISATION AND QUANTIFICATION OF THE BETA2-ADRENERGIC RECEPTOR STATUS IN LUNG" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 13, no. 16, 18 August 2003 (2003-08-18), pages 2687-2692, XP001189077 ISSN: 0960-894X the whole document	1-17
P,A	WO 2004/100950 A (PFIZER LIMITED; BUNNAGE, MARK, EDWARD; GLOSSOP, PAUL, ALAN; LANE, CHAR) 25 November 2004 (2004-11-25) page 4, line 3 - page 5, line 8	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/000699

67k-226

Box I 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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
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

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/000699

420
423

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042164 A	22-05-2003	BR 0213795 A	07-12-2004
		CA 2466962 A1	22-05-2003
		EP 1446379 A1	18-08-2004
		HU 0401876 A2	28-12-2004
		JP 2005509024 T	07-04-2005
		WO 03042160 A1	22-05-2003
		WO 03042164 A1	22-05-2003
		US 2003153597 A1	14-08-2003
		US 6670376 B1	30-12-2003
		US 2003229058 A1	11-12-2003
		US 2004059116 A1	25-03-2004
		US 2004063755 A1	01-04-2004
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

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
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 ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 20 - Sep. 6

Camara 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

925

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 422

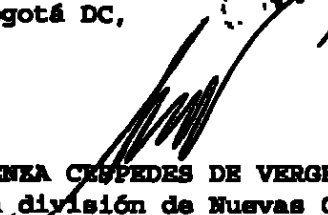
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 94724
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000699
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1733
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

17 NOV. 2006

ALIX CARMEN CEPEDez DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

salvarado