Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

06094727

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06094727

54. **TÍTULO** Derivadas de formamida para el tratamiento de Enfermedades

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/135

71. **SOLICITANTE** Pfizer INC.

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

74. **APODERADO** Carlos R. Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 20 de Septiembre de 2006

(FORMA P-10)

06/196

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094727- -00000-0000
Fec: 2006-09-20 17:16:12 Dep: 2020 NUEGREACIONES
Tra: 11 PATENTES
Cla: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 359

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

23/10/06

SOLICITUD DE:

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

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

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

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

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000619 Fecha Marzo 10, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/092840 Fecha Octubre 6, 2005

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

Clasificación Internacional (51) C07C 233/43, 217/60, A61K 31/135.

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Marzo 23, 2004	04290767.5
GB	Noviembre 12, 2004	0425054.4

(9) **Comprobante de pago No.** 06-70.985 **Fecha** Septiembre 14, 2006

(10) **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000619

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,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094727- -00000-0000
Fec: 2006-09-20 17:16:12 Dep. 2080 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 359

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 70,985
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBESR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202044	14/09/2006	5,406,000.

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

5

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteçiores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

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

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

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

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Inc.

domiciled in

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

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

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

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

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

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

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

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

X

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

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

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

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

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

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

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

PC32168A
CO-1

CESION

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

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

_____ (Fdo) Alan Daniel BROWN.
Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – Alan Daniel BROWN

_____ (Fdo) Mark Edward BUNNAGE.
Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – Mark Edward BUNNAGE

_____ (Fdo) Paul Alan GLOSSOP.
Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – Paul Alan GLOSSOP

_____ (Fdo) Kim JAMES.
Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – Kim JAMES

_____ (Fdo) Charlotte Alice Louise LANE.
Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – Charlotte Alice Louise LANE

_____ (Fdo) Russell Andrew LEWTHWAITE.
Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – Russell Andrew LEWTHWAITE

(Fdo) David Anthony PRICE.

Sandwich Kent, England 22-febrero-2005 – David Anthony PRICE

Presentado ante mi por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 04 de septiembre de 2006.
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 **04 de septiembre de 2006**

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

8. Número **H128986**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

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

(Fdo) **Z. AHMED**
Por el secretario de Estado.

PC32168A

CO-1

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

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

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - Alan Daniel BROWN

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - Mark Edward BUNNAGE

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - Paul Alan GLOSSOP

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - Kim JAMES

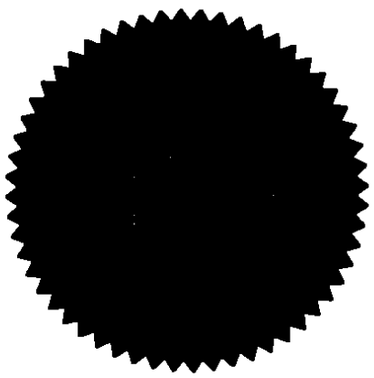
Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - Charlotte Alice Louise LANE

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - Russell Andrew LEWTHWAITE

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - David Anthony PRICE

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 14 day of September 2006

Stephen Flinn
Notary Public



5487

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 Finn**
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 **04 September 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 **H128986**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **Z. Ahmed**

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.

12

PC32168
CO-1X

CESION

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

Paris, Francia, 22 de febrero de 2005 – DAVID J. WOOD, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES

Presentado ante mi por Servicios Consulares Blair en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire el 04 de septiembre de 2006.
Stephen Finn
Notario Público

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 04 de septiembre de 2006**

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

8. Número **H128987**

9. Sello/Estampilla

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

10. Firma

(Fdo) Z. Ahmed
Por el secretario de Estado.

PC32168A

CO-1X

14

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

FORMAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES

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

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

PFIZER LIMITED

D.J. Wood

Sandwich, Kent, England. 22 February 2005 - **DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT**

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 14 day of September 2006

Stephen Finn
Notary Public

[redacted]

548

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 Finn**
   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 **04 September 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 **H128987**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **Z. Ahmed**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092840 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07C 233/43, 217/60, A61K 31/135

(21) International Application Number: PCT/IB2005/000619

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0429767.5	23 March 2004 (23.03.2004)	GB
60/591,777	27 July 2004 (27.07.2004)	US
0425054.4	12 November 2004 (12.11.2004)	GB

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BROWN, Alan, Daniel [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). BUNNAGE, Mark, Edward [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). GLOSSOP, Paul, Alan [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). JAMES, Kim [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). LANE, Charlotte, Alice, Louise [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). LEWTHWAITE, Russell, Andrew [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICE, David, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

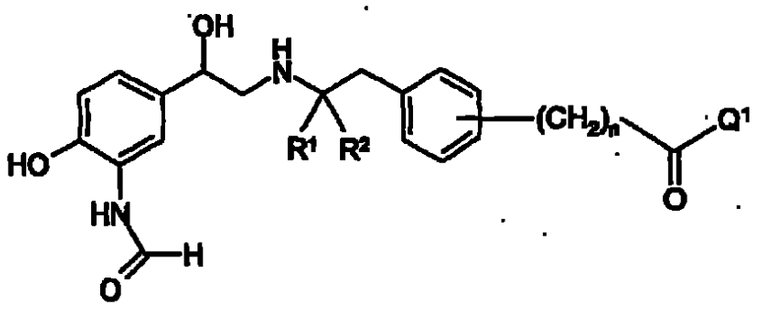
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— *with international search report*

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: FORMAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS ADRENOCEPTOR



(1)

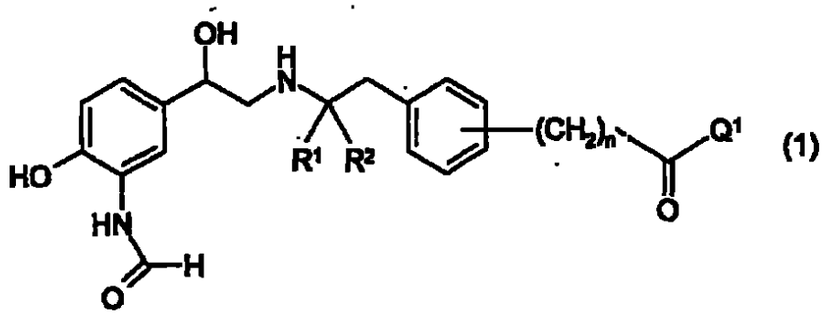
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and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

WO 2005/092840 A1

16

FORMAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS ADRENOCEPTOR

This invention relates to β2 agonists of general formula:



(1)

in which R^1, R^2, n and Q^1 have the meanings indicated below, and to processes for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

Adrenoceptors are members of the large G-protein coupled receptor super-family. The adrenoceptor subfamily is itself divided into the α and β subfamilies with the β sub-family being composed of at least 3 receptor sub-types: β1, β2 and β3. These receptors exhibit differential expression patterns in tissues of various systems and organs of mammals. β2 adrenergic (β2) receptors are mainly expressed in smooth muscle cells (e.g. vascular, bronchial, uterine or intestinal smooth muscles), whereas β3 adrenergic receptors are mainly expressed in fat tissues (therefore β3 agonists could potentially be useful in the treatment of obesity and diabetes) and β1 adrenergic receptors are mainly expressed in cardiac tissues (therefore β1 agonists are mainly used as cardiac stimulants).

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

Glucocorticosteroids, anti-leukotrienes, theophylline,. cromones, anti-cholinergics and β2 agonists constitute drug classes that are currently used to treat allergic and non-allergic airways diseases such as asthma and chronic obstructive airways disease (COPD). Treatment guidelines for these diseases include both short and long acting inhaled β2 agonists. Short acting, rapid onset β2 agonists are used for "rescue" bronchodilation, whereas, long-acting forms provide sustained relief and are used as maintenance therapy.

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

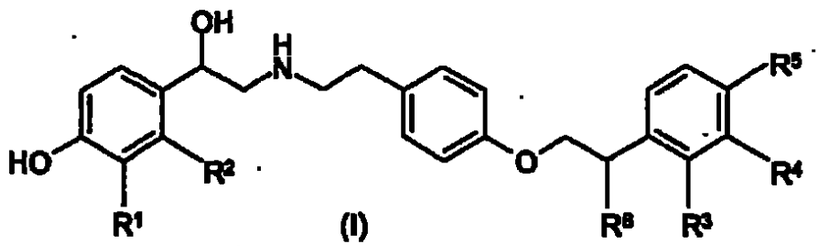
In addition to the airways, it has also been established that β2 adrenoceptors are also expressed in other organs and tissues and thus β2 agonists, such as those described in the present invention, may have application in the treatment of other diseases such as, but not limited to those of the nervous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

However, numerous β2 agonists are limited in their use due to their low selectivity or adverse side-effects driven by high systemic exposure and mainly mediated through action at β2 adrenoreceptors expressed outside the airways

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

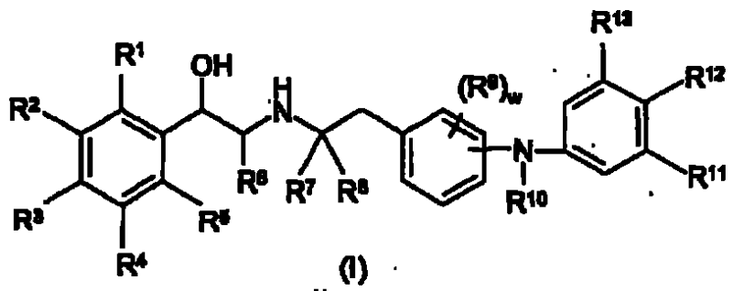
Accordingly, there is still a need for novel β_2 agonists that would have an appropriate pharmacological profile, for example in terms of potency, selectivity, pharmacokinetics or duration of action. In this context, the present invention relates to novel β2 agonists.

Various formamide derivatives have already been disclosed. For example, US2004/0006112 discloses compounds active as β2 agonist, of formula:



(I)

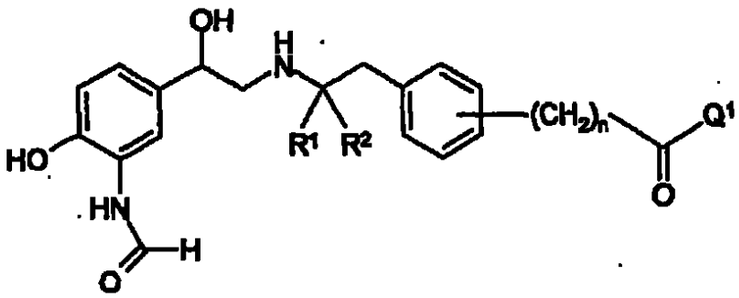
US2003/0229058 discloses selective β2 agonists of formula :



(I)

However, none of the above formamide derivative have shown a pharmacological profile allowing them to be used as efficient drugs in the treatment of β2-mediated diseases and/or conditions, such as allergic and non-allergic airways diseases; in particular by the inhalation route.

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



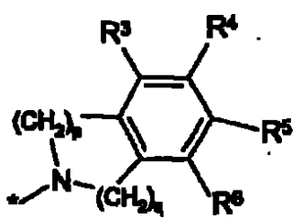
(1)

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

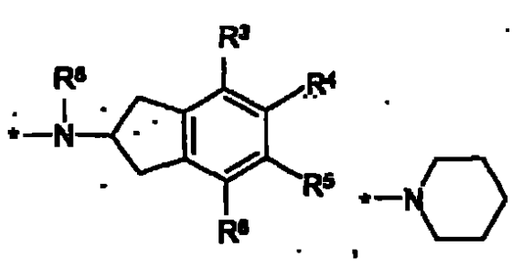
- R^1 and R^2 are independently selected from H and C_1-C_4 alkyl;

- n is 0, 1 or 2;

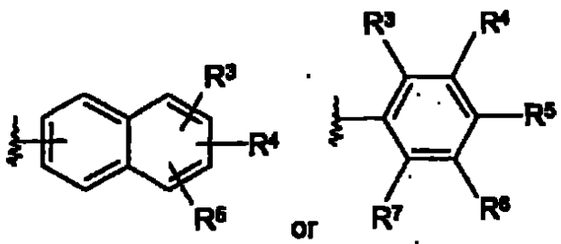
- Q^1 is a group selected from,



wherein p is 1 or 2 and q is 1 or 2, said group being optionally bridged by one carbon atom,



and a group *-NR^8-Q^2-A, wherein 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 one or more, preferably 1, 2, 3 or 4, carbon atoms, tetrahydropyranyl, piperidinyl, 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, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups selected from OR^9, halo and C_1-C_4 alkyl

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

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

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

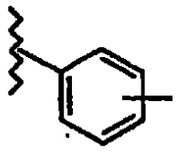
In the here above general formula (1), C_1-C_4 alkyl and C_1-C_4 alkylene denote a straight-chain or branched group containing 1, 2, 3 or 4 carbon atoms. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in O-(C_1-C_4)alkyl radicals, S-(C_1-C_4)alkyl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

The C_3-C_{10} cycloalkyl wherein 2 carbon atoms or more are optionally bridged by one or more carbon atoms include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, adamantyl, bicyclo[3.1.1]heptane,

bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane. Preferred cycloalkyl groups are cyclohexyl and adamantyl.

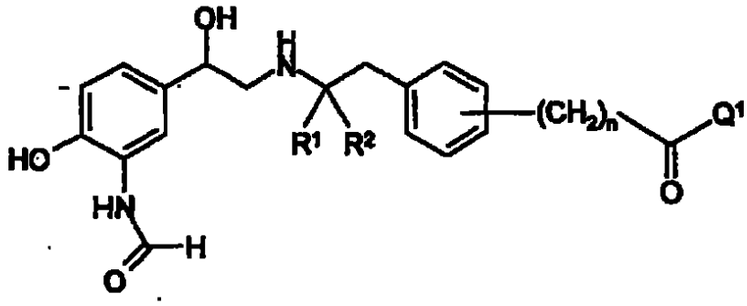
Finally, halo denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo in particular fluoro or chloro.

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



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

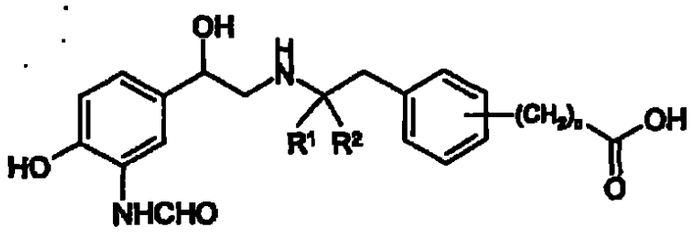
The compounds of the formula (1)



(1)

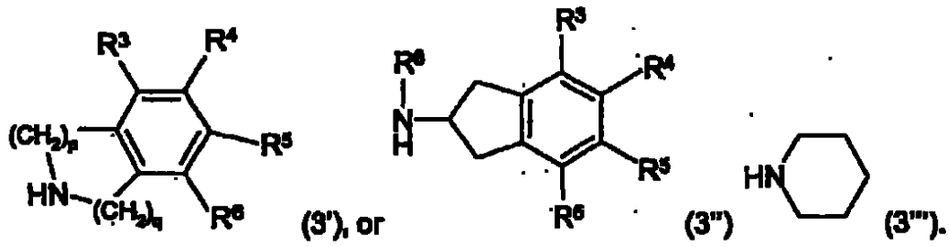
can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which Q^1, Q^2, R^1, R^2, A and n are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

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



(2)

with an amine of formula NHR^6-Q^2-A (3),

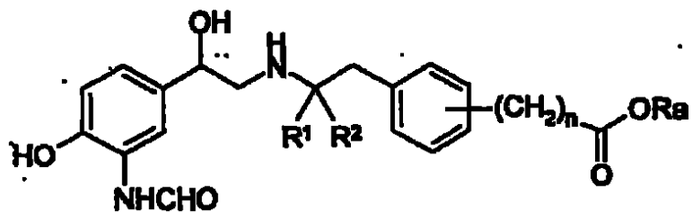


(3'), or (3'') (3''').

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 , *N*, *N'*-dicyclohexylcarbodiimide or *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate), optionally in the presence of a catalyst (e.g. 1-hydroxybenzotriazole hydrate or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole), and optionally in the presence of a tertiary amine base (e.g. *N*-methylmorpholine, triethylamine or diisopropylethylamine). The reaction may be undertaken in a suitable solvent such as pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dichloromethane or ethyl acetate, and at temperature comprised between 10°C and 40°C (room temperature) for a period of 1-24 hours.

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

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

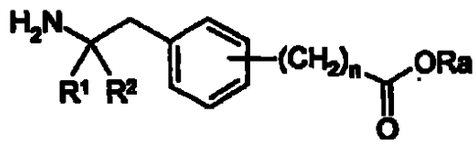


(4)

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

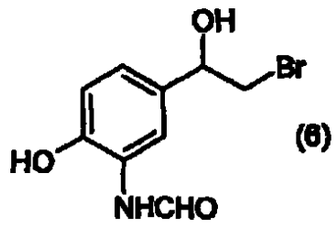
ester may be hydrolysed by treatment with aqueous acid or base (e.g. hydrogen chloride, potassium hydroxide, sodium hydroxide or lithium hydroxide), optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. water, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran/water), at a temperature comprised between 20°C and 100°C, for a period of 1 to 40 hours. Alternatively, if the ester is a benzyl group, the ester may be hydrogenated in the presence of a suitable catalyst (e.g. palladium-on-carbon, or palladium hydroxide-on-carbon) in a suitable solvent such (methanol, ethanol, 2M ammonia in methanol) at a temperature comprised between 20 °C and 50 °C for 1-48 h at 1-4 atmospheres of hydrogen.

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



(5)

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

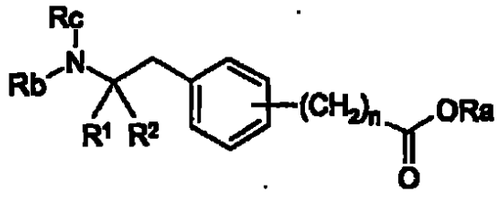


(6)

In a typical procedure, the amine of formula (5) is reacted with a bromide of formula (6) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. 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 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours.

The bromide of formula (6) may be prepared according to the method disclosed in "Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99".

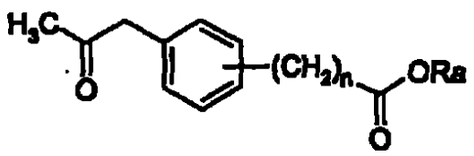
The amine of formula (5), where R^1 is Me and R^2 is H, may be prepared as either the (*R*) or (*S*) enantiomer from the corresponding protected amine of formula (7):



(7)

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 Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1999.

The amine of formula (7) may be prepared as a single diastereomer by reaction of an amine of formula HNRbRc with a ketone of formula (8):



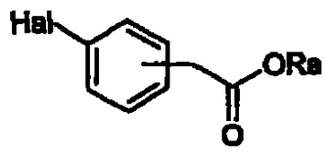
(8)

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

In a typical procedure, the reaction of the ketone of formula (8) with the amine of formula HNRbRc leads to a chiral intermediate which is in turn reduced by a suitable reducing agent (e.g. sodium cyanoborohydride of formula $NaCNBH_3$ or sodium triacetoxyborohydride of formula $Na(OAc)_3BH$) optionally in the presence of a drying agent (e.g. molecular sieves, magnesium sulfate) and optionally in the presence of an acid catalyst (e.g. acetic acid) to give the amine of formula (7) 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 or nitrate salt and selectively crystallised from a suitable solvent or mixture of solvents (e.g. isopropanol, ethyl acetate,

ethanol, methanol, diisopropyl ether or diisopropyl ether/methanol) to give (7) as a single diastereomer.

The ketone of formula (8) where n=1 may be prepared by palladium mediated coupling of an aryl halide of formula (9):

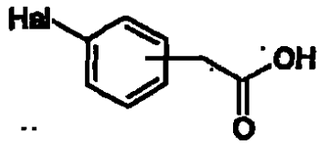


(9)

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

The aryl halide of formula (9) may be obtained by esterification of the corresponding acid of formula (10):



(10)

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

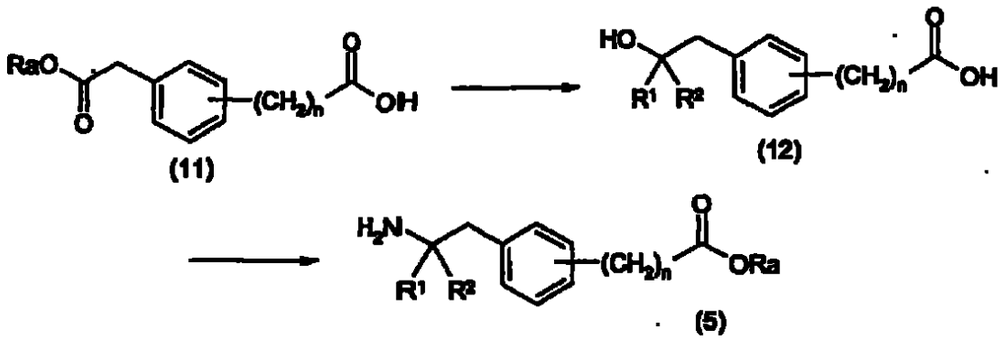
In a typical procedure, the acid of formula (10) is reacted with an alcoholic solvent of formula RaOH, wherein Ra is as previously defined, in the presence of an acid such as hydrogen chloride at a temperature between 10°C and 40°C (room temperature) for 8 to 16 hours. Alternatively, the acid of

formula (10) is reacted with a base (for example cesium or potassium carbonate) and treated with an alkyl halide (for example methyl iodide, benzyl bromide) in an appropriate solvent such as *N, N*-diemthylformamide at a temperature between 10 °C and 40 °C (room temperature) for 1 to 20 h.

The acid of formula (10) is a commercial product.

The amine of formula (5), where R^1 and R^2 are both C_1-C_4 alkyl, may be prepared according to the following scheme:

Scheme 1



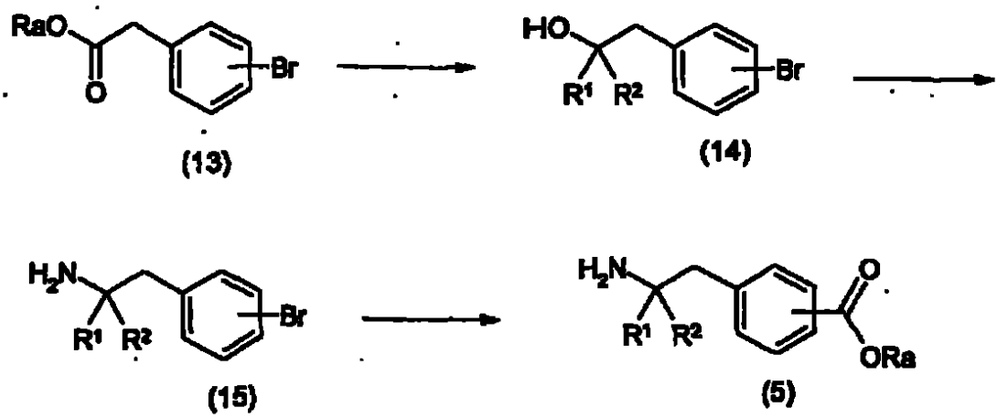
wherein R^1, R^2 and Ra are as previously defined.

In a typical procedure, the ester of formula (11) 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 (12) using the method described above.

Said tertiary alcohol of formula (12) 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 (5).

Alternatively, the amine of formula (5), where R^1 are R^2 both C_1-C_4 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.

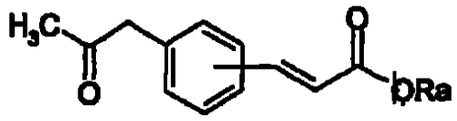
In a typical procedure, the ester of formula (13) is reacted with an "activated" alkyl (organometallic alkyl such as R^2MgBr, R^2MgCl or R^2Li) to give the corresponding tertiary alcohol of formula (14) using the method described above.

Said tertiary alcohol of formula (14) 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 (15).

The resulting bromo amine (15) is treated with a suitable palladium catalyst (e.g. [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), palladium(II) acetate 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene], tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyldichloropalladium(II)) under an atmosphere of carbon monoxide using RaOH as solvent (e.g. MeOH, EtOH, benzyl alcohol), or alternatively

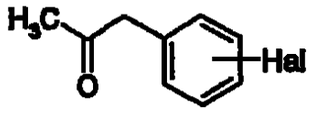
using a co-solvent such as DMF, at elevated temperature (100°C) and pressure (100psi) to give the ester of formula (5).

The ketone of formula (8) where n=2 may be prepared by reduction of an alkene of formula (16):


(16)

In a typical procedure, a solution of the olefin of formula (16) in a suitable solvent (e.g. methanol, ethanol, ethyl acetate) is treated with a palladium catalyst (e.g. 10% palladium on charcoal) and stirred under an atmosphere of hydrogen, optionally at elevated pressure (e.g. 60 psi), at temperature between room temperature and 60°C for 8-24 hours.

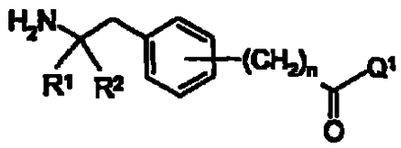
The alkene of formula (16) may be prepared by a palladium mediated coupling of an activated olefin with an aryl halide of formula (17):


(17)

In a typical procedure, the aryl halide (17) is coupled with a vinyl ester (e.g. methyl acrylate) in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) of formula $Pd(PPh_3)_4$, palladium acetate/tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}Tol)_3$ or (diphenylphosphino)ferrocenyl palladium chloride of formula dppfPdCl$_2$) in a suitable solvent (e.g. acetonitrile, *N*, *N*-dimethylformamide, toluene), optionally in the presence of a base such as triethylamine at a temperature between 40°C and 110°C for 8 to 24 hours.

The ketone of formula (17) is a commercial product.

Alternatively a compound of formula (1) may be prepared by reaction of a bromide of formula (6) and an amine of formula (18):

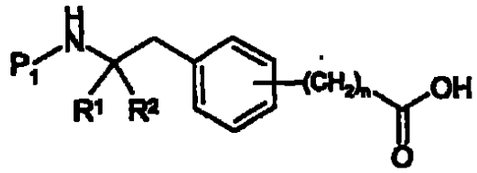


(18)

where R^1, R^2, Q^1 and n are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

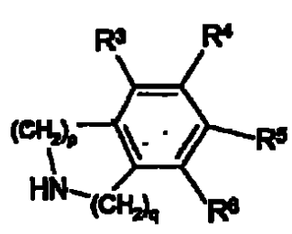
In a typical procedure, the amine of formula (18) is reacted with a bromide of formula (6) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethylsulfoxide, toluene, *N*, *N*-dimethylformamide, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours.

The amide of formula (18) may be prepared by coupling an acid of formula (19) incorporating a suitable amine protecting group P1:

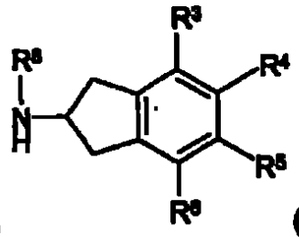


(19)

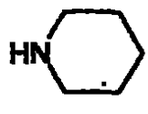
with an amine of formula NHR^3-Q^2-A (3),



(3'),



(3''),



(3''''),

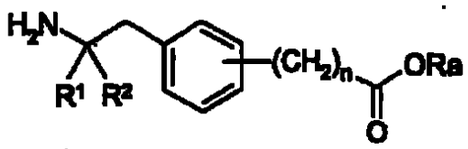
The coupling is generally carried out in an excess of said amine as an acid receptor, with a conventional coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or *N*, *N'*-dicyclohexylcarbodiimide), optionally in the presence of a catalyst (e.g. 1-hydroxybenzotriazole hydrate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

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

The acid of formula (19) may be prepared from the corresponding ester of formula (5).

The acid of formula (19), where R^1 and R^2 are both C_1-C_4 alkyl, may be prepared from the ester (5) incorporating a suitable amine protecting group P1 either before or after the acid formation:

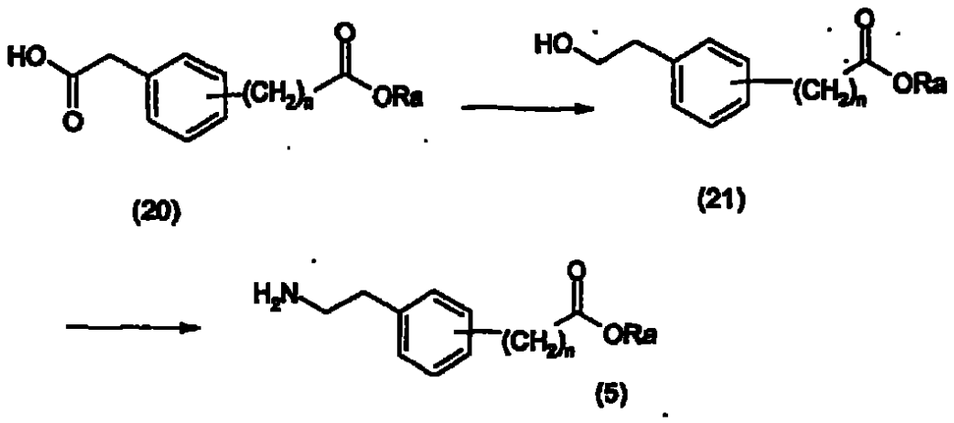


(5)

wherein Ra is a suitable acid protecting group, preferably a (C_1-C_4)alkyl group, which includes, but is not limited to, methyl and ethyl, according to any method well-known to the one skilled in the art to prepare an acid from an ester, without modifying the rest of the molecule. For example, the ester may be hydrolysed by treatment with aqueous acid or base (e.g. hydrogen chloride, potassium hydroxide, sodium hydroxide or lithium hydroxide), optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. water, 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 (5), where R^1 and R^2 are both H, may be prepared according to the following scheme:

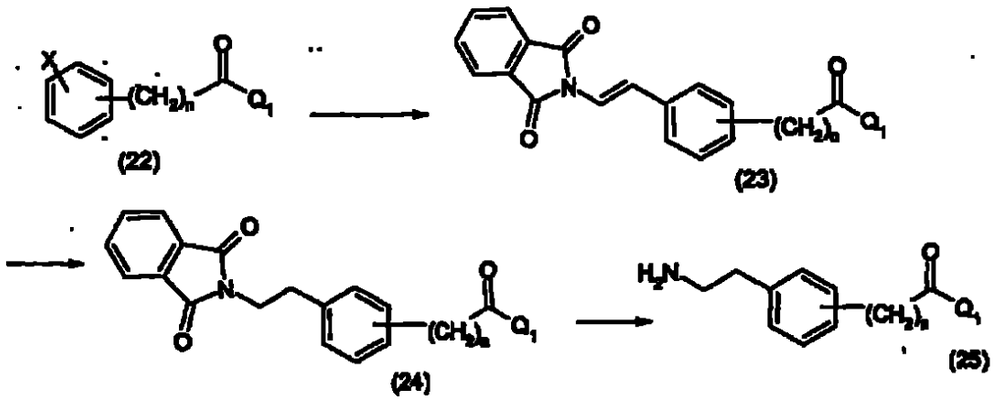
Scheme 3



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

In a typical procedure, the acid of formula (20) is preferentially reduced to the corresponding alcohol (21) 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 (21) is then converted into a leaving group such as mesylate, tosylate, bromide or iodide and displaced with an appropriate amine nucleophile. The preferred nucleophile is an 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.



Alternatively, the amide of formula 22, can be prepared as outlined earlier using standard amide bond forming reactions. The compound of formula 22 can then be reacted with a protected vinylamine (e.g. *N*-vinylphthalimide) in the presence of a suitable catalyst (e.g. palladium(II)acetate) and a phosphine (e.g. triphenylphosphine, tri-*ortho*-tolylphosphine) in the presence of a base (e.g. N, N-diisopropylethylamine) in a solvent (e.g. N,N-dimethylformamide, acetonitrile) at a temperature comprised between 20 °C and 120 °C and for 1 to 48 hours. The alkene of formula 23 can then be reduced to an alkane of formula 24 using standard hydrogenation conditions and the protecting phthalimide group removed using standard protecting group removal. The amine of formula 25 can be reacted with a bromide of formula 6 to give a compound of formula 1 using conditions outlined earlier.

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 and P. G. M. Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., 1999) or by P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), can be used.

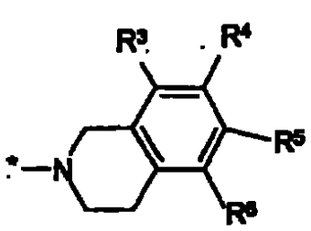
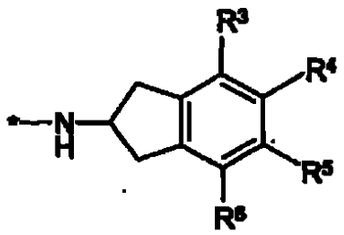
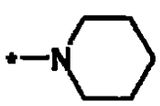
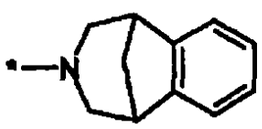
All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled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

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

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

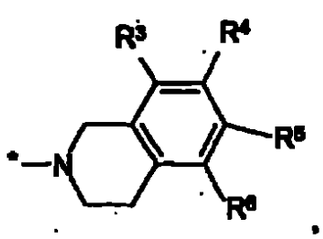
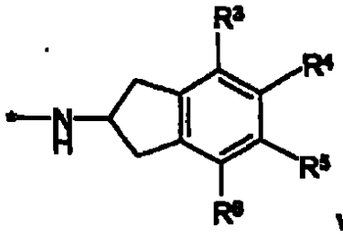
Preferably Q^1 is a group *-NH-Q^2-A, wherein A is cyclohexyl or adamantyl.

Preferably, Q^1 is

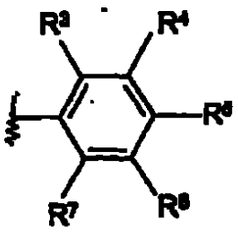



or


wherein R^3, R^4, R^5 and R^6 are H.

Preferably Q^1 is

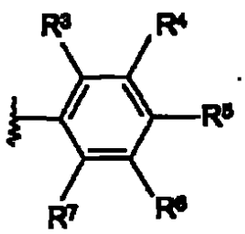


wherein one of R^3 to R^6 is OH and the others are H.

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



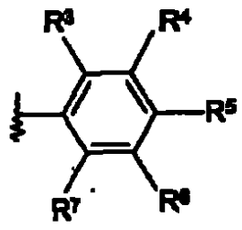
wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CN, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups selected from OR^9, halo and C_1-C_4 alkyl provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H; wherein R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1-C_4 alkyl.

More preferably, Q^1 is a group *-NH-Q^2-A, wherein A is a group



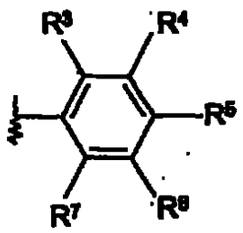
wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, OH, CH_3, OCH_3, OCF_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $N(C=O)CH_3$, $C(=O)NH_2$, $COOCH_3$, SO_2CH_3, SO_2NH_2, halo, CN, CF_3 and phenyl optionally substituted with OH provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H.

In a preferred embodiment, A is a group



wherein one of R^3 to R^7 is OH or phenyl substituted with OH.

In a preferred embodiment, A is a group



wherein one of R^3 to R^7 is OH or phenyl substituted with OH and the other are selected from H, Cl or CH_3 provided at least 2 of R^3 to R^7 are H.

Preferably A is naphthyl optionally substituted with OH.

Preferably, A is naphthyl substituted with OH.

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

Q^2 is $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ or $-C(CH_3)_2-$, preferably $-CH_2-$ or $-(CH_2)_2-$.

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

n is 0 or 1.

R^1 is H and R^2 is CH_3 and n is 0 or 1.

R^1 is CH_3, R^2 is CH_3 and n is 0 or 1.

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

N-Benzyl-2-{3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]phenyl}acetamide;
N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-{3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]phenyl}acetamide;

N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(2-Chlorophenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(2-naphthalen-1-ylethyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-methylphenyl)ethyl]benzamide;
N-[2-(2,6-Dimethylphenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-phenethyl-benzamide;
N-Cyclohexylmethyl-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[5-((1*R*)-2-{1,1-Dimethyl-2-[3-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]ethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(3-phenylpropyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-indan-2-ylbenzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamide;

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
N-[5-(2-{(1*R*)-2-[3-(3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl)-phenyl]-1,1-dimethyl-ethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamide
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamide;
N-(4-Acetylaminobenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
4-[[2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetylamino]methyl]benzamide;
N-Adamantan-1-yl-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(2-hydroxy-naphthalen-1-ylmethyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(6-hydroxy-naphthaleN-2-ylmethyl)benzamide;
N-(3,6-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]ethyl}phenyl)acetamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)benzamide;
N-Adamantan-1-yl-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;

N-[5-(2-{2-[3-(10-Aza-tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-triene-10-carbonyl)phenyl]-1,1-dimethylethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]-formamide;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamide;

4-{[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-acetylamino]methyl}benzoic acid methyl ester;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4-trifluoromethoxy-benzyl)acetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-cetamide;

N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-phenyl)acetamide;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamide;

2-(3-{(2R)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(2-hydroxynaphthalen-1-ylmethyl)acetamide;

N-(5-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;

N-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(6-hydroxynaphthalen-2-ylmethyl)acetamide;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)acetamide;

N-(4-Cyano-benzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-phenyl)-acetamide;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-phenyl)-*N*-(4-methanesulfonyl-benzyl)-acetamide;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-phenyl)-*N*-(4-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide;
2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-phenyl)-*N*-(4-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide;
2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl)acetamide;
N-[2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-benzamide;
2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)-acetamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
N-[2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)acetamide;
N-(5-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide; and,
N-{5-[(1*R*)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-Dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-3-oxopropyl]phenyl}-1-methylethylamino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide.

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

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

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/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.

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

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

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

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

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

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

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

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

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

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblian (August 1975).

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

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

isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (1).

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

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

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

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

(ii) where the compound of formula (1) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (1) is replaced by (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of formula (1) contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠H), an amide thereof, for

example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (1) is/are replaced by (C_1-C_{10})alkanoyl.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Compounds of formula (1) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (1) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form

of proton tautomerism in compounds of formula (1) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

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

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

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

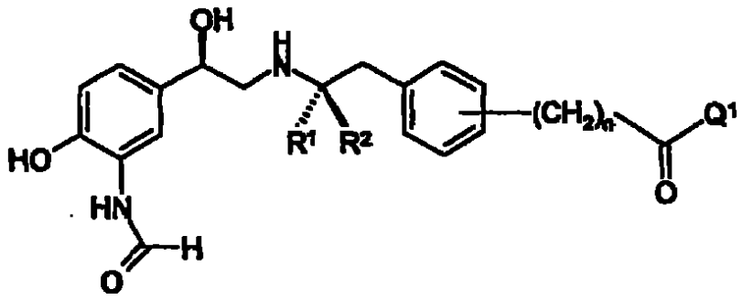
Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (1) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric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

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a

hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

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

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



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

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

Certain isotopically-labelled compounds of formula (1), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue

distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

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

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

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

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

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, are valuable pharmaceutically active compounds, which are suitable for the therapy and prophylaxis of numerous disorders in which the β2 receptor is involved or in which agonism of this receptor may induce benefit, in particular the allergic and non-allergic airways diseases but also in the treatment of other diseases such as, but not limited to those of the nervous system, premature labor, congestive heart failure, depression, inflammatory and allergic skin diseases, psoriasis, proliferative skin diseases, glaucoma and in conditions where there is an advantage in lowering gastric acidity, particularly in gastric and peptic ulceration.

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

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

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

The compounds of the invention may 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.

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).

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, 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.

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 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 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.

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

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

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

The solubility of compounds of formula (1) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

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

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

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

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

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for

example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

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

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as l-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate; preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

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

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

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

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

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

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

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

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (*e.g.* absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (*e.g.* silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic

acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

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

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

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

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

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

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

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.001mg to 5000mg depending, of course, on the mode of administration. For example, an intravenous daily dose may only require from 0.001mg to 40mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

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

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

According to another embodiment of the present invention, the compounds of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, can also be used as a combination with one or more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result such as the treatment of pathophysiologically-relevant disease processes including, but not limited to (i)

bronchoconstriction, (ii) inflammation, (iii) allergy, (iv) tissue destruction, (v) signs and symptoms such as breathlessness, cough. The second and more additional therapeutic agents may also be a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived forms or compositions thereof, or one or more β2 agonists known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

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

- simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,

- substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,

- sequential administration of such combination compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and

- sequential administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlapingly administered at the same and/or different times by said patient,

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

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

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

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

(c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,

(d) α_1- and α_2-adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,

(e) muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,

(f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,

(g) Theophylline,

(h) Sodium cromoglycate,

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

(j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,

(k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,

(l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF-α) agents,

(m)Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,

(n) Kinin-B_1- and B_2-receptor antagonists,

(o) Immunosuppressive agents,

(p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),

(q) Tachykinin NK_1, NK_2 and NK_3 receptor antagonists,
(r) Elastase inhibitors,
(s) Adenosine A2a receptor agonists,
(t) Inhibitors of urokinase,
(u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
(v) Modulators of the NFκβ pathway, e.g. IKK inhibitors,
(w) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase or syk kinase,
(x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
(y) Antibiotics,
(z) HDAC inhibitors, and,
(aa) PI3 kinase inhibitors.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (1) with :
- H3 antagonists,
- Muscarinic M3 receptor antagonists,
- PDE4 inhibitors,
- glucocorticosteroids,
- Adenosine A2a receptor agonists,
- Modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase or syk kinase, or,
- Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB_4, LTC_4, LTD_4, and LTE_4,

are preferred.

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

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

60

budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate, or

- muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents including in particular ipratropium salts, namely bromide, tiotropium salts, namely bromide, oxitropium salts, namely bromide, perenzepine, and telenzepine,

are further preferred.

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

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

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the β2 receptor is involved. More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or

61

inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolytis,

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

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

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

- acute lung injury,

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

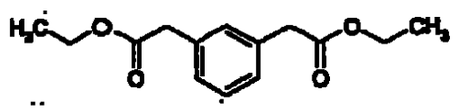
62

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

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

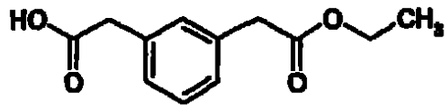
Preparation 1 : (3-Ethoxycarbonylmethylphenyl)acetic acid ethyl ester



2,2'-(1,3-Phenylene)diacetic acid (10.0 g, 51 mmol) was dissolved in ethanol (100 mL) and the solution treated dropwise with acetyl chloride (2.5 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 hours before being allowed to cool and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate (100 mL) and extracted with sodium bicarbonate solution (3x 50 mL) and brine (3x 50 mL). The organic phase was dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo* and the residue triturated with pentane to yield the product (11.8 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.31 (6H, t), 3.65 (4H, s), 4.20 (4H, q), 7.24-7.36 (4H, m); LRMS ESI m/z 251 $[M+H]^+$

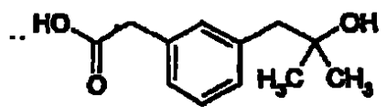
Preparation 2 : (3-Ethoxycarbonylmethylphenyl)acetic acid



A solution of preparation 1 (44.3 g, 177 mmol) and 2,2'-(1,3-phenylene)diacetic acid (59.2 g, 308 mmol) in ethanol (24 mL) and dioxan (290 mL) was treated dropwise with hydrochloric acid (12 M, 4.9 mL, 58.8 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 hours before being allowed to cool and concentrated to low volume. The reaction mixture was diluted with toluene (125 mL) and the resulting slurry filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in water and basified with sodium bicarbonate until pH neutral. The mixture was diluted with ethyl acetate (200 mL) and the organic layer was separated and washed with sodium bicarbonate solution (5x 30 ml) and brine (50 mL). The combined aqueous extracts were acidified to pH 3 with 6M hydrochloric acid and extracted with diethylether (3x 30 mL). The organics were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with pentane to yield a colourless solid (10.8 g).

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1.25 (3H, t), 3.60 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.15 (2H, q), 7.18-7.32 (4H, m); LRMS ESI m/z 245 $[M+Na]^+$

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

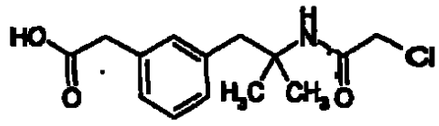


Methyl magnesium chloride (51 mL of a 3M solution in tetrahydrofuran, 153 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the preparation 2 (11.6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) in tetrahydrofuran (300 mL) at 0 °C under nitrogen. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight with the formation of a thick white precipitate and then water (50 mL) and 2N hydrochloric acid (80 mL) were

cautiously added. The aqueous was extracted with ethyl acetate (2x 300 mL) and the combined organics washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a golden oil (11.2 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m); LRMS ESI m/z 209 $[M+H]^+$

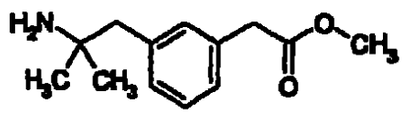
Preparation 4 : (3-[2-[(Chloroacetyl)amino]-2-methylpropyl]phenyl) acetic acid



2-Chloroacetonitrile (8.8 mL, 140 mmol) was added to a solution of preparation 3 (16.0 g, 70 mmol) in acetic acid (33 mL) and cooled to 0 °C. The resulting solution was treated with concentrated sulphuric acid (33 mL) and 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 (2x 500 mL) and the combined organic extracts dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give the title product as a colourless solid (19.0 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.36 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.19 (1H, m), 7.06-7.31 (4H, m);
LRMS ESI m/z 282 $[M-H]^-$

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

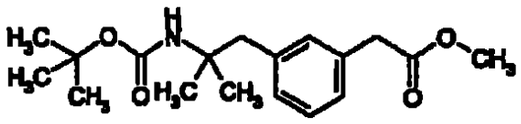


A solution of preparation 4 (5.1 g, 18 mmol), thiourea (1.6 g, 21 mmol) and acetic acid (18 mL) in ethanol (80 mL) was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 16 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room

temperature and filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethanol (150 mL), saturated with hydrogen chloride gas and the resulting solution heated to reflux for 16 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and ethyl acetate (200 mL) and 5% aqueous sodium carbonate solution (200 mL) added. The organic phase was washed with brine (100 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by strong cation exchange resin (methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol) to give a yellow oil (2.68 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 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 ESI m/z 222 $[M+H]^+$

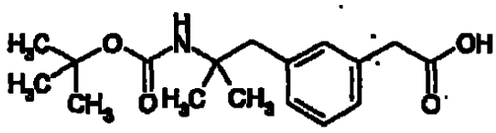
Preparation 6 : [3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)phenyl] acetic acid methyl ester



A solution of di-*tert*-butyldicarboxylate (8.19 g, 38.0 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added to a solution of preparation 5 (8.4 g, 38.0 mmol) and triethylamine (5.2 mL, 38.0 mmol) in dichloromethane (60 mL) at 0-5 °C. The mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The solvent was removed and the residue treated with sodium carbonate solution and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (3x 20 mL) and dried (Na_2SO_4). The product was purified by chromatography (0-80 % ethyl acetate in hexane) to yield a colourless oil which was dissolved in diethylether (x3) and evaporated (10.1 g)

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.26 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.97 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.26 (1H, bs), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m); LRMS ESI m/z 344 $[M+Na]^+$

Preparation 7 : [3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)phenyl] acetic acid

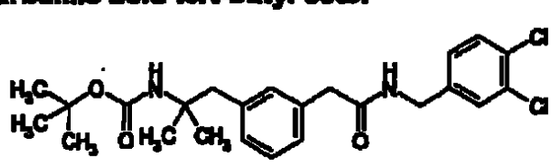


Preparation 6 (7.45 g, 23.0 mmol), sodium hydroxide solution (5M, 4.6 mL, 115 mmol), dioxane (30 mL) and water (8 mL) were stirred at RT for 18 h. The solvent was removed and the material dissolved in water, cooled and acidified to pH 3 with hydrochloric acid (2M). The product was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL), and the organics washed with brine (3x 30 mL) and dried (Na_2SO_4). The resulting oil was dissolved in diethylether and evaporated to yield a colourless gum (7.0 g).

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1.23 (6H, s), 1.48 (9H, s), 2.96 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.04-7.06 (2H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.18-7.22 (1H, m); .

LRMS APCI m/z 308 $[M+H]^+$

Preparation 8 : (2-{3-[(3,4-Dichlorobenzylcarbamoyl)methyl]phenyl}-1,1-dimethyl-ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

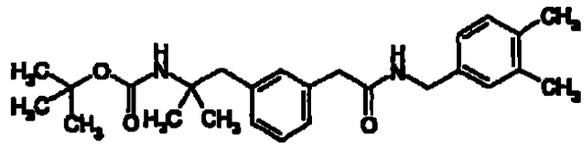


3, 4-Dichlorobenzylamine (1.30 mL, 9.76 mmol) was added to a solution of preparation 7 (3.00 g, 9.76 mmol), hydroxybenzotriazole hydrate (1.50 g, 9.76 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.87 g, 9.76 mmol) and triethylamine (4.07 mL, 11.2 mmol) and the resulting solution was stirred at RT for 18 h. The solvent was removed and the crude material taken up in ethyl acetate (50 mL) and washed with water (30 mL), sodium carbonate solution (2x 30 mL), brine (30 ml), hydrochloric acid (0.5 M, 2x 30 ml) and brine (30 mL) and then dried (Na_2SO_4). The resulting white solid was triturated with diethylether (3.1 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 2.97 (2H, s), 3.62 (2H, s), 4.22 (1H, bs), 4.34 (2H, d), 5.78 (1H, bs), 6.99-7.01 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 7.07-7.09 (1H, d), 7.12-7.14 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.32 (1H, d); .

LRMS APCI m/z 465 $[M+H]^+$

Preparation 9 : (2-{3-[(3,4-Dimethylbenzylcarbamoyl)methyl]phenyl}-1,1-dimethyl-ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

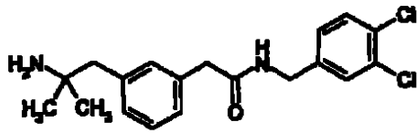


Prepared using the acid from Preparation 7 and the method described for Preparation 8 and 3,4-dimethylbenzylamine.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.19 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.20 (6H, d), 2.95 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.15 (1H, bs), 4.32 (2H, d), 5.59 (1H, bs), 6.86-6.93 (2H, m), 7.02-7.06 (3H, m), 7.13-7.15 (1H, d), 7.23-7.27 (1H, m); .

LRMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$

Preparation 10: 2-[3-(2-Amino-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3,4-dichloro benzyl)acetamide

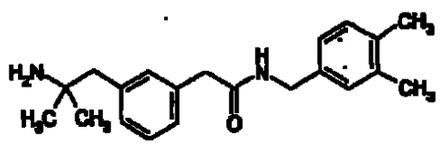


Preparation 8 (3.0 g, 6.50 mmol) in dioxane (5 mL) was treated with hydrogen chloride (4M in dioxane, 20 mL) and the resulting solution left to stir at RT for 18 h. The solvent was removed and the compound re-dissolved in methanol (x2) and evaporated, then the resulting gum suspended in diethylether (x2) and evaporated to yield a white solid (2.7 g). mp (ethyl acetate-methanol) 214-216 (dec) °C.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1.33 (6H, s), 2.90 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.13-7.19 (3H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.42 (1H, d); .

LRMS ESI m/z 365 $[M+H]^+$

Preparation 11: 2-[3-(2-Amino-2-methylpropyl)phenyl]-*N*-(3,4-dimethyl benzyl)acetamide

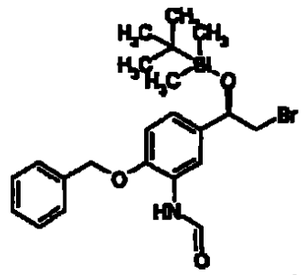


Prepared using the amide from Preparation 9 and the method described for Preparation 10.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1.32 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.89 (2H, s), 3.56 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m); .

LRMS ESI m/z 325 $[M+H]^+$

Preparation 12: *N*-[2-Benzyloxy-5-[(*1R*)-2-bromo-1-(*tert*-butyldimethyl silanyloxy)ethyl]phenyl]formamide

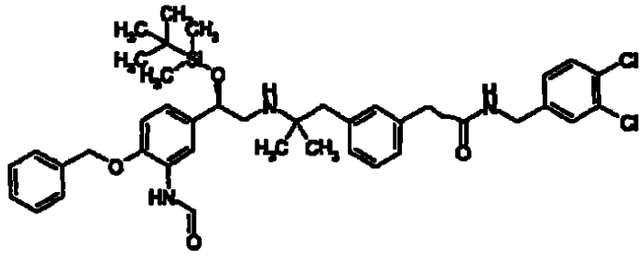


To a solution of *N*-[2-benzyloxy-5-(2-bromo-1-hydroxyethyl)phenyl]formamide (Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99) (4.12 g, 11.8 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) at RT under N_2 was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (3.50 g, 23.2 mmol), imidazole (1.90 g, 27.9 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (40 mg, 330 μmol). The resulting solution was stirred at RT overnight, the solvent was removed and the product taken up in ethyl acetate (70 mL). The organics were washed with water (100 mL), and the aqueous extracted with ethyl acetate (20 mlmLThe combined organics were washed with hydrochloric acid (2M, 50 ml), brine (100 mL) and dried ($MgSO_4$). The crude material was purified by chromatography (5-25 % ethyl acetate in pentane) to yield a colourless oil (5.7 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0.08 to -0.05 (3H, m), 0.09-0.11 (3H, s), 0.89-0.90 (9H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 5.06-5.11 (2H, m), 6.90-

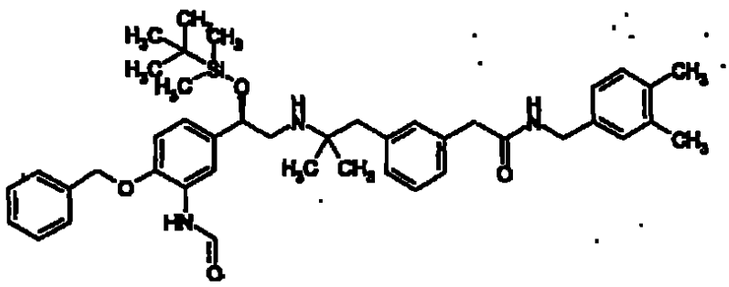
6.97 (1H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.24 (m), 7.36–7.43 (5H, m), 7.67-7.78 (m), 7.88 (d), 8.74 (d);
LRMS APCI m/z 464/466 $[M+H]^+$

Preparation 13 : 2-(3-[2-[(2*R*)-2-(4-Benzyloxy-3-formylaminophenyl)-2-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(3,4-dichlorobenzyl)acetamide



Preparation 12 (500 mg, 1.08 mmol) and preparation 10 (780 mg, 216 mmol) were heated and stirred at 90 °C for 24 h. After cooling the material was dissolved in methanol and evaporated, the material was suspended in diethylether and the precipitate filtered off. The filtrate was evaporated and the material purified by chromatography (0-5 % methanol in dichloromethane) and then suspended in diethylether (x3) and evaporated to yield a foam (425 mg).
^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0.20 to –0.18 (3H, m), -0.04 to 0.00 (3H, m), 0.78-0.81 (9H, m), 1.01-1.03 (3H, m), 1.05 (3H, bs), 2.62-2.74 (3H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.52 (2H, d), 4.31 (2H, s), 4.68-4.71 (1H, m), 5.17-5.19 (2H, m), 7.00-7.23 (7H, m), 7.29-7.41 (5H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.57 (s); LRMS ESI m/z 748 $[M+H]^+$;
HRMS $C_{41}H_{51}Cl_2N_3O_4Si$ 748.3099 $[M+H]^+$ found 748.3066.

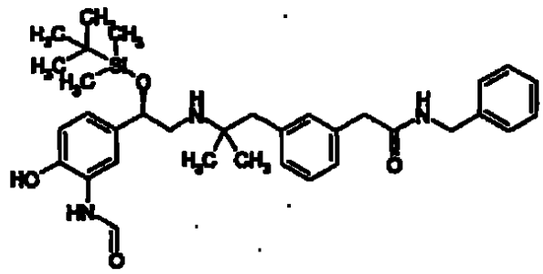
Preparation 14 : 2-(3-[2-[(2*R*)-2-(4-Benzyloxy-3-formylaminophenyl)-2-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)acetamide



Prepared using the amide from Preparation 13, the bromide from Preparation 12 and the method described for Preparation 11.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0.17, -0.16 (3H, 2x s), -0.05 to -0.01 (3H, m), 0.78-0.82 (9H, m), 0.97-1.01 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.56-2.90 (4H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 5.06-5.09 (2H, m), 5.58-5.62 and 5.99-6.03 (1H, m), 6.87-7.25 (9H, m), 7.35-7.44 (5H, m), 7.68-7.79 (1H, m), 8.30 (d), 8.43 (d), 8.71 (s), 8.74 (s); LRMS ESI m/z 748 $[M+H]^+$; HRMS $C_{43}H_{57}N_3O_4Si$ 708.4191 $[M+H]^+$ found 708.4156.

Preparation 15 : *N*-Benzyl-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide



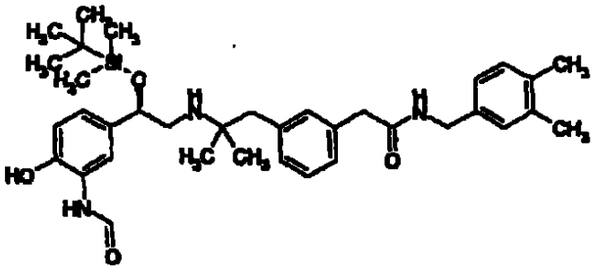
Preparation 13 (100 mg; 134 μmol) and palladium-on-carbon (10 %, 20 mg) in methanol (10 mL) were hydrogenated at 50 psi/RT for 6 h. The mixture was filtered through a 'filter-aid' and the solvent removed. The material was suspended in sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate (30 mL). The organic layer was washed with sodium hydrogen carbonate solution, brine (2x mL) and dried (Na_2SO_4). The resulting material was suspended in diethylether (x3) and evaporated to yield a film (24 mg).

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0.19 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.79 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.62-2.89 (4H, m), 3.48-3.56 (2H, dd), 4.35 (2H, s), 4.61 (1H, bs), 4.69-4.72 (1H, m), 5.17-5.19 (2H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.11-7.28 (7H, m), 8.12 (1H, d), 8.27, 8.59 (1H, 2x s); .

LRMS ESI m/z 590 $[M+H]^+$;

HRMS $C_{34}H_{47}N_3O_4Si$ 590.3402 $[M+H]^+$ found 590.3409.

Preparation 16 : 2-{3-[2-[(2*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)acetamide



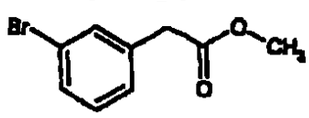
Prepared using the amide from Preparation 14 and the method described for Preparation 15. The product was purified by chromatography (0-3.5 % methanol in dichloromethane + 0.3 % ammonia) to yield a foam (85 mg).

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0.20 to -18 (3H, m), -0.03-0.00 (3H, m), 0.79-0.81 (9H, m), 1.02-1.05 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.61-2.73 (3H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.46 (2H, dd), 4.27 (2H, s), 4.65 (1H, dd), 6.78-7.22 (8H, m), 8.12 (d), 8.27 (s), 8.59 (s); .

LRMS ESI m/z 618 $[M+H]^+$;

^{1}HRMS $C_{38}H_{51}N_3O_4Si$ 618.3722 $[M+H]^+$ found 618.3701.

Preparation 17: Methyl (3-bromophenyl)acetate

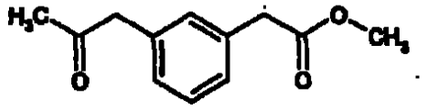


Acetyl chloride (0.7 mL, 9.3 mmol) was slowly added to a solution of (3-bromophenyl)acetic acid (20.0 g, 93 mmol) in methanol (500 mL) at 0 °C under

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 re-dissolved in dichloromethane, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (20.6 g).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ: 3.59 (2H, s), 3.70 (3H, s), 7.17-7.24 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m); LRMS ESI m/z 253 $[M+Na]^+$

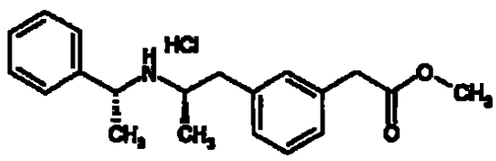
Preparation 18: Methyl [3-(2-oxopropyl)phenyl]acetate



Tributyltin methoxide (28.3 mL, 98 mmol), the product of preparation 17 (15.0 g, 65mmol), isopropenyl acetate (10.8 mL, 98 mmol), palladium(II)acetate (750 mg, 3.30 mmol) and tri-*ortho*-tolylphosphine (2.0 g, 6.5 mmol) were stirred together in toluene (75 mL) at 100 °C 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 Arbocel® and the organic phase was separated and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by column chromatography on silica gel eluting with diethyl ether:pentane, 0:100 to 25:75, followed by dichloromethane to give the title compound as a pale yellow oil in 94% yield (12.6 g).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ: 2.15 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.69 (5H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.30 (1H, t); LRMS ESI: m/z 229 $[M+Na]^+$

Preparation 19: Methyl [3-{(2*R*)-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino}propyl]-phenyl]acetate hydrochloride

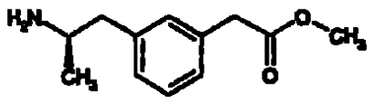


A solution of the product of preparation 18 (8.5 g, 41.2 mmol), (*R*)-α-methyl benzylamine (4.8 mL, 37.2 mmol), sodium triacetoxyborohydride (11.6 g, 56 mmol) and acetic acid (2.2 mL, 38 mmol) in dichloromethane (400 mL) was

stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was quenched by addition of saturated sodium hydrogen carbonate solution (200 mL) and allowed to stir until effervescence ceased. The aqueous phase was separated and extracted with dichloromethane (100 mL). The combined organic solution was then dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol: ammonia, 99:1:0.1 to 95:5:0.5, gave a 4:1 mixture of diastereomers (*R,R* major) as a pale yellow oil (8.71 g). Treatment with hydrogen chloride (40 mL of a 1M solution in methanol, 40 mmol) followed by three successive crystallisations (diisopropylether/methanol) gave the title compound as a white crystalline solid in 50% yield, 5.68 g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ: 1.18 (3H, d), 1.68 (3H, d), 2.60-2.66 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.59 (1H, q), 6.99-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.48-7.52 (5H, m) LRMS ESI m/z 312 $[M+H]^+$

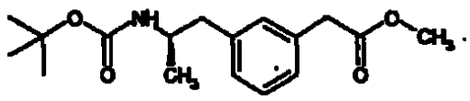
Preparation 20: Methyl {3-[(2*R*)-2-aminopropyl]phenyl}acetate



A solution of the product of preparation 19 (7.69 g, 22 mmol) and ammonium formate (6.94 g, 110 mmol) was heated to 75 °C in the presence of 20% palladium hydroxide-on-charcoal (2.00 g). 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 (100 mL) and 0.88 ammonia (100 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (100 mL) and the combined organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless oil in quantitative yield (4.78 g).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ: 1.06 (3H, d), 2.57-2.67 (2H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.09-7.13 (3H, m), 7.23-7.27 (1H, t); LRMS ESI m/z 208 $[M+H]^+$

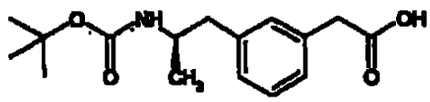
Preparation 21: Methyl (3-{(2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl} phenyl)acetate



The title compound was prepared from the product of preparation 20 and di-*tert*butyl dicarboxylate, using a method similar to that of preparation 6, as a yellow oil in 97% yield.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3): δ: 1.07 (3H, d), 1.43 (9H, s), 2.61 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 3.60 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.89 (1H, bs), 4.36 (1H, bs), 7.08-7.19 (3H, m), 7.22-7.27 (1H, m); LRMS APCI m/z 306 $[M-H]^-$

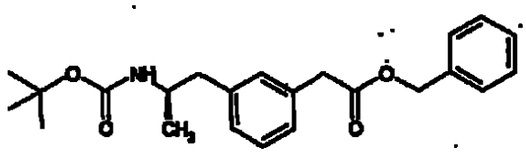
Preparation 22: (3-{(2*r*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl} phenyl) acetic acid



A mixture of preparation 21 (8.31 g, 27.1 mmol) and lithium hydroxide solution (1M in water, 54 mL, 54 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was stirred at room temperature for 20 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was acidified to pH 2 with 2M hydrochloric acid. The mixture was then extracted with ethyl acetate (3x 75 mL) and the combined organic solution was washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil in 82% yield (6.50 g)

^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3): δ: 1.07 (3H, d), 1.40 (9H, s), 2.61 (1H, dd), 2.77-2.88 (1H, bs), 3.62 (2H, s), 3.89 (1H, bs), 4.39 (1H, bs), 7.07-7.16 (3H, m), 7.22-7.27 (1H, m); LRMS APCI m/z 292 $[M-H]^-$

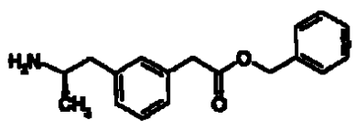
Preparation 23: Benzyl (3-{(2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl} phenyl)acetate



The product of preparation 22 (6.30 g, 21.5 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (4.14 g, 21.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (3.30 g, 21.5 mmol) and triethylamine (4.85 mL, 43 mmol) were stirred together in dichloromethane (100 mL) for 10 minutes at room temperature. Benzyl alcohol (2.2 mL, 21.5 mmol) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (50 mL), washed with sodium hydrogen carbonate solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a clear oil in 50% yield, 4.16 g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3): δ: 1.04 (3H, d), 1.44 (9H, s), 2.59 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 3.64 (2H, s), 3.87 (1H, bs), 4.34 (1H, bs), 5.13 (2H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.13 (1H, bd), 7.22-7.27 (1H, m), 7.29-7.38 (5H, m); LRMS APCI m/z 382 $[M-H]^-$

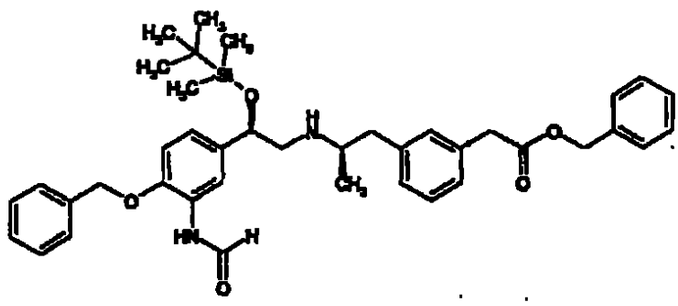
Preparation 24: Benzyl {3-[(2*R*)-2-aminopropyl]phenyl}acetate



Hydrogen chloride (4M in dioxane, 5.43 mL, 21.72 mmol) was added to a solution of the product of preparation 23 (4.16 g, 10.86 mmol) in dioxane (50 mL) and the resulting solution stirred at room temperature for 72 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane and washed with sodium hydrogen carbonate solution (50mL) and brine (50mL). The organic solution was then dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil in 93% yield (2.85 g).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3): δ: 1.09 (3H, d), 1.55 (2H, bs), 2.48 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 3.10-3.18 (1H, m), 3.65 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, bd), 7.24-7.38 (6H, m); LRMS APCI m/z 284 $[M-H]^-$

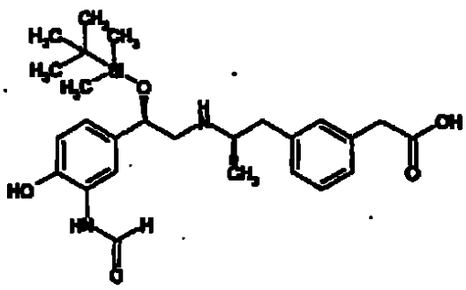
Preparation 25: Benzyl {3-[(2*R*)-2-[((2*R*)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)phenyl]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]-propyl}phenyl)acetate



The title compound was prepared from the products of preparation 12 and preparation 24, using a similar method to that of preparation 13, as a brown oil in 25% yield

LRMS APCI m/z 667 $[M+H]^+$

Preparation 26: {3-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)propyl]phenyl}acetic acid

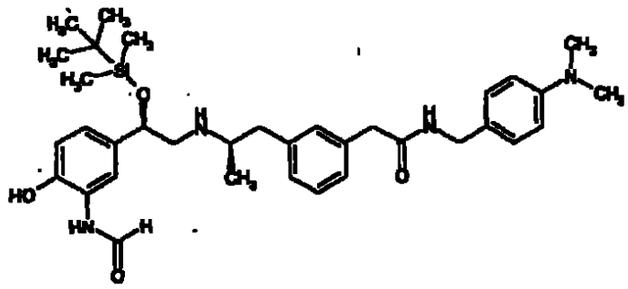


The product of preparation 25 (851 mg, 1.27 mmol) and 10% Pd/C (50 mg) were suspended in methanol and the mixture was stirred under 60psi of hydrogen gas, at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was then filtered through Filter aid® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title product as a brown foam in 94% yield, 580mg.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ: -0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.12,1.24 (3H, 2xd), 2.07-2.82 (2H, m), 2.99 (1H, dd), 3.18 (1H, dd), 3.60 (2H, s), 4.16-

4.22 (1H, m), 4.97-5.07 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.99-7.32 (6H,.m), 7.93 (s), 8.17. (d), 8.33 (s); LRMS APCI m/z 487 [M+H]

Preparation 27: 2-{3-[(2*R*)-2-{{(2*R*)-2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)propyl]phenyl}-*N*-[4-(dimethyl amino)benzyl]acetamide



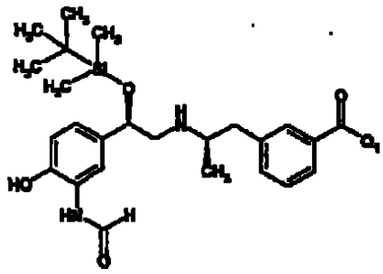
A mixture of the product of preparation 26 (100 mg, 206 µmol), hydroxybenzotriazole hydrate (32 mg, 206 µmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (40 mg, 206 µmol) and triethylamine (58 µL, 412 µmol) in N,N-dimethylformamide (2 mL) was stirred at room temperature for 10 minutes. 4-(Dimethylamino)benzylamine (31 mg, 206 µmol) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was diluted with dichloromethane, washed with sodium hydrogen carbonate solution (20 mL) and brine (20 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown gum in 10% yield, 131 mg.

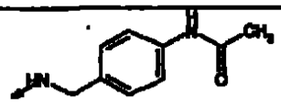
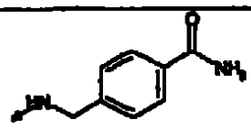
^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3): 0.17 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.08 (3H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.47 (1H, m), 3.66 (2H, m), 4.23 (2H, m), 5.48 (1H, m), 6.66 (1H, d), 6.70-7.23 (10H, m), 7.97 (m), 8.27 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H]

Preparations 28 to 29

The following compounds, of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 26 and the appropriate amine, using a method

similar to that described for preparation 27. The reactions were monitored by tlc. analysis and were stirred at room temperature for 18-72hours.

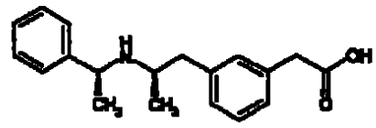


No.	Q_1	Data	Yield
28		LRMS APCI m/z 632 [M-H]⁻	99%
29		LRMS APCI m/z 6618 [M-H]⁻	99%

Preparation 28: N-[4-(aminomethyl)phenyl]acetamide may be prepared as described in *J. Med. Chem*, 46, 3116; 2003

Preparation 29: 4-(aminomethyl)benzamide may be prepared as described in WO 02085860 p239

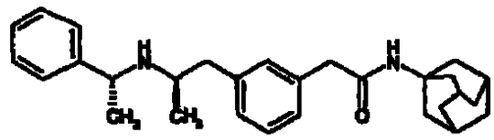
Preparation 30: [3-((2*R*)-2-[[(1*R*)-1-Phenylethyl]amino}propyl)phenyl]acetic acid



Lithium hydroxide solution (1M in water, 90 mL, 90 mmol) was added to a solution of the product of preparation 19 (13.50 g, 43.5 mmol) in methanol (200 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 1M Hydrochloric acid (90 mL) was then added to the reaction mixture and the methanol removed *in vacuo*. The resulting precipitate was filtered off and washed with water (20 mL) and a mixture of ethanol/diethyl ether, 20:80, to afford the title compound as a solid in 91% yield, 11.8 g

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.16 (3H, d), 1.62 (3H, d), 2.66-2.62 (1H, m), 3.13- 3.26 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.48-4.56 (1H, q), 6.92 (1H, d), 7.19 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.45-7.52 (5H, m); LRMS ESI m/z 298 $[M+H]^+$

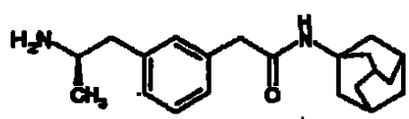
Preparation 31: *N*-1-Adamantyl-2-[3-((2*R*)-2-[[(1*R*)-1-phenylethyl]amino} propyl)phenyl]acetamide



1-Adamantylamine (5.44 g, 36.0 mmol) and triethylamine (15 mL, 108 mmol) were added to a solution of the product of preparation 30 (10.7 g, 36.0 mmol) in dichloromethane (200 mL). 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolidinum hexafluorophosphate (10.0 g, 36.0 mmol) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was washed with water and the organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:0.5, afforded the product as a foam in quantitative yield, 17.6g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.89 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.65-1.75 (6H, m), 1.96 (6H, m), 2.04 (3H, m), 2.37-2.42 (1H, dd), 2.65-2.74 (1H, m), 2.95-3.00 (1H, dd), 3.36 (2H, s), 3.98 (1H, q), 6.89 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.17 (1H, t), 7.22-7.27 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m); LRMS ESI m/z 431 $[M+H]^+$

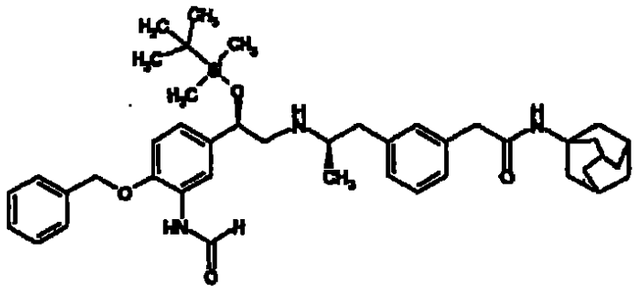
Preparation 32: *N*-1-Adamantyl-2-[3-[(2*R*)-2-aminopropyl]phenyl]-acetamide.



The title compound was prepared from preparation 31, using a similar method to that of preparation 20, as a solid in 92% yield.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, d), 1.66-1.72 (6H; m); 2.00 (6H, m), 2.03 (3H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 3.10-3.16 (1H, q), 3.40 (2H, s), 7.05-7.28 (4H, m); LRMS ESI m/z 327 $[M+H]^+$

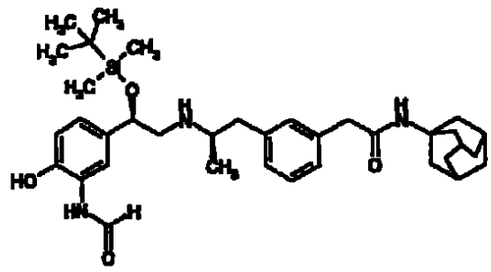
Preparation 33: 2-{3-[(2*R*)-2-[((2*R*)-2-[3-(Acetylamino)-4-(benzyloxy)phenyl]-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]propyl}-phenyl)-*N*-1-adamantylacetamide



A mixture of the products of preparation 12 (696 mg, 1.5 mmol) and preparation 32 (978 mg, 3.0 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was heated at 90 °C for 5 minutes allowing the dichloromethane to evaporate. The reaction mixture was then heated as a melt at 90 °C for 18 hours before cooling to room temperature. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 98:2:0.2, to afford the title compound as a pale foam in 59% yield, 630 mg.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.18 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.05-1.08 (d, 3H), 1.66-1.72 (6H, m), 2.00 (6H, m), 2.02 (3H, m), 2.52-2.71 (3H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.92-7.18 (6H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.22 (m), 8.36 (s), 8.54 (s); LRMS ESI m/z 710 $[M+H]^+$

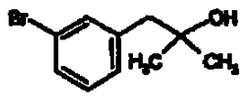
Preparation 34: *N*-Adamantan-1-yl-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(((2*R*)-2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]propyl}phenyl)acetamide



The title compound was prepared from the product of 33, using a similar method to that of preparation 20, as a clear foam in quantitative yield.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.17 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.04-1.06 (d, 3H), 1.69-1.70 (6H, m), 2.00 (6H, m), 2.03 (3H, m), 2.52-2.70 (3H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.37-3.38 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.92-7.18 (6H, m), 8.00 (1H, d), 8.30 (s), 8.56 (s); LRMS ESI m/z 620 $[M+H]^+$

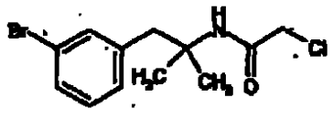
Preparation 35: 1-(3-Bromophenyl)-2-methylpropan-2-ol)



Methylmagnesium bromide (3M solution in diethyl ether, 51.6 mL, 155 mmol) was slowly added to a solution of 1-(3-bromo-phenyl)propan-2-one (15.0 g, 70 mmol) in dry diethyl ether (200 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 3 hours. The reaction mixture was then re-cooled to 0 °C and slowly quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic solution was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residual yellow oil was then purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:pentane:methanol, 90:5:5, to afford a pale-yellow oil in 63% yield, 13.26 g.

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

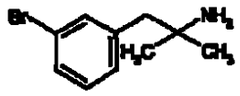
Preparation 36: *N*-[2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chloroacetamide



Chloroacetonitrile (6.63 mL, 105 mmol) was added to a stirred solution of the product of preparation 35 (12.0 g, 52.0 mmol) in acetic acid (25 mL) at room temperature. The resulting solution was cooled to 0 °C and concentrated sulfuric acid (25 mL) was added whilst the temperature was maintained below 10 °C. The resulting solution was left to stir for 1 hour and was then poured onto ice and basified by the addition of solid potassium carbonate. The product was extracted with ethyl acetate (2× 500 mL) and the combined organic solution was washed with water (50mL), dried over sodium sulfate and the concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid in quantitative yield, 16.08 g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.94 (2H, s), 6.17 (1H, bs), 7.08-7.03 (1H, d), 7.10-7.13 (1H, t), 7.26 (1H, s), 7.39-7.32 (1H d,); LRMS ESI m/z 306 $[M+H]^+$; Microanalysis: $C_{12}H_{15}BrClNO$ requires: C 47.32; H 4.96; N 4.60; found C 47.26; H 4.87; N 4.65

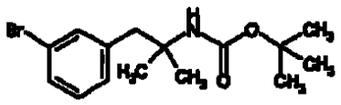
Preparation 37: 2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethylamine



A solution of the product of preparation 36 (32.0 g, 105 mmol), thiourea (9.60 g, 126 mmol) and acetic acid (50 mL) in ethanol (250 mL) was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*, basified using aqueous sodium hydroxide solution (1M, 450 mL) and extracted with dichloromethane (2× 500 mL). The combined organic solution was washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a black oil in 96% yield, 23 g.

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

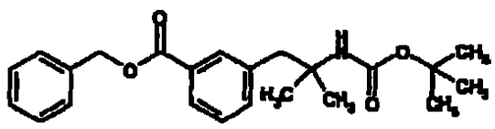
Preparation 38: [2-(3-Bromophenyl)-1,1-dimethylethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester



The product of preparation 37 (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 organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated *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 in quantitative yield, 7.23g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (6H, s) 1.50 (9H, s), 2.97 (2H, s), 4.24 (1H, bs), 7.05 (1H, d), 7.15-7.11 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, d); LRMS ESI m/z 350 $[M+NH_4]^+$

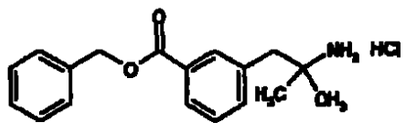
Preparation 39: Benzyl 3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl]benzoate



A solution of the product of preparation 38 (3.9 g, 12 mmol), [1,1'-*bis*(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (1.00 g, 1.3 mmol) and triethylamine (3.3 mL, 24 mmol) in benzyl alcohol (60 mL) was heated to 100 °C under 100psi carbon monoxide for 5 hours. The cooled reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sodium hydrogen carbonate solution (50 mL) and brine (2x 50 mL). The organic solution was then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a dark oil. This oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with hexane:ethyl acetate 100:0 to 84:16, to afford the title compound as a pale yellow oil in 61% yield, 2.81 g.

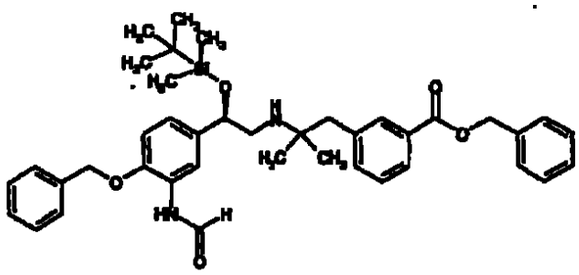
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 3.05.(2H, s), 4.22 (1H, bs), 5.35 (2H, s), 7.32-7.48 (7H, m), 7.86 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m)

Preparation 40: Benzyl 3-(2-amino-2-methylpropyl)benzoate hydrochloride



The title compound was prepared from the product of preparation 39, using a method similar to that of preparation 24, as a white solid in 91% yield.
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.33 (6H, s), 2.98 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.31-7.53 (7H, m), 7.93 (1H, s), 8.00-8.04 (1H, m); LRMS APCI m/z 284 $[M+H]^+$

Preparation 41: Benzyl 3-{2-[((2*R*)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)phenyl]-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzoate

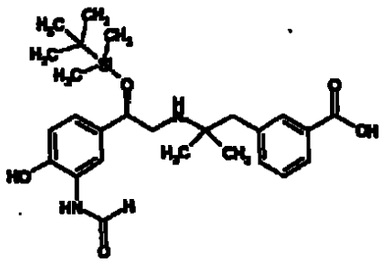


A mixture of the product of preparation 40 (1.81 g, 6.38 mmol), preparation 12 (2.96 g, 6.38 mmol) and potassium carbonate (1.76 g, 12.8 mmol) in dimethylsulfoxide (10 mL) was heated at 95 °C for 40 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with water (250 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic solution was washed with sodium hydrogen carbonate solution (50 mL) and brine (2x 50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. This oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:hexane, 50:50, followed by dichloromethane:methanol, 100:0 to 98:2. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue was further purified by column chromatography on silica gel, eluting with

dichloromethane:methanol, 100:0 to 98:2, to give a yellow gum. The gum was azeotroped with diethyl ether (x3) to afford the title compound as a yellow gum in 20% yield, 0.83 g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ: -0.15 to –0.17 (3H, m), -0.03 (3H, s), 0.79-0.82 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.62-2.86 (4H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 5.06-5.07 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.01-7.05 (1H, m), 7.27-7.50 (12H, m), 7.74 (1H, m), 7.87-7.96 (2H, m), 8.39 (s), 8.40 (s), 8.76 (s), 8.78 (s); LRMS APCI m/z 667 [M+H]$^+$

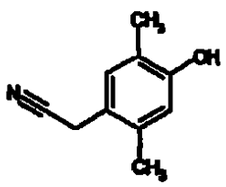
Preparation 42: 3-[2-{{(2*R*)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)-2-methylpropyl]benzoic acid



The title compound was prepared from the product of preparation 41, using a method similar to that of 26. The crude product was then azeotroped with diethyl ether (x3) to afford the title compound as a pale yellow solid in 97% yield.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ: -0.12 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.24 (6H, s), 2.98 (2H, dd), 3.26-3.30 (2H, m), 4.91 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.02 (1H, m), 7.37-7.49 (2H, m), 7.85 (1H, bs), 7.93-7.96 (1H, d), 8.11 (s, 1H), 8.32 (s), 8.61 (s); LRMS ESI m/z 487 [M+H]$^+$

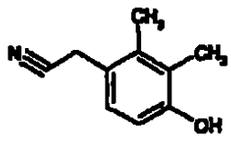
Preparation 43: (4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)acetonitrile



A solution of (4-methoxy-2,5-dimethylphenyl)acetonitrile (0.5 g, 2.9 mmol) in dichloromethane (10 mL) was cooled to -80 °C and treated with borontribromide (1M in dichloromethane, 14.3 mL, 14.3 mmol). The reaction mixture was stirred at –80 °C for a further 30 minutes and then was allowed to warm to room temperature over a period of 2 hours. The reaction mixture was quenched with saturated sodium hydrogen carbonate solution (20 mL) and the organic layer was separated. The organic solution was washed with brine (20mL), dried over sodium sulfate and the concentrated *in vacuo* to afford a pale brown solid. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane 20:80 to 33:67, afforded the title compound as a colourless solid in 60% dispersion in mineral oil yield, 0.28 g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.66 (2H, s), 6.60 (1 H, s), 6.98 (1H, s); LRMS ESI m/z 160 [M-H]$^-$

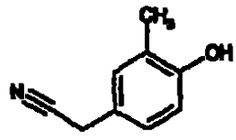
Preparation 44: (4-Hydroxy-2,3-dimethyl-phenyl)acetonitrile



The title compound was prepared from (4-methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)acetonitrile using a similar method to that of preparation 43, as a colourless solid in 94% yield.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.62 (2H, s), 6.64 (1H, d), 7.03 (1H, d); LRMS APCI m/z 160 [M-H]$^-$

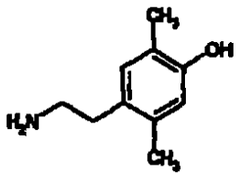
Preparation 45: (4-Hydroxy-3-methylphenyl)acetonitrile



The title compound was prepared from (4-methoxy-3-methylphenyl)acetonitrile using a similar method to that of preparation 43, as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.25 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.98 (1H, bs), 6.76 (1H, d), 7.01 (1H; d), 7.07 (1H, s); LRMS ESI m/z 146 [M-H]$^-$

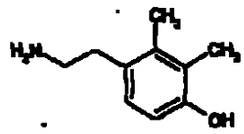
Preparation 46: 4-(2-Aminoethyl)-2,5-dimethylphenol



A solution of the product of preparation 43 (0.28 g, 1.74 mmol) in ethanol (15 mL) was hydrogenated at 60psi over Raney Nickel® (0.1 g, 50% w/w) for 18 hours. The reaction mixture was then filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified using a cation exchange resin, eluting with methanol and then 1M ammonia in methanol to afford the title compound as a colourless oil.

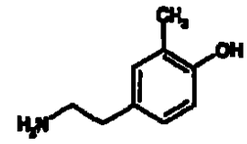
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.63-2.67 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 6.54 (1H, s), 6.81 (1H, s); LRMS ESI m/z 166 $[M+H]^+$

Preparation 47: 4-(2-Amino-ethyl)-2,3-dimethyl-phenol



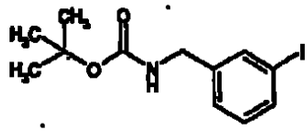
The title compound was prepared from the product of preparation 44 using a similar method to that of preparation 46, as a colourless solid in 95% yield.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 6.78 (1H, d), 6.55 (1H, d), 2.75-2.68 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s); LRMS APCI m/z 166 $[M+H]^+$

Preparation 48: 4-(2-Aminoethyl)-2-methylphenol



The title compound was prepared from the product of preparation 45, using a similar method to that of preparation 46, as a colourless oil.
^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ: 2.15 (3H, s), 2.60-2.64 (2H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 6.66 (d, 1H), 6.82 (1H, d), 6.90 (1H, s); LRMS ESI m/z 152 $[M+H]^+$

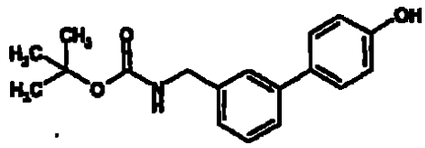
Preparation 49: *tert*-Butyl (3-iodobenzyl)carbamate



A suspension of 3-iodobenzylamine hydrochloride (4.95 g, 18.4 mmol) in dichloromethane (100 mL) was treated with triethylamine (3.1 mL, 22 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.40 g, 20 mmol) and the resulting solution stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was then washed with 2M hydrochloric acid (30 mL), water (30 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless solid in quantitative yield, 6.43 g.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 4.21-4.30 (2H, m), 4.79-4.89 (1H, bs), 7.06 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.63 (1H, s); LRMS ESI m/z 332 $[M-H]^-$

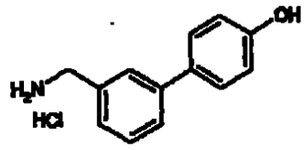
Preparation 50: *tert*-Butyl [(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]carbamate



A solution of the product of preparation 49 (0.75 g, 2.25 mmol), 4-hydroxy phenylboronic acid (0.62 g, 4.50 mmol) and 1,1'-*bis*(diphenylphosphino)ferrocenyl palladium(II)chloride (0.11 g, 0.14 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (14 mL) was treated with 2M aqueous sodium carbonate solution (4 mL) and the resulting mixture was heated at 80 °C for 16 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate: pentane, 25:75, to afford the title compound as a pale pink crystalline solid in quantitative yield, 0.73 g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 4.33-4.41 (2H, m), 4.87-4.94 (1H, bs), 6.89 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.43-7.45 (4H, m); LRMS ESI m/z 298 $[M-H]^-$

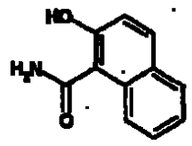
Preparation 51: 3'-(Aminomethyl)biphenyl-4-ol hydrochloride



The product of preparation 50 (0.73 g, 2.43 mmol) was treated with 4M hydrochloric acid in dioxan (6.1 mL, 24.3 mmol) and the resulting solution allowed to stir at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless solid.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 4.17 (2H, s), 6.87 (2H, d), 7.34 (1H, d), 7.45-7.50 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.65 (1h, s); LRMS ESI m/z 198 $[M-H]^-$

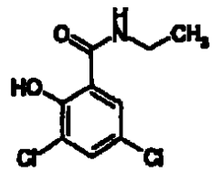
Preparation 52: 2-Hydroxy-1-naphthamide



A solution of 2-hydroxy-1-napthoic acid (5.0 g, 26.6 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (5.6 g, 29.2 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole (3.95 g, 29.2 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes prior to the addition of 0.88 ammonia (6 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then filtered, and the filtrate was diluted with water (80mL) and extracted with ethyl acetate (4x 80 mL). The combined organic extracts were washed with water (2x 50mL) and brine (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. Purification of the oil by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia, 95:5:0.5, afforded the title compound as a pink solid in 37% yield, 1.83 g.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 6.11-6.35 (2H, bs), 7.17 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.22 (1H, d), 11.70-11.88 (1H, bs); LRMS ESI m/z 186 $[M-H]^-$

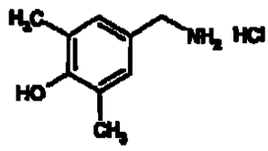
Preparation 53: 3,5-Dichloro-*N*-ethyl-2-hydroxybenzamide.



The title compound was prepared from 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoic acid and ethylamine, using a similar method to that of preparation 52, to afford the title compound as a pale yellow solid.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t), 3.47-3.54 (2H , m), 6.29-6.36 (1H, bs), 7.27 (1H, d), 7.48 (1H, d); LRMS ESI m/z 232 [M-H]

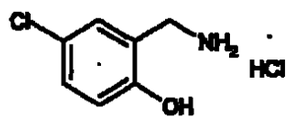
Preparation 54: 4-(Aminomethyl)-2,6-dimethylphenol hydrochloride



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

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

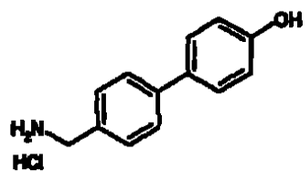
Preparation 55: 2-(Aminomethyl)-4-chlorophenol hydrochloride



The title compound was prepared from 5-chloro-2-hydroxybenzonitrile, using a method similar to that described for preparation 54.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (1H, s); LRMS APCI m/z 156 [M-H]$^-$

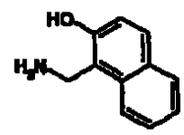
Preparation 56: 4'-(Aminomethyl)biphenyl-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from 4'-hydroxybiphenyl-4-carbonitrile, using a method similar to that of preparation 54.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ: 4.10 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.60 (d, 2H).

Preparation 57: 1-(Aminomethyl)-2-naphthol

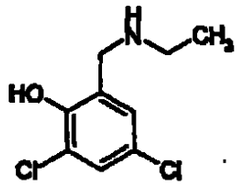


A solution of borane in tetrahydrofuran (19.23 mL of a 1M solution, 19.23 mmol) was added dropwise to a solution of the amide from preparation 52 (0.90 g, 4.81 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and the reaction was then heated under reflux for 2 hours. The solution was cooled, treated with 6M hydrochloric acid (10 mL) and heated under reflux for a further 2 hours. The resulting suspension was cooled to room temperature and the pH was adjusted to pH 9 by addition of 0.88 ammonia and extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic solution was washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88

ammonia, 95:5:0.5 to 90:10:1, afforded the title compound as a pink solid in 23% yield, 0.19 g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 4.41 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.23 (dd, 1H), 7.43 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.87 (1H, d); LRMS ESI m/z 174 $[M+H]^+$

Preparation 58: 2,4-Dichloro-6-[(ethylamino)methyl]phenol

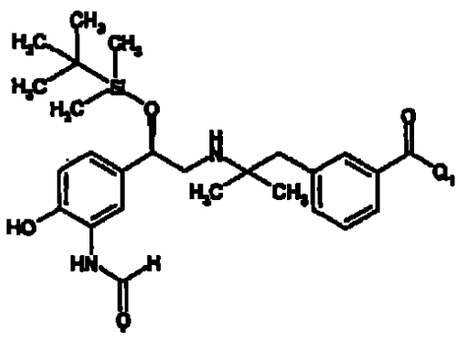


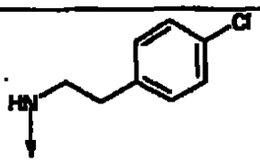
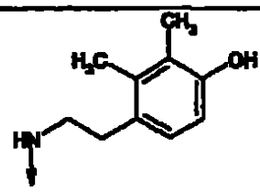
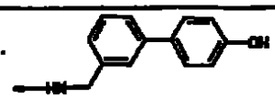
A solution of the product of preparation 53 (0.77 g, 3.29 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was cooled to 0 °C and treated with borane-tetrahydrofuran complex (1M in tetrahydrofuran, 9.9 mL, 9.9 mmol). The resulting solution was allowed to warm to room temperature over 20 minutes and was then heated under reflux for 16 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by addition of methanol. The resulting solution was allowed to warm to room temperature over 2 hours and was then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (40 mL) and washed with water (2x 10 mL), brine (10 mL), dried over sodium sulfate and reduced *in vacuo* to give a colourless oil. Purification of the oil by column chromatography on silica gel, eluting with methanol:dichloromethane, 2:98 to 5:95 afforded the title compound as a colourless solid in 74% yield, 0.53 g.

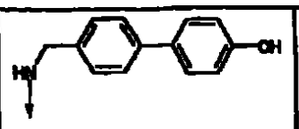
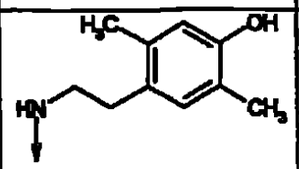
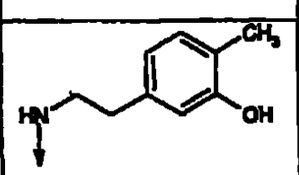
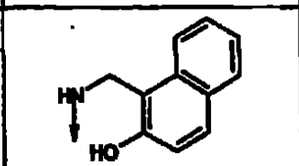
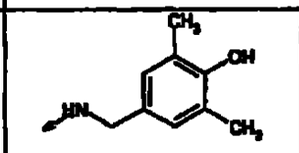
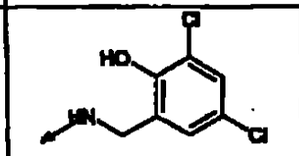
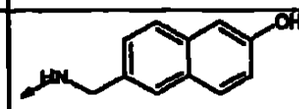
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t), 2.72 (2H, q), 3.98 (2H, s), 6.86 (1H, d), 7.23 (1H, d).

Preparations 59 to 68

The following compounds, of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 42 and the appropriate amine, using a method similar to that described for preparation 27. The reactions were monitored by TLC analysis and were stirred at room temperature for 18-72 hours.



No.	Q_1	Data	Yield
59		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.19 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.08 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 2.89 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.67 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.21-7.37 (6H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.29 (s); LRMS ESI m/z 624 $[M+H]^+$	21%
60		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.71 (9H, s), 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.60-2.82 (4H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.61-3.71 (2H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 6.29-6.33 (1H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.62 (1H, bs) LRMS APCI m/z 634 $[M-H]^-$	56%
61		LRMS APCI m/z 668 $[M+H]^+$	88%

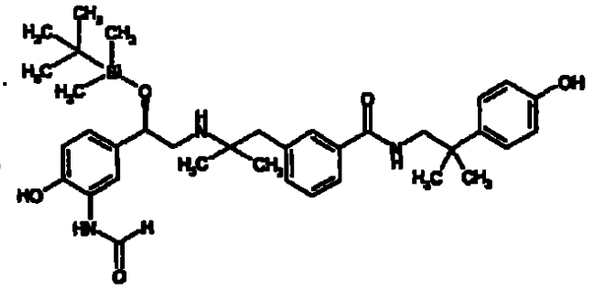
62		LRMS APCI m/z 668 $[M+H]^+$	48%
63		LRMS APCI m/z 634 $[M+H]^+$	77%
64		LRMS APCI m/z 620 $[M+H]^+$	96%
65		LRMS APCI m/z 642$[M+H]^+$	91%
66		LRMS APCI m/z 620 $[M+H]^+$	95%
67		LRMS APCI m/z 660 $[M+H]^+$	89%
68		LRMS APCI m/z 642 $[M+H]^+$	91%

Preparation 60: purified by column chromatography using a 12g Redisep® cartridge, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 96:4:0.3

Preparation 62: was further azeotroped with diethyl ether (x3) to afford the desired product

Preparation 68: 6-(aminomethyl)-2-naphthalenol may be prepared as described in US20040204455, p19

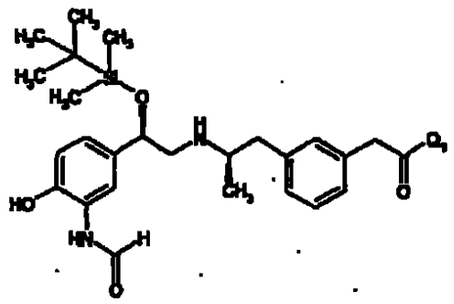
Preparation 69: 3-[2-({(2*R*)-2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[3-(formyl amino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)-2-methylpropyl]-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide

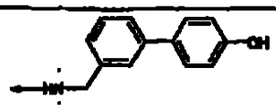
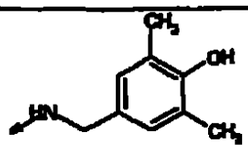
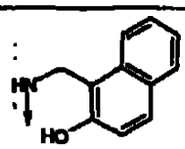
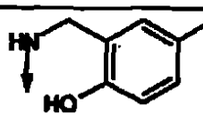
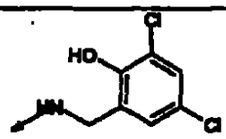
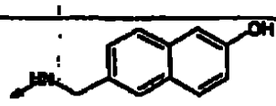
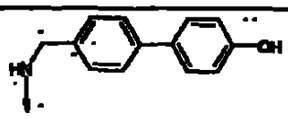


4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)phenol hydrochloride (*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954), (41 mg, 0.21 mmol) was added to a mixture of the product of preparation 42 (100 mg, 0.21 mmol), *O*-(1H-benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (78 mg, 0.21 mmol) and triethylamine (35 μL, 0.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 mL) and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was taken up in ethyl acetate and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (3x 20 mL) and brine (3x 20 mL). The organic solution was then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown foam in 54% yield.
LRMS APCI m/z 634 $[M+H]^+$

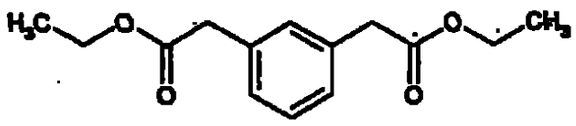
Preparations 70 to 76

The following compounds, of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 42 and the appropriate amine, using a method similar to that described for preparation 69. The reactions were monitored by TLC analysis and were stirred at room temperature for 18-72hours.



No.	Q_1	Data	Yield
70		LRMS APCI m/z 668 $[M+H]^+$	96%
71		LRMS APCI m/z 620 $[M+H]^+$	89%
72		LRMS APCI m/z 642$[M+H]^+$	84%
73		LRMS APCI m/z 626 $[M+H]^+$	96%
74		LRMS APCI m/z 660 $[M+H]^+$	83%
75		LRMS APCI m/z 642 $[M+H]^+$	99%
76		LRMS APCI m/z 668 $[M+H]^+$	80%

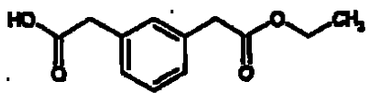
Preparation 77: Diethyl 2,2'-(1,3-phenylene)diacetate



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

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.31 (6H, t), 3.65 (4H, s), 4.20 (4H, q), 7.24-7.36 (4H, m); LRMS ESI m/z 251 $[M+H]^+$

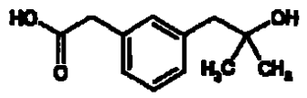
Preparation 78: [3-(2-Oxo-propyl)-phenyl]-acetic acid ethyl ester



A solution of the diester from preparation 77 (44.3 g, 177 mmol) and 2,2'-(1,3-phenylene)diacetic acid (59.2 g, 308 mmol) in ethanol (24 mL) and dioxan (290mL) was treated dropwise with 12M hydrochloric acid (4.9 mL, 58.8 mmol). The reaction mixture was stirred under reflux for 18 hours, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The reaction mixture was then diluted with toluene (125 mL) and the resulting slurry was filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was taken up in water and basified with sodium bicarbonate until pH neutral. The mixture was diluted with ethyl acetate (200 mL) and the organic layer was separated and washed with sodium hydrogen carbonate solution (5x 30 mL) and brine (50 mL). The combined aqueous extracts were acidified to pH 3 with 6M hydrochloric acid and extracted with diethyl ether (3x 30 mL). The combined organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with pentane afforded the title compound as a colourless solid in 27% yield, 10.8 g.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.25 (3H, t), 3.60 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.15 (2H, q), 7.18-7.32 (4H, m); LRMS ESI: m/z 245 $[M+Na]^+$

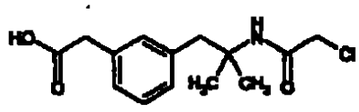
Preparation 79: [3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid



Methyl magnesium chloride (51 mL of a 3M solution in tetrahydrofuran, 153 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the product of preparation 78 (11.6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) in tetrahydrofuran (300 mL) at 0 °C. The reaction was then allowed to warm to room temperature overnight with the formation of a thick white precipitate and then water (50 mL) and 2N hydrochloric acid (80mL) were cautiously added. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2x 300 mL). The combined organic solution was washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a golden oil in quantitative yield, 11.2 g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m); LRMS ESI m/z 209 $[M+H]^+$

Preparation 80: {3-[2-(2-Chloro-acetylamino)-2-methyl-propyl]-phenyl}-acetic acid

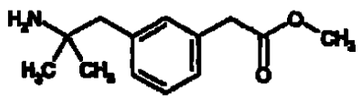


2-Chloroacetonitrile (8.8 mL, 140 mmol) was added to a solution of the product of preparation 79 (16.0 g, 70 mmol) in acetic acid (33 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C, treated with concentrated sulphuric acid (33 mL), and the reaction mixture allowed to warm gradually to room temperature. After 4 hours, the reaction mixture was poured onto ice and basified with solid sodium carbonate. The solution was extracted with ethyl acetate (2x 500 mL) and the combined organic extract solution was dried over magnesium sulphate

and concentrated *in vacuo* to afford the title product as a colourless solid in 96% yield 19.0 g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.36 (6H, s), 3.02 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.19 (1H, m), 7.06–7.31 (4H, m); LRMS ESI m/z 282 $[M-H]^-$

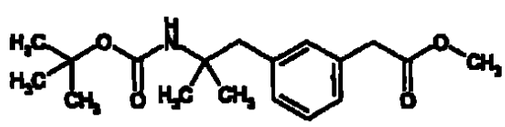
Preparation 81: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester



A solution of the product of preparation 80 (5.1 g, 18 mmol), thiourea (1.6 g, 21 mmol) and acetic acid (18 mL) in ethanol (80 mL) was heated under reflux 16 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature and was filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (150 mL) and saturated with hydrogen chloride gas. The resulting solution was heated to reflux for 16 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (200 mL) and 5% aqueous sodium carbonate solution (200 mL). The organic phase was washed with brine (100mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by strong cation exchange resin, eluting with methanol followed by 2M solution of ammonia in methanol to afford the title compound as a yellow oil in 67% yield, 2.66 g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 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 ESI m/z 222 $[M+H]^+$

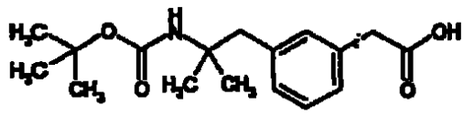
Preparation 82: Methyl (3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methyl propyl}phenyl) acetate



The title compound was prepared form the product of preparation 81, using a method similar to that of preparation 49, to afford the title compound as a colourless oil in 81% yield.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.45 (9H, s), 2.95 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.25 (1H, bs), 7.02-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.25 (1H, m); LRMS ESI m/z 344 $[M+Na]^+$

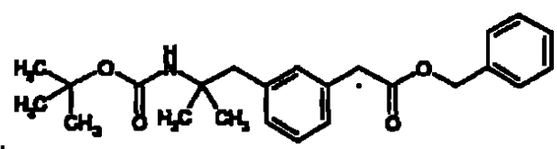
Preparation 83: (3-[2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl} phenyl)acetic acid



5M Sodium hydroxide solution (4.6 mL 23 mmol) was added to a solution of the product of preparation 82 (7.45 g, 23 mmol) in dioxan (30 mL) and water (8 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in water and acidified to pH3 with 2M hydrochloric acid. The mixture was then extracted with ethyl acetate (3x 30 mL) and the combined organic solution was washed with brine (3x 30 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give an oil. This oil was then azeotroped with diethyl ether to afford the title compound as a colourless gum in 99% yield, 7.0 g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.95 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.65 (s, 1H), 7.05 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.25 (1H, m)

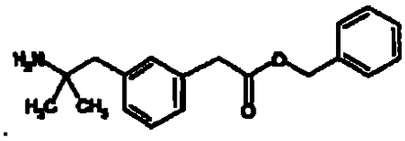
Preparation 84: Benzyl (3-[2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetate



Caesium carbonate (6.03 g, 18.6 mmol) was added to a solution of the product of preparation 83 (5.7 g, 18.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (40 mL) and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was

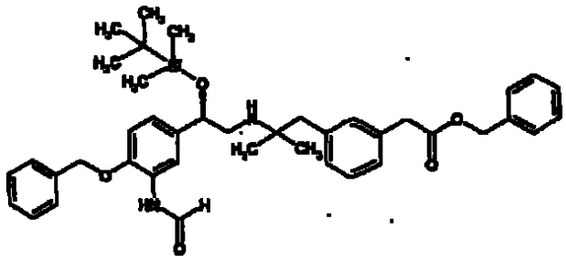
then concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in N,N-dimethylformamide (80 mL), treated with benzylbromide (3.18 g, 18.6 mmol) and stirred for 3 hours at room temperature. The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in ethyl acetate (60 mL), washed with brine (60 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a pale yellow oil in 76% yield, 5.6 g.
^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (6H, s), 1.49 (9H, s), 2.98 (2H, s), 3.65 (2H, s), 4.30 (s, 1H), 5.14 (2H, s), 7.06 -7.10 (2H, d), 7.15-7.20 (1H, m), 7.22-7.39 (6H, m); LRMS ESI m/z 396 $[M-H]^-$

Preparation 85: Benzyl [3-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl]acetate



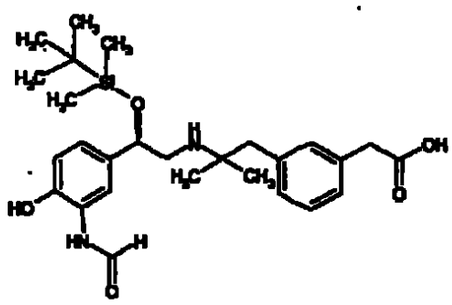
Trifluoroacetic acid (30 mL) was added to the product of preparation 84 (5.6 g, 14.1 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with dichloromethane (100 mL) and basified with saturated sodium hydrogen carbonate solution (300 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil in 76 % yield.
^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (6H, s), 1.50 (9H, s), 2.64 (2H, s), 3.66 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.07 -7.12 (2H, d), 7.14–7.18 (1H, m), 7.22-7.38 (6H, m); LRMS ESI m/z 298 $[M+H]^+$

Preparation 86: Benzyl (3-{2-[((2*R*)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)phenyl]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl) acetate



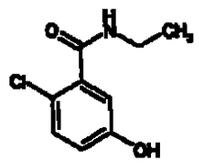
The title compound was prepared from the products of preparation 12 and preparation 85, using a similar method to that of preparation 13, in 55% yield.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.20 (3H, m), -0.06 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 2.53-2.77 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.61-4.68 (1H, m), 5.01-5.02 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.97-7.36 (14H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m), 8.34 (s), 8.67 (s), 8.70 (s); LRMS ESI m/z 681 [M+H]$^+$

Preparation 87: {3-[2-({(2*R*)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)-2-methylpropyl]phenyl}acetic acid



The title compound was prepared from the product of preparation 86, using a similar method to that of preparation 26, in 93% yield.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.58-2.68 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.07-7.27 (5H, m), 8.04-8.05 (d), 8.25 (s), 9.55 (bs); LRMS ESI m/z 501 [M+H]$^+$

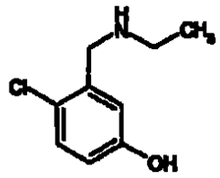
Preparation 88: 2-Chloro-*N*-ethyl-5-hydroxybenzamide



The title compound was prepared from 2-chloro-5-hydroxybenzoic acid and ethylamine, using a method similar to that used for preparation 52, as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, t), 3.42-3.49 (2H, m), 6.48-6.52 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.38 (1H, d); LRMS ESI m/z 200 $[M+H]^+$

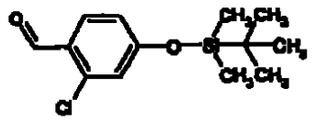
Preparation 89: 4-Chloro-3-[(ethylamino)methyl]phenol



The title compound was prepared from the product of preparation 88 using the method of preparation 57, as a colourless solid.

^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.15 (3H, t), 2.68 (2H, q), 3.79 (2H, s), 6.67-6.70 (1H, m), 6.84 (1H, d), 7.16 (1H, d).

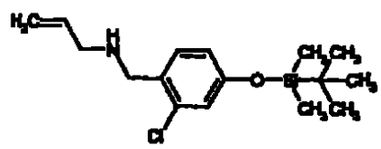
Preparation 90: 4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chlorobenzaldehyde



A solution of 2-chloro-4-hydroxybenzaldehyde (5.0 g, 32 mmol), *tert*-butyl(dimethyl)silyl chloride (5.3 g, 35 mmol), imidazole (2.9 g, 45 mmol) and *N,N*-dimethylaminopyridine (10 mg) in *N,N*-dimethylformamide (40 mL) was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (100 mL). The organic phase was separated, washed with brine (50mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 75:25 to 67:33, afforded the title compound as a colourless oil in 75% yield, 6.50 g.

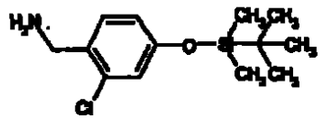
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.25 (6H, s), 0.97 (9H, s), 6.80 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.84 (1H, d), 10.32 (1H, s)

Preparation 91: *N*-(4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chlorobenzyl) prop-2-en-1-amine



A solution of the aldehyde from preparation 90 (6.50 g, 24.0 mmol) and allylamine (1.51 g, 26.4 mmol) in dichloromethane (60 mL) was treated with sodium triacetoxyborohydride (7.6 g, 35.6 mmol) and the resulting suspension stirred at room temperature for 16 hours. Saturated sodium bicarbonate solution (50 mL) was added and the organic layer separated. The organic solution was washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification of the oil by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate 75:25 to 67:33, afforded the title compound as a colourless oil in 38% yield, 2.80 g.
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.19 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.84 (1H, bs), 3.26 (2H, d), 3.81 (2H, s), 5.12 (1H, dd), 5.20 (1H, dd), 5.88-5.98 (1H, m), 6.71 (1H, dd), 6.85-6.86 (1H, d), 7.24 (1H, d); LRMS ESI m/z 312 $[M+H]^+$

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



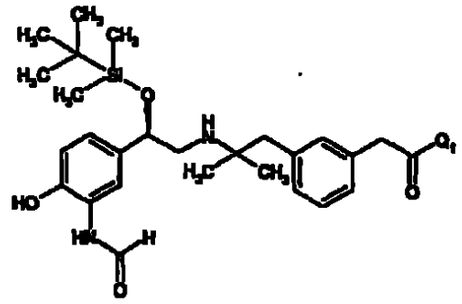
A solution of the product of preparation 91 (2.8 g, 9.0 mmol), dimethylbarbituric acid (7.0 g, 45 mmol) and *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium(0) (0.10 g, 0.08mmol) in dichloromethane (80 mL) was heated under reflux for 4 hours. The cooled solution was then concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (50 mL). The organic layer was separated, washed with brine (50mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue

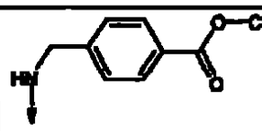
by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia, 98:2:0 to 95:5:0.5, afforded the title compound as a colourless oil 70% yield, 1.70 g.

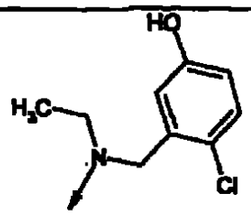
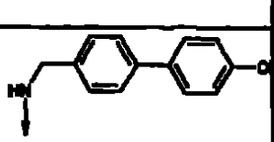
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.19 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.89 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.70 (1H, dd), 6.85-6.86 (1H, dd), 7.21 (1H, d)

Preparations 93 to 95

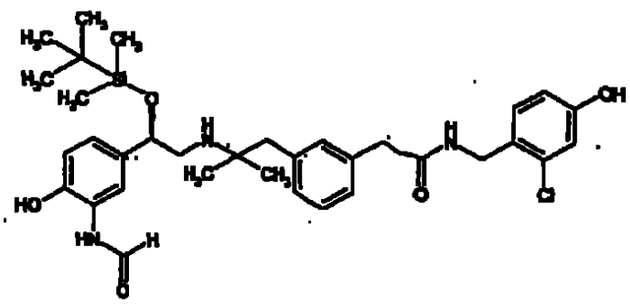
The following compounds, of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 87 and the appropriate amine, using a method similar to that described for preparation 27. The reactions were monitored by tlc analysis and were stirred at room temperature for 18-72 hours.



No.	Q_1	Data	Yield
93		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.75 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.59-2.83 (4H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.41-4.53 (2H, m), 4.63-4.66 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.09-7.11 (2H, m), 7.21-7.26 (4H, m),7.93-7.69 (2H, d); LRMS ESI m/z 648 $[M+H]^+$	41%

94		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.21 to -0.16 (3H, m), -0.04-0.01 (3H, m), 0.76-0.83 (9H, m), 1.02-1.09 (9H, m), 2.61-2.77 (3H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 3.70, 3.81 (2H, 2xs), 4.55, 4.63 (2H, 2xs), 4.66, 4.72 (1H, m), 6.62-6.69 (1H, m), 6.78-6.87 (2H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 6.99-7.26 (5H, m), 8.07-8.10 (1H, s), 8.29 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 668 $[M+H-I]^+$	43%
95		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.25 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.73 (9H, m), 0.97 (3H, s), 0.99 (3H, s), 2.56-2.83 (4H, m), 3.47-3.48 (2H, m), 3.31 (2H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.73-7.41 (15H, m), 8.08 (s), 8.21 (s), 8.57 (s); LRMS ESI m/z 682 $[M+H]^+$	54%

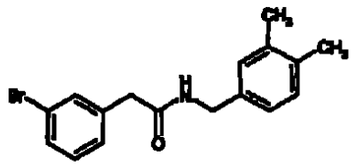
Preparation 96: 2-{3-[2-({(2*R*)-2-[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)-2-methylpropyl]phenyl}-*N*-(2-chloro-4-hydroxybenzyl) acetamide



The title compound was prepared from the products of preparations 87 and 92 using a method similar to that of preparation 27, as brown foam in 62% yield.
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.19 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.79 (9H, s), 1.01-1.10 (6H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.85 (1H, m), 3.37-3.92 (2H, m), 4.34 (2H, s),

4.66 (1H, m), 6.62 (1H, m), 6.78-6.82 (2H, m), 6.91 (1H, m); 7.02-7.23 (5H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 640 $[M+H]^+$

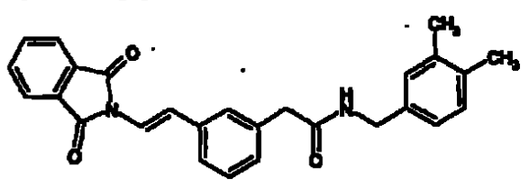
Preparation 97: 2-(3-Bromophenyl)-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)acetamide



The title compound was prepared from 3,4-dimethylbenzylamine and 3-bromophenylacetic acid, using a method similar to that of preparation 27, as a white solid in 93% yield.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20 (6H, s), 3.50 (2H, s), 4.30 (2H, d), 5.80 (1H, brs), 7.60-7.80 (7H, m); LRMS ESI 332 $[M]^+$

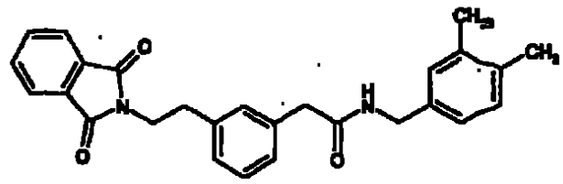
Preparation 98: *N*-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-{3-[(*E*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)vinyl]phenyl}acetamide



The product of preparation 97 (5.0 g, 15 mmol), N-vinylphthalimide (2.62 g, 15.1 mmol), tri-*ortho*-tolylphosphine (473 mg, 1.55 mmol), palladium(II)acetate (98 mg, 0.4 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (30 mL, 172 mmol) in acetonitrile (35 mL) was heated under reflux for 16 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the precipitate was filtered off. The solid was then dissolved in dichloromethane, activated charcoal was added, and the solution was filtered through Celite®. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was re-crystallised from hot dichloromethane/methanol to afford the title compound as a yellow solid in 55% yield, 3.5 g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20 (6H, s), 3.80 (2H, s), 4.30 (2H, d), 6.0 (1H, brs), 6.90 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.26-7.40 (4H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.88 (2H, m)

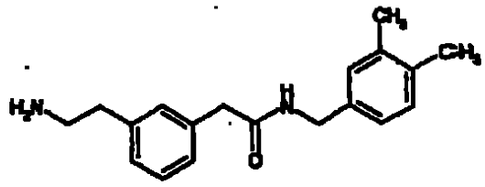
Preparation 99: *N*-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]phenyl}acetamide



The product of preparation 98 (3.3 g, 7.7 mmol) and 10% palladium-on-carbon (1 g) were suspended in ethanol and the mixture was stirred under 50 psi of hydrogen gas, at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then filtered through Arbocel®, washing through with ethanol, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title product as a yellow solid in 52% yield, 1.7 g.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20 (6H, s), 2.95 (2H, t), 3.60 (2H, s), 3.90 (2H, t), 4.39 (2H, d), 5.95 (1H, brs), 6.90-7.20 (6H, m), 7.60-7.70 (3H, m)

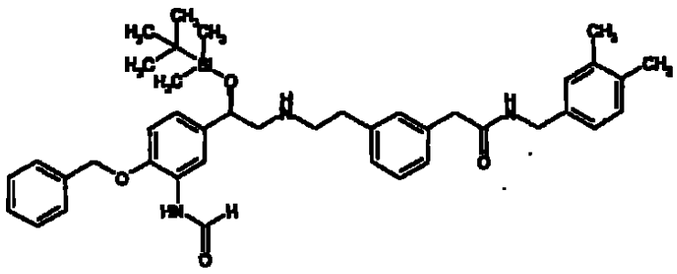
Preparation 100: 2-[3-(2-Aminoethyl)phenyl]-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)-acetamide



Hydrazine monohydrate (6 mL, 123.6 mmol) was added to a suspension of the product of preparation 99 (3.5 g, 8.2 mmol) in ethanol (125 mL) and the mixture was heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:1 to afford the title compound the title compound in 57% yield, 1.4 g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 2.18 (6H, s), 2.73 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.25 (2H, s), 6.87-7.25 (7H, m); LRMS ESI 297 $[M+H]^+$

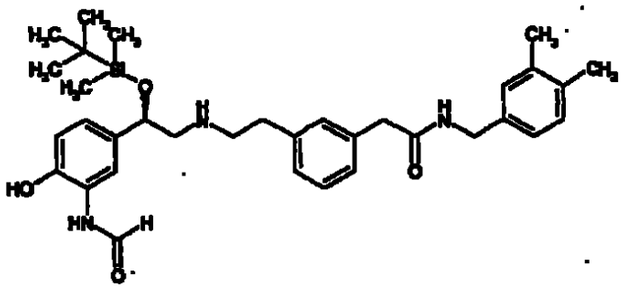
Preparation 101: 2-{3-{2-[((2*R*)-2-[4-(Benzyloxy)-3-(formylamino)phenyl]-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]ethyl}phenyl}-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)acetamide



The title compound was prepared from products of preparation 12 and preparation 100, using a method similar to that of preparation 33, as a yellow oil in 37% yield.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.80 (9H, s), 2.20 (6H, m), 2.80 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.76 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.85-7.45 (15H, m), 8.23 (s), 8.30 (s); LRMS ESI 680 $[M+H]^+$

Preparation 102: 2-{3-[2-{{(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl}amino)ethyl]phenyl}-*N*-(3,4-dimethylbenzyl)acetamide

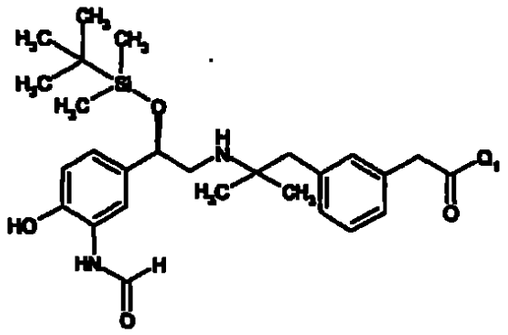


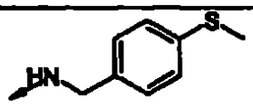
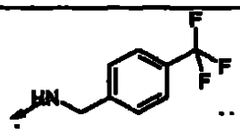
The title compound was prepared from the product of preparation 101, using a method similar to that of preparation 20, as a white foam in 83% yield.

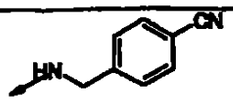
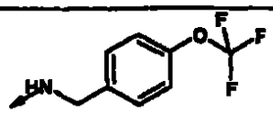
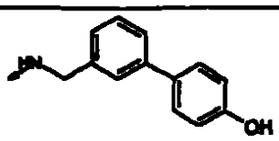
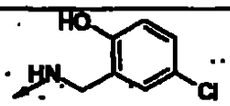
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 2.18 (6H, m), 2.80 (4H, m), 3.29 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.70 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.91-7.20 (9H, m), 8.03 (s), 8.25 (s); LRMS ESI 590 $[M+H]^+$

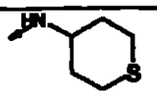
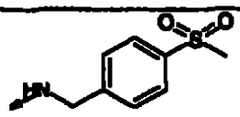
Preparations 103 to 110

The following compounds, of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 87 and the appropriate amine, using a method similar to that described for preparation 27. The reactions were monitored by tlc analysis and were stirred at room temperature for 18-72 hours.



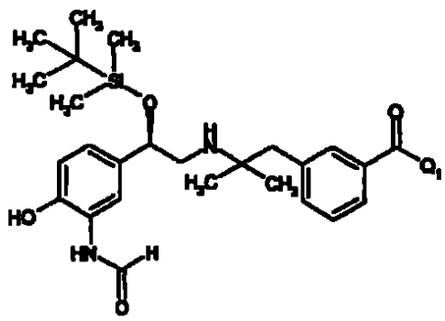
No.	Q_1	Data	Yield
103		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.25 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.73 (9H, s), 0.97 (3H, s), 0.99 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.56-2.83 (4H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.03 (1H, s), 6.97-7.16 (6H, m), 8.04 (d), 8.21 (s), 8.53 (s); LRMS ESI m/z 658 $[M+H]^+$	66%
104		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.24 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.74 (9H, s), 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.57-2.83 (4H, m), 3.48 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.73 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.99-7.17 (5H, m), 7.32 (2H, d), 7.49 (2H, d), 8.04 (d), 8.22 (s), 8.52 (s); LRMS APCI m/z 658 $[M+H]^+$	55%

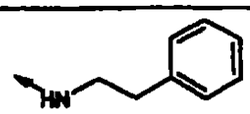
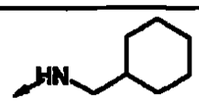
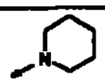
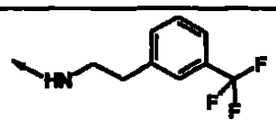
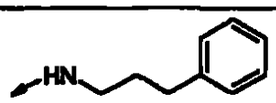
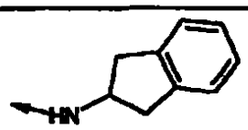
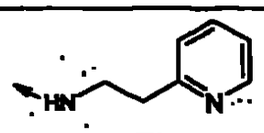
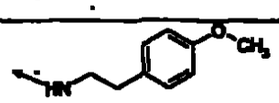
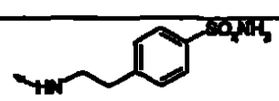
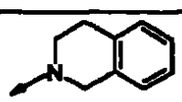
105		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.17 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.76 (9H, s), 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.59-2.83 (4H, m), 3.56-3.68 (2H, dd), 4.45-4.49 (2H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 6.84-6.86 (1H, m), 6.95 (8H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.17 (d), 8.63 (s); LRMS ESI m/z 615 $[M+H]^+$	19%
106		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.16 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.77 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.57-2.85 (4H, m), 2.53-3.67 (2H, dd), 4.40 (2H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 6.80 (1H,m), 6.96 (1H, m), 7.02 (7H, m), 7.32-7.34 (2H, m), 8.17 (d), 8.74 (s); LRMS APCI m/z 674 $[M+H]^+$	52%
107		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.26 (3H, s), -0.10 (3H, s), 0.72 (9H, s), 0.93 (3H, s), 0.95 (3H, s), 2.49-2.79 (4H, m), 3.46-3.47 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.58-4.61 (1H, m), 6.72-7.48 (15H, m), 8.04 (1H, d), 8.21 (s), 8.52 (s) ; LRMS APCI m/z 682 $[M+H]^+$	72%
108		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -.024 (3H, s), -0.08 (3h, s), 0.74 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.59-2.87 (4H, m), 3.47 (2H, m), 4.23 (2H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.90-6.95 (1H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 8.05 (1H, d), 8.22 (s), 8.53 (s); LRMS APCI m/z 640 $[M+H]^+$	43%

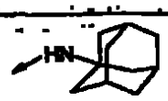
109		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.24 (3H, s), -0.08 (3H, s), 0.73 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.45-1.56 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.53-2.84 (8H, m), 3.38 (2H, s), 3.58 (1H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.73 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.05-7.14 (3H, m), 8.04 (1H, d), 8.24 (s), 8.53 (s); LRMS APCI m/z 598 $[M+H]^+$	83%
110		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.18 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.61-2.91 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.55 (2H, d), 4.45 (2H, s), 4.66 (2H, dd), 6.79 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.15-7.25 (3H, m), 7.45 (2H, d), 7.85 (2H, d), 8.10 (1H, d), 8.28 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 668 $[M+H]^+$	

Preparations 111 to 119

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (40 mg, 205 µmol) was added to a solution of preparation 42 (100 mg, 206 µmol), hydroxybenzotriazole hydrate (32 mg, 205 µmol) and triethylamine (0.55 µL, 412 µmol) in dichloromethane (2 mL) followed by the amine (205 µmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was diluted with ethyl acetate, washed with sodium hydrogencarbonate solution (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to leave a film which was suspended in diethylether (x3) to afford a foam.

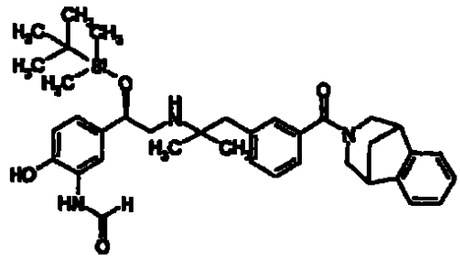


No.	Q_1	Data	Yield
111		LRMS ESI m/z 590 $[M+H]^+$	81%
112		LRMS APCI m/z 582 $[M+H]^+$	74%
113		LRMS APCI m/z 554 $[M+H]^+$	94%
114		LRMS APCI m/z 658 $[M+H]^+$	87%
115		LRMS APCI m/z 604 $[M+H]^+$	83%
116		LRMS APCI m/z 602 $[M+H]^+$	89%
117		LRMS APCI m/z 591 $[M+H]^+$	74%
118		LRMS APCI m/z 620 $[M+H]^+$	90%
119		LRMS APCI m/z 669 $[M+H]^+$	80%
120*		LRMS APCI m/z 602 $[M+H]^+$	92%

121*		LRMS APCI m/z 620 $[M+H]^+$	38%

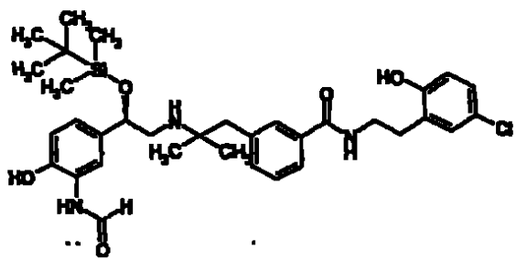
* no evaporation from diethylether

Preparation 122 : *N*-{5-[(2*R*)-2-[2-[3-(10-Aza-tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-triene-10-carbonyl)phenyl]-1,1-dimethylethylamino}-1-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide



The title compound was prepared with 10-aza-tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca -2(7),3,5-triene, using a method similar to that of preparation 69.
LRMS APCI m/z 628 $[M+H]^+$

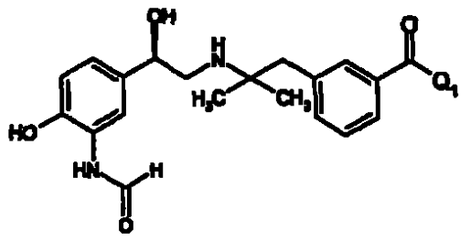
Preparation 123 : 3-{2-[(2*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)ethyl]benzamide

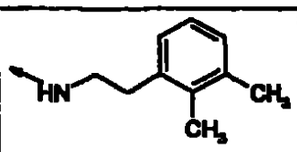


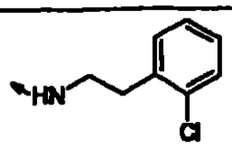
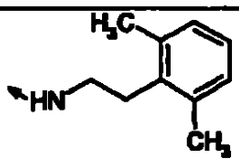
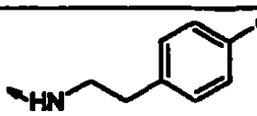
The title compound was prepared with 2-(2-aminoethyl)-4-chlorophenol, using a method similar to that of preparation 69.
LRMS APCI m/z 640 $[M+H]^+$

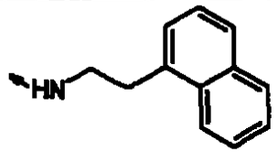
Preparations 124 to 128

The amine (412 µmol) was added to a mixture of preparation 42 (200 mg, 412 µmol), hydroxybenzotriazole hydrate (63 mg, 412 µmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (79 mg, 412 µmol) and triethylamine (0.11 mL, 824 µmol) in dichloromethane (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was diluted with ethyl acetate, washed with sodium hydrogencarbonate solution (3x 20 mL) and brine (3x 20 mL), dried ($MgSO_4$). The crude material was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:0.88 ammonia, 99.7:0.3. The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure and the residue and concentrated *in vacuo*, the resulting white foam was suspended in diethylether (x3) and evaporated.

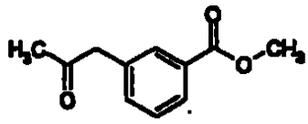


No.	Q_1	Data	Yield
124		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.69 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60-2.82 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.64-3.73 (2H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.84-7.42 (10H, m), 7.80 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.70-9.80 (m); LRMS APCI m/z 619 $[M+H]^+$	63%

125		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:. -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.70 (9H, s), 1.02 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.60-2.79 (4H, m), 3.09-3.12 (2H, t), 3.74-3.79 (2H, m), 4.58-4.60 (1H, m), 6.35-6.39 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.20-7.34 (4H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.76 (1H, s); LRMS APCI m/z 624 $[M+H]^+$	70%
126		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.22 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.71 (9H, s), 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.61-2.78 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.56-3.60 (2H, m), 4.59-4.62 (1H, m), 6.39-6.43 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.96-7.07 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.77 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.65 (1H, s); LRMS APCI m/z 618 $[M+H]^+$	96%
127		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.23 (3H, s), -0.09 (3H, s), 0.70 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.61-2.76 (4H, m), 2.88-2.92 (2H, t), 3.67-3.74 (2H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 6.25-6.29 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.09-7.33 (7H, m), 7.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.82 (1H, s); LRMS APCI m/z 604 $[M+H]^+$	73%

128		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: -0.23 (3H, s), -0.10 (3H, s), 0.68 (9H, s), 1.03 (3H, s), 1.04 (3H, s), 2.59-2.76 (4H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6.30-6.34 (1H, m), 6.89 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.23-7.60 (6H, m), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.18 (1H, d), 9.77 (1H, s); LRMS APCI m/z 640 $[M+H]^+$	19%

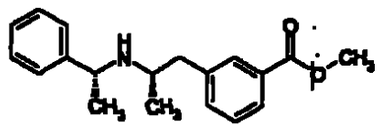
Preparation 129 : 3-(2-Oxo-propyl)benzoic acid methyl ester



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

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 2.18 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.43-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.95-7.93 (1H, d); LRMS ESI m/z 215 $[M+Na]^+$, 191 $[M-H]^-$.

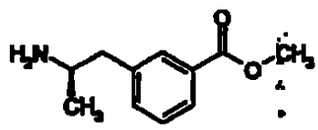
Preparation 130 : 3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-Phenylethylamino)propyl]benzoic acid methyl ester hydrochloride



The title compound was prepared with preparation 129, using a method similar to that of preparation 19, to give the title compound (27.3 g) as a colourless crystalline solid.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.17-1.16, (3H, d), 1.71-1.69 (3H, d), 2.71-2.65 (1H, dd), 3.25-3.19 (1H, m), 3.43-3.38 (1H, dd), 3.90 (3H, s), 4.68-4.63 (1H, q), 7.35-7.33 (1H, d), 7.45-7.42 (1H, dd), 7.55-7.49 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.92-7.90 (1H, d).

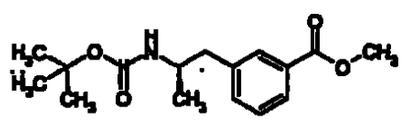
Preparation 131 : Methyl {3-[(2*R*)-2-aminopropyl]phenyl}acetate



The title compound was prepared with preparation 130, using a method similar to that of preparation 20, to give the title compound (8.48g) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14-1.12 (3H, d), 2.64-2.59 (1H, dd), 2.78-2.73 (1H, dd), 3.26-3.17 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.38-7.34 (2H, m), 7.90-7.87 (2H, m); LRMS ESI m/z 194 $[M+H]^+$.

Preparation 132 : 3-((2*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylaminopropyl)benzoic acid methyl ester

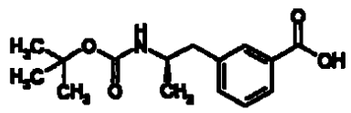


A mixture of preparation 131 (5.00 g, 26.0 mmol), di-*tert*-butyldicarboxylate (6.22 g, 28.5 mmol) and sodium hydrogencarbonate (4.35 g, 52 mmol) were stirred in a mixture of 1,4-dioxane (100 mL) and water (10 mL) for 20 h. The solvent was removed and the material partitioned between ethyl acetate (200 mL) and hydrochloric acid (2M, 100 mL), the organics were washed with brine

(100 mL) and dried ($MgSO_4$). Removal of the solvent left a white solid (7.12 g, 93 %).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, d), 1.35 (9H, s), 2.73-2.79 (2H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.54 (1H, d), 7.26-7.46 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m); LCMS Rt 4.53 min m/z 294 $[M+H]^+$

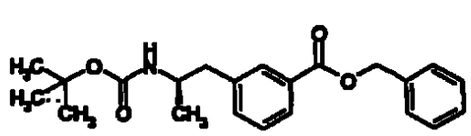
Preparation 133 : 3-((2*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylaminopropyl)benzoic acid



A mixture of preparation 132 (7.10 g, 24.3 mmol) and lithium hydroxide (1.00 M, 50.0 mL, 50.0 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) were stirred for 20 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (250 mL) and acidified to pH 2 with hydrochloric acid (2M). The aqueous phase was re-extracted with ethyl acetate (150 mL) and the combined organics washed with brine (300 mL) and dried ($MgSO_4$). Filtration and removal of the solvent gave 5.53 g (82 %) of the title compound.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.10 (3H, d), 1.36 (9H, s), 2.82-2.81 (2H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m); LRMS APCI m/z 278 $[M-H]^-$

Preparation 134 : 3-((2*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylaminopropyl)benzoic acid benzyl ester

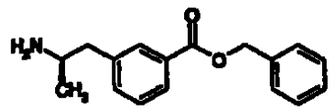


Caesium carbonate (6.50 g, 19.8 mmol) in water (10 mL) was added to a solution of preparation 133 (5.50 g, 19.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 h. Benzylbromide (3.42 g, 19.8 mmol) was then added and the mixture stirred for 20 h. Ethyl acetate (50 mL) was added and the suspension filtered, the filtrate was washed with saturated brine (100 mL) and dried ($MgSO_4$). Filtration and removal of the solvent left 7.20 g of the title compound.

120

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, d), 1.32 (9H, s), 2.74 (2H, d), 2.75-2.83. (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.29-7.40 (4H, m), 7.43-7.47 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m); LRMS APCI m/z 270 $[M\text{-}BOC]^+$

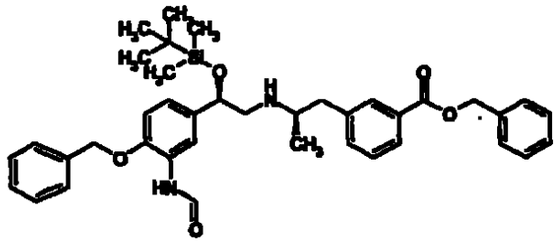
Preparation 135 : 3-((2*R*)-2-Aminopropyl)benzoic acid benzyl ester



Preparation 134 (7.20 g, 19.0 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (35 mL) and the mixture left to stir for 20 h. The trifluoroacetic acid was removed *in vacuo* and dichloromethane (175 mL) added. The mixture was basified with sat. sodium hydrogencarbonate (150 mL) and washed with sodium hydroxide (1M, 50 mL). The combined organics were washed with brine (150 mL) and dried ($MgSO_4$) to leave a brown oil (3.70 g, 72 %).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, d), 2.66 (2H, d), 3.05 (1H, dt), 5.33 (2H, s), 7.28-7.44 (7H, m), 7.86-7.90 (2H, m); LRMS APCI m/z 270 $[M+H]^+$

Preparation 136 : 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(4-Benzyloxy-3-formylaminophenyl)-2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)ethylamino]propyl}benzoic acid benzyl ester

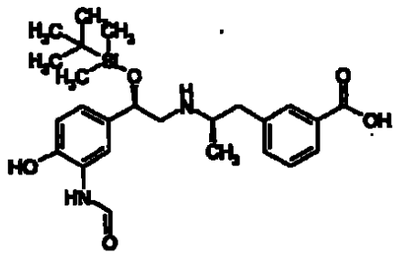


Preparation 135 (3.70 g, 13.8 mmol) and preparation 12 (3.20 g, 6.9 mmol) were heated to 90 °C for 26 h. The mixture was allowed to cool and diluted with dichloromethane (100 mL). The organics were washed with sat. sodium hydrogencarbonate (200 mL) and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography (x2), eluting with ethyl acetate:heptane 0:100 to 40:60 to yield 2.0 g (52 %) of the title compound.

LRMS APCI m/z 270 $[M+H]^+$

121

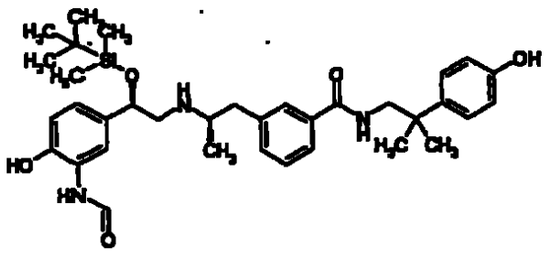
Preparation 137 : 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]propyl}benzoic acid



Preparation 136 (2.0 g, 3.1 mmol) and palladium-on-carbon (10 %, 205 mg) in methanol (100 mL) were hydrogenated at 60 psi/RT for 20 h. A solution of ammonia in methanol (2M, 50 mL) was added and the mixture allowed to stir for 2 min. The mixture was then filtered through a filter-aid, which was washed with the ammonia in methanol solution (2M, 250 mL), and the resulting organics concentrated to yield a dark green solid. The crude material was purified by chromatography, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 100:0:0 to 75:20:5 to yield the title compound as a dark green solid (131 mg).

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-$_{d6}$) δ: -0.18 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.89 (3H, d), 2.61-2.68 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 7.83 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, m), 8.00 (d), 8.25 (s), 9.53 (s); LRMS APCI m/z 473 $[M+H]^+$

Preparation 138 : 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]propyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide

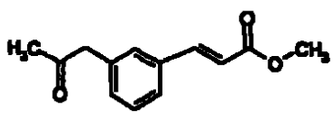


The title compound was prepared with 4-(2-amino-1,1-dimethylethyl)phenol hydrochloride (*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954), using a method similar to that of preparation 27.

122

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: -0.24 (3H, s), -0.06 (3H, s); 0.76 (9H, s), 0.99 (3H, d), 1.28 (6H, s), 2.54-2.92 (5H, m), 3.46 (2H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.66-6.70 (3H, m), 6.77-6.80 (1H, dd), 7.20-7.34 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.92-7.93 (1H, d), 8.21 (s), 8.55 (s); LRMS APCI m/z 620 $[M+H]^+$

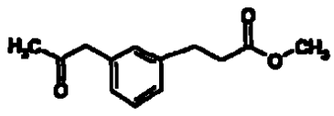
Preparation 139 : Methyl (2*E*)-3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]acrylate



A solution of 3-bromophenylacetone (50.0 g, 235 mmol), methyl acrylate (40.4 g, 469 mmol), palladium(II)acetate (7.9 g, 35.2 mmol), tri-*ortho*-tolylphosphine (21.4 g, 70.4 mmol) and triethylamine (82 mL) in acetonitrile (900 mL) was heated at reflux under a nitrogen atmosphere for 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 to 70:30 gave the title compound as an orange oil (54.3 g).

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

Preparation 140 : Methyl 3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]propanoate

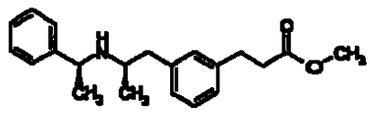


Prepared according to the procedure used for preparation 26 using preparation 139 to give the title compound as an orange oil.

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

123

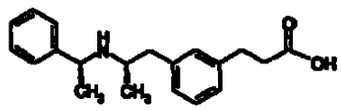
Preparation 141: Methyl [3-((2*R*)-2-{[(1*R*)-1-phenyl-ethyl]amino}propyl)phenyl]propanoate hydrochloride



Prepared according to the procedure used for preparation 19, using preparation 140 to give the title compound as a white crystalline solid.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.18-1.16 (3H, d), 1.71-1.69 (3H, d), 2.62-2.56 (3H, m), 2.89-2.85 (2H, t), 3.20-3.12 (1H, m), 3.34-3.29 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.64-4.59 (1H, q), 6.92-6.91 (2H, d), 7.12-7.10 (1H, d), 7.23-7.19 (1H, t), 7.54-7.47 (5H, m); LRMS ESI m/z 326 $[M+H]^+$.

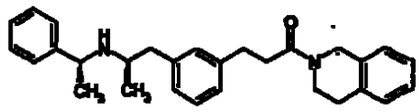
Preparation 142 : 3-[3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-Phenylethylamino)propyl]phenyl]-propionic acid



Preparation 141 (3.25 g, 8.98 mmol) and sodium hydroxide (5M, 9.0 mL, 45.0 mmol) were stirred in 1,4-dioxane (40 mL) and water (40 mL) for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the material dissolved in water, acidified to pH 6 with hydrochloric acid (2M) which solidified over 18 h. The solid was filtered off and dried *in vacuo* (1.0 g, 36 %). The filtrate was concentrated and tetrahydrofuran added and the mixture filtered. The filtrate was evaporated to leave a foam which was suspended in diethylether (x3) to yield a colourless foam (1.96 g, 70 %).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.13 (3H, d), 1.62 (3H, d), 2.42 (2H, t), 2.55-2.64 (1H, m), 2.84 (2H, t), 3.08-3.42 (2H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.11-7.22 (2H, m), 7.45-7.52 (5H, m); LCMS APCI m/z 312 $[M+H]^+$

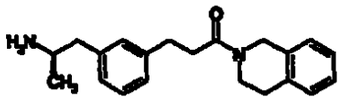
Preparation 143: 1-(3,4-Dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-3-{3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-phenylethylamino)propyl]phenyl}propan-1-one



Preparation 142 (1.95 g, 6.27 mmol), triethylamine (2.62 mL, 19.0 mmol) in dichloromethane (80 mL0 were treated with 2-chloro-1,3-dimethylimidazoline hexafluorophosphate (1.75 g, 6.27 mmol) and the resulting solution left to stir for 3 h. The solvent was removed and the residue taken up in ethyl acetate and washed with sat. sodium hydrogencarbonate (3x 20 mL), brine (3x 20 mL) and dried (Na_2SO_4). After filtration and removal of the solvent the material was purified by chromatography, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 99.7:0:0.3 to 96.7:3:0.3. The product was evaporated from diethylether (x3) to yield a semi-solid (2.3 g, 86 %).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, d), 1.30 (3H, d), 2.42-2.50 (1H, m), 2.64-2.98 (8H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.78-3.96 (2H, m), 4.51 (1H, s), 4.72 (1H, s), 6.88-7.38 (13H, m); LCMS APCI m/z 427 $[M+H]^+$.

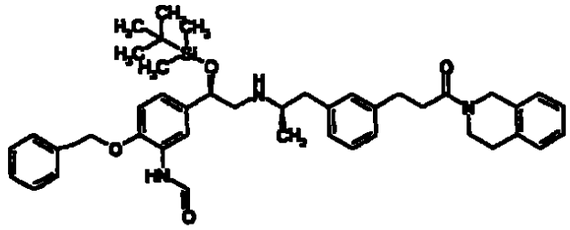
Preparation 144: 3-[3-((2*R*)-2-Aminopropyl)phenyl]-1-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)propan-1-one



Preparation 143 (2.20 g, 5.16 mmol), ammonium formate (1.63 g, 26.0 mmol) and palladium hydroxide (500 mg) in ethanol (40 mL) were heated and stirred at 70 °C for 4 h. The mixture was filtered through a filter-aid and the solvent removed. The material was purified by chromatography, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 99.7:0:0.3 to 94.7:5:0.3 to yield a colourless oil which was evaporated from diethylether (x3) (1.26 g, 76 %).

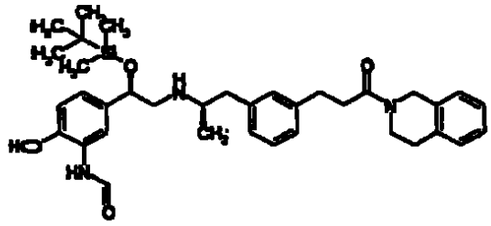
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: rotamers 1.10/1.11 (3H, 2x d), 2.43-2.48 (1H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.58 (1H, t), 3.81 (1H, t), 4.53/4.73 (2H, 2x s), 6.98-7.24 (8H, m); LCMS APCI m/z 323 $[M+H]^+$

Preparation 145 : *N*-{2-Benzyloxy-5-[(1*R*)-1-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-3-oxo-propyl]phenyl}-1-methylethylamino)ethyl]phenyl}formamide



The title compound was prepared with preparation 144 and preparation 12, using a method similar to that of preparation 136 (216 mg, 67 %).
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: rotamers -0.19 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.98-1.04 (3H, s), 2.48-2.96 (11H, m), 3.57-3.62/3.72-3.76 (2H, m), 4.53-4.70 (3H, m), 5.18 (2H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 6.99-7.18 (7H, m), 7.28-7.39 (3H, m), 7.45-7.60 (2H , m), 8.20 (d), 8.31 (d); LCMS APCI m/z 707 $[M+H]^+$

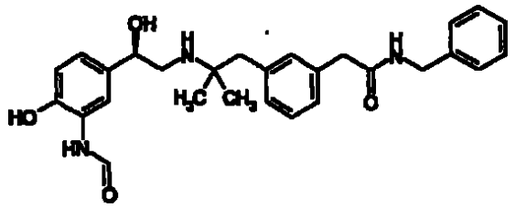
Preparation 146 : *N*-{5-[(1*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-3-oxo-propyl]phenyl}-1-methylethylamino)ethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide



Prepared using the amide from preparation 145 and the method described for preparation 15 to yield a brown foam (280 mg, 100 %).
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: rotamers –0.14 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.08-1.12 (3H, m), 2.54-3.20 (11H, m), 3.60-3.65/3.74-3.77 (2H, 2x t), 4.56-4.66 (2H, 2x s), 4.78-4.84 (1H, m), 6.80-7.24 (1H, m), 8.10 (s), 8.31 (s); LCMS APCI m/z 617 $[M+H]^+$

126

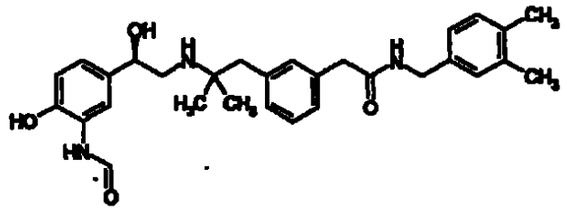
Example 1 : *N*-Benzyl-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide



Preparation 15 (24 mg, 40 µmol), formic acid (0.5 mL), tetrahydrofuran (5 mL) and water (0.5 mL) were heated to 90 °C for 18 h. A further aliquot of formic acid (0.5 mL) and tetrahydrofuran (5 mL) were added and heating continued for a further 18 h. The solvent was removed and the product purified by chromatography (0-10 % methanol in dichloromethane + 0.3 % ammonia). The product was dissolved in methanol (x3) and evaporated (10 mg).

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1.05-1.09 (6H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.78-2.83 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.65 (1H, dd), 6.82-6.86 (1H, m), 6.99 (1H, dd), 7.03-7.06 (1H, m), 7.13-7.28 (7H, m), 8.08 (d), 8.28 (s), 8.55 (s), 8.61 (s); MS (APCI) m/z 476 $[M+H]^+$; HRMS $C_{28}H_{33}N_3O_4$ 476.2544 $[M+H]^+$ found 476.2533.

Example 2 : *N*-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide

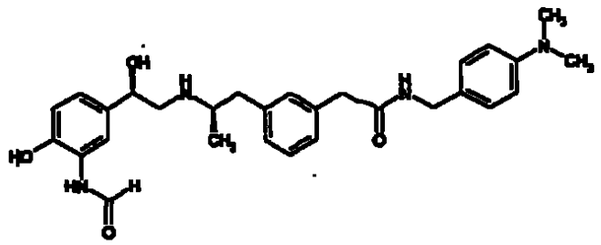


Prepared using the amide from Preparation 16 and the method described for Example 1.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1.05-1.08 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.67-2.94 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.62 (1H, dd), 4.65 (1H, dd), 6.81-7.06 (6H, m), 7.12-7.24 (3H, m), 8.07 (d), 8.27 (s), 8.55 (s), 8.61 (s).

MS (APCI) M/Z 504 $[M+H]^+$; HRMS $C_{30}H_{37}N_3O_4$ 504.2857 $[M+H]^+$ FOUND 504.2842.

Example 3: *N*-[4-(dimethylamino)benzyl]-2-{3-[(2*R*)-2-{[(2*R*)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-hydroxyethyl]amino}propyl]phenyl} acetamide

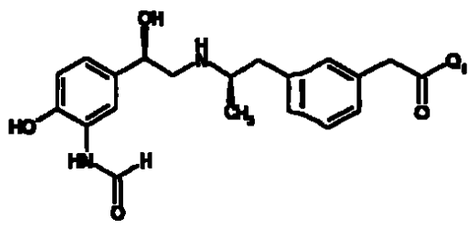


A mixture of the product of preparation 27, (131 mg, 0.21 mmol) and triethylamine trihydrofluoride (16 μL, 0.10 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was stirred at room temperature for 3 days. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1 to afford the title compound as a brown foam in 36% yield, 18 mg.

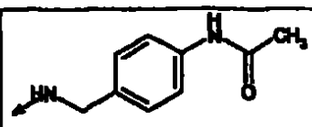
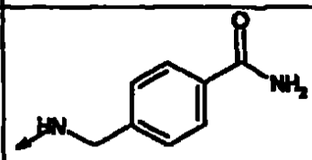
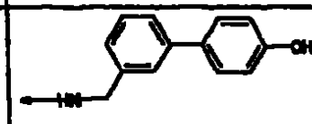
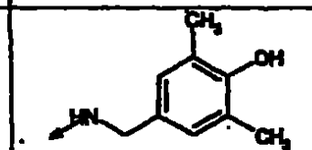
^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3) δ: 1.07 (3H, m), 2.57 (1H, dd), 2.67-2.76 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m), 2.87 (6H, s), 3.47 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.68 (1H, dd), 6.67-6.71 (2H, m), 6.77-6.79 (2H, d), 6.90 (1H, m), 6.97-7.70 (m, 6H), 7.97 (d), 8.27 (s), 8.35 (s); LRMS APCI *m/z* 619 [M+H]

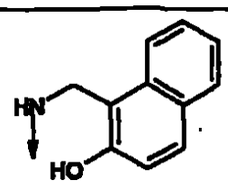
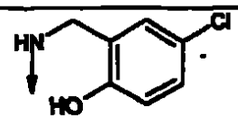
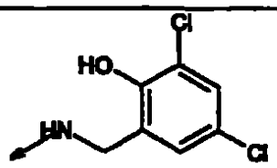
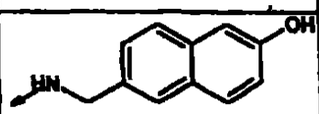
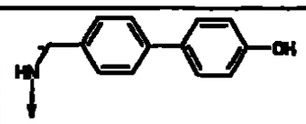
Examples 4 to 12

The following compounds, of the general formula shown below were prepared using a method similar to that described for example 3. The appropriate starting material was treated with 1-1.1eq of triethylamine trihydrofluoride at room temperature for 18-72hours.



No.	Q_1	Data	Yield

4		^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3) δ: 1.00 (3H, d), 2.09 (3H, s), 2.55 (1H, dd), 2.64-2.71 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.13 (m, 1H), 3.49 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.64-4.69 (1H, m), 6.76 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.06 (1H, m), 7.09-7.19 (4H, m), 7.45 (2H, d), 7.99 (d), 8.03 (s), 8.28 (s), 8.35 (s); LRMS APCI m/z 517 [M-H]$^-$	17%
5		^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl_3) δ: 1.09 (3H, d), 2.60 (1H, dd), 2.74-2.82 (2H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.53 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.61 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.08-7.10 (1H, m), 7.12-7.25 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.99 (d), 8.28 (s), 8.56 (s) LRMS APCI m/z 503 [M-H]$^-$	12%
*6		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05, 1.07 (3H, d), 2.54-3.06 (5H, m), 3.53 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.60-4.65 (1H, m), 6.80-7.42 (14H, m), 8.00 (1H, s), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H]$^+$	10%
*7		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.07,1.08 (3H, d), 2.14 (6H, s), 2.54-3.02 (5H, m), 3.47 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.56-4.64 (1H, m) 6.76-7.22 (8H, m), 7.97 (1H, s), 8.27 (s), 8.56 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H]$^+$	31%

*8		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.96, 0.97 (3H, d), 2.42-2.84 (5H, m), 3.46 (2H, s), 4.54-4.60 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.76-7.40 (8H, m), 7.66-7.74 (3H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.27 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 528 $[M+H]^+$	38%
*9		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.07, 1.08 (3H, d), 2.58-3.00 (5H, m), 3.51 (2H, s), 4.29 (2H, s), 4.58-4.64 (1H, m), 6.71-7.23 (9H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (s), 8.56 (s); LRMS APCI m/z 512 $[M+H]^+$	25%
*10		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09, 1.10 (3H, d), 2.58-3.04 (5H, m), 3.52 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 7.05-7.24 (8H, m), 7.97 (1H, s), 8.29 (s), 8.57 (s); LRMS APCI m/z 546 $[M+H]^+$	24%
*11		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.02, 1.04 (3H, d), 2.54-2.94 (5H, s), 3.52 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.55-4.60 (1H, m), 6.76-7.29 (9H, m), 7.53-7.61 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (s), 8.55 (s); LRMS APCI m/z 528 $[M+H]^+$	30%
*12		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05, 1.06 (3H, d), 2.46-2.98 (5H, m), 3.51 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.52-4.60 (1H, m), 6.75-7.25 (10H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.27 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 554 $[M+H]^+$	35%

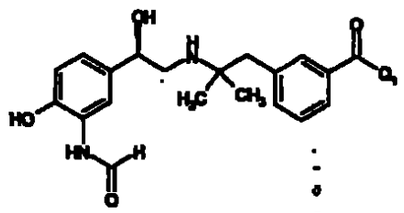
* crude compounds were azeotroped with 2M methanolic ammonia before

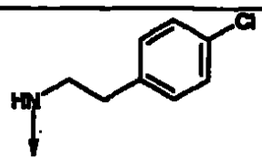
130

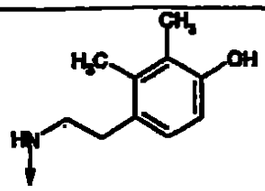
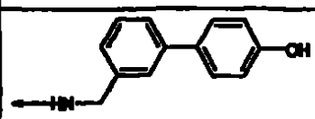
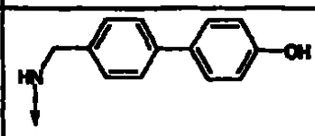
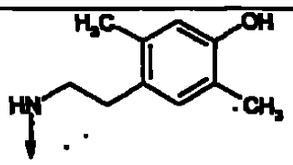
purification by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 90:10:1. This was followed by further azeotropes in methanol (x3) and diethyl ether (x3) to afford desired products as white solids

Examples 13 to 23

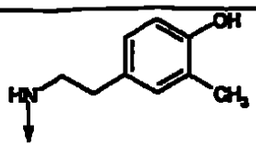
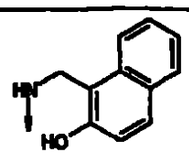
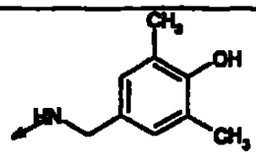
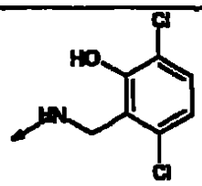
The following compounds, of the general formula shown below were prepared using a method similar to that described for example 3. The appropriate starting material was treated with 1-1.1eq of triethylamine trihydrofluoride at room temperature for 18-72hours.



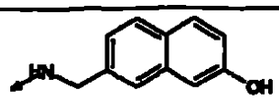
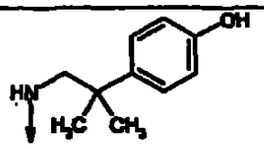
No.	Q_1	Data	Yield
13		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09, 1.10 (3H, 2xs), 1.14, 1.16 (3H, 2xs), 2.76-3.04 (6H, m), 3.56 (2H, m), 4.67 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.02 (1H, m), 7.20-7.28 (4H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.12 (1H, d), 8.29 (s), 8.64 (s); LRMS ESI m/z 534 $[M+Na]^+$	65%

14		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.70-3.02 (6H, m), 3.51 (2H, t), 4.62-4.68 (1H, m), 6.79-6.81 (1H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.69 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 520 $[M+H]^+$	90%
*15		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.72-2.98 (4H, m), 4.58-4.67 (3H, m), 6.77-7.00 (4H, m), 7.16-7.73 (10H, m), 8.04 (1H, s), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 554 $[M+H]^+$	39%
16		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.72-3.00 (4H, m), 4.54-4.70 (3H, m), 6.78-6.86 (3H, m), 6.97-6.99 (1H, d), 7.34-7.58 (8H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.27 (s), 8.59 (s); LRMS APCI m/z 554 $[M+H]^+$	41%
*17		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.75-3.06 (6H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.83-6.88 (3H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.11 (s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 520 $[M+H]^+$	40%

132

*18		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.71-3.00 (6H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.63-6.65 (1H, m), 6.83-7.39 (6H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 506 $[M+H]^+$	43%
*19		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.77-3.00 (4H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.38-6.40 (1H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, d), 7.26-7.48 (5H, m), 7.70-7.78 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.28 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 528 $[M+H]^+$	33%
*20		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.75-3.00 (4H, m), 4.37-4.46 (2H, m), 4.64-4.82 (1H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.91 (2H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.28 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 506 $[M+H]^+$	48%
*21		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.13 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.80-3.06 (4H, m), 4.52 (2H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.00-7.25 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.62 (s); LRMS APCI m/z 546 $[M+H]^+$	20%

133

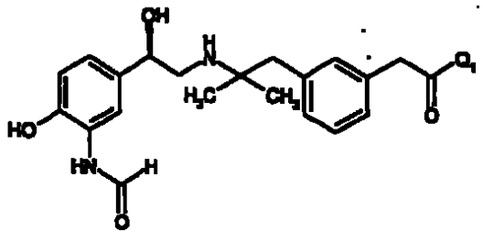
*22		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.07 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.73-2.98 (4H, m), 4.63-4.76 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.60-7.80 (5H, m), 8.04 (1H, s), 8.26 (s), 8.60 (s); LRMS APCI m/z 528 $[M+H]^+$	62%
23		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.07 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.33 (6H, s), 2.74-2.96 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.56-4.70 (2H, m), 6.72-6.74 (1H, d), 6.82-6.84 (1H, d), 7.04 (1H, m), 7.20-7.36 (4H, m), 7.49-7.57 (2H, m) 8.06 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 520 $[M+H]^+$	35%

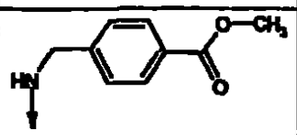
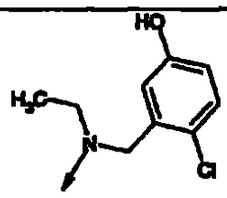
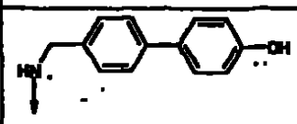
Example 14: was azeotroped with 2M methanolic ammonia before purification.

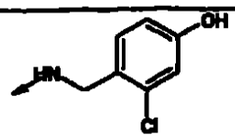
* crude compounds were azeotroped with 2M methanolic ammonia before purification by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 90:10:1. This was followed by further azeotropes in methanol (x3) and diethyl ether (x3) to afford desired products as white solids

Examples 24 to 27

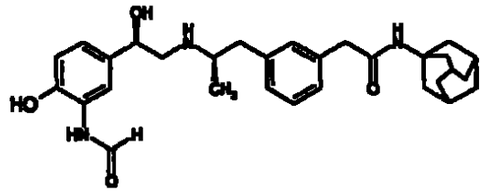
The following compounds, of the general formula shown below were prepared using a method similar to that described for example 3. The appropriate starting material was treated with 1-1.1eq of triethylamine trihydrofluoride at room temperature for 18-72 hours.



No.	Q_1	Data	Yield
24		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.63-2.87 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.56-4.60 (1H, m), 6.78-6.80 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.00-7.02 (1H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.87-7.89 (2H, d), 7.98-7.99 (d), 8.21 (s), 8.54 (s); LRMS ESI m/z 534 $[M+H]^+$	75%
25		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.96-1.04 (9H, m), 2.60-2.88 (4H, m), 3.16-3.33 (2H, m), 3.66, 3.79 (2H, 2xs), 4.61, 4.66 (2H, 2xs), 4.64, 4.79 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.73-6.79 (2H, m), 6.92-7.19 (6H, m), 7.98 (1H, m), 8.23 (s), 8.65 (s); LRMS APCI m/z 554 $[M+H]^+$	41%
26		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.61-2.84 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.54-4.57 (1H, m), 6.75-6.77 (3H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.08-7.18 (6H, m), 7.33-7.40 (4H, m), 7.98 (s), 8.21 (s), 8.56 (s); LRMS ESI m/z 568 $[M+H]^+$	93%

27		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.66-2.93 (4H, m), 3.52 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.99-7.22 (6H, m), 8.06 (1H, d), 8.28 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 526 $[M+H]^+$	44%

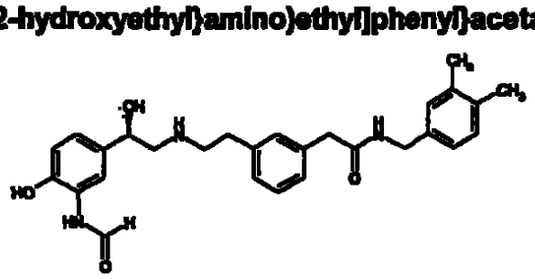
Example 28: *N*-1-Adamantyl-2-{3-[(2*R*)-2-{[(2*R*)-2-[3-(formylamino)phenyl]-2-hydroxyethyl}amino)propyl]phenyl}acetamide



A mixture of the product of preparation 34 (500 mg, 0.81 mmol) and ammonium fluoride (200 mg, 5.4 mmol) in methanol (5 mL) and water (1.5 mL) was heated at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:0.1, to afford the title compound as a foam in 84% yield, 347 mg.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05-1.10 (m, 3H), 1.64-1.74 (6H, m), 1.98-2.03 (9H, m), 2.36-2.98 (5H, m), 3.36 (2H, s), 4.46-4.60 (1H, m), 6.46-7.20 (6H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (s), 8.56 (s); LRMS ESI m/z 506 $[M+H]^+$

Example 29: *N*-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-{3-[2-{[(2*R*)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxy phenyl]-2-hydroxyethyl}amino)ethyl]phenyl}acetamide

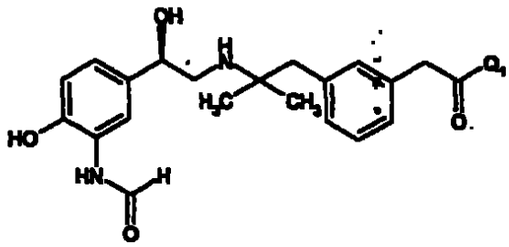


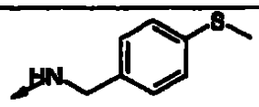
36

The title compound was prepared from the product of preparation 102, using a similar method to that of examples 4-12, as solid.
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 2.20 (6H, m), 3.00 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.81 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.98(2H, m), 7.05 (2H, m), 7.20 (4H, m), 7.30 (1H, t), 8.10 (s), 8.30 (s); LRMS ESI 476 $[M+H]^+$

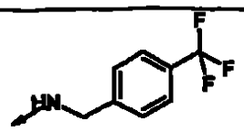
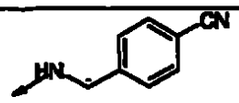
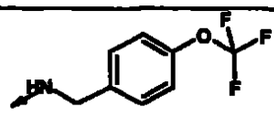
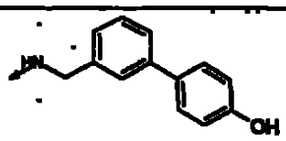
Examples 30 to 37

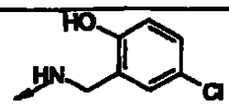
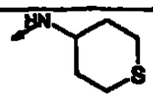
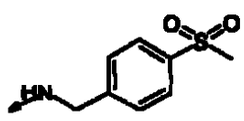
The following compounds, of the general formula shown below were prepared using a method similar to that described for example 3. The appropriate starting material was treated with 1-1.1eq of triethylamine trihydrofluoride at room temperature for 18-72hours.



No.	Q_1	Data	Yield
30		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.94 (3H, s), 0.97 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.56-2.81 (4H, m), 3.43 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.52-4.55 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03-7.13 (7H, m), 7.98 (d), 8.19 (s), 8.52 (s); LRMS ESI m/z 522 $[M+H]^+$	26%

137

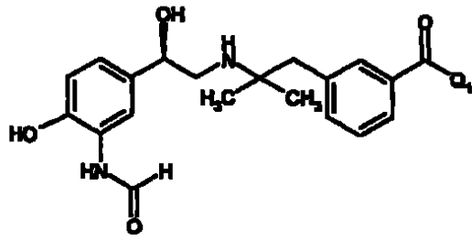
31		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.60-2.85 (4H, m), 3.49 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.54-4.59 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.08-7.18 (3H, m), 7.31 (2H, d), 7.48 (2H, d), 8.00 (d), 8.22 (s), 8.64 (s); LRMS APCI m/z 544 $[M+H]^+$	27%
32		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.97 (3H, s), 1.00 (3H, s), 2.59-2.86 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.53-4.56 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.98 (1H, bd), 7.08-7.17 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.55 (2H, d), 8.00 (1H, d), 8.22 (s), 8.64 (s); LRMS ESI m/z 501 $[M+H]^+$	38%
33		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.00 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.62-2.86 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.14-7.23 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.07 (1H, d0, 8.29 (s), 8.64 (s); LRMS APCI m/z 560 $[M+H]^+$	49%
34		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 2.51-2.83 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.52-4.55 (1H, m), 6.73-6.76 (3H, m), 6.90-6.97 (2H, m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.20-7.33 (5H, m), 7.99 (1H, bs), 8.21 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 568 $[M+H]^+$	82 %

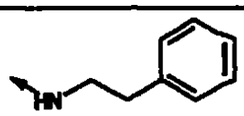
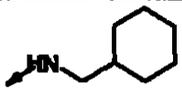
35		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.99 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.61-2.86 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 6.64-6.66 (1H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 6.92-7.16 (8H, m), 7.99 (1H, d), 8.22 (s), 8.54 (s); LRMS APCI m/z 526 $[M+H]^+$	50%
36		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.02 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.44-1.55 (2H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 2.52-2.87 (8H, m), 2.39 (2H, s), 3.55-3.61 (1H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.76 (1H, d), 6.93-6.98 (2H, m), 7.07-7.16 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.23 (s), 8.55 (s); LRMS APCI m/z 486 $[M+H]^+$	40%
37		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.67-2.95 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.60 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.14-7.25 (4H, m), 7.44 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.28 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 554 $[M+H]^+$	

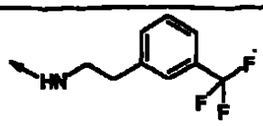
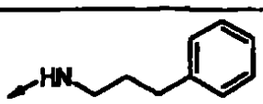
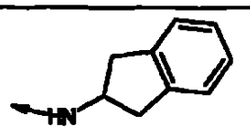
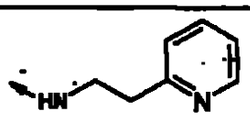
Examples 38 to 46

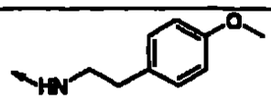
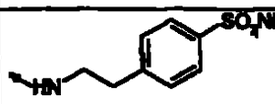
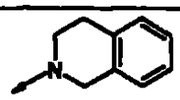
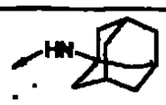
The appropriate amides, triethylamine trihydrofluoride (1 equivalent) in tetrahydrofuran (5 mL) was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue treated with methanolic ammonia and evaporated (x3) to leave a foam which was taken up in dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1 filtered, then purified by column chromatography on silica gel, eluting with

dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1 to afford the title compound as a film which was dissolved in methanol and evaporated (x3), then suspended in diethylether and evaporated (x3) to yield a white solid.

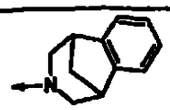
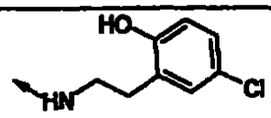


No.	Q_1	Data	Yield
38		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.07 (3H, s), 1.14 (3H, s); 2.73-3.00 (6H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 6.83 (1H, d), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16-7.40 (7H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 8.09 (1H, d), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 476 $[M+H]^+$	52%
39		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 0.94-1.34 (11H, m), 1.58-1.80 (6H, m), 2.74-3.00 (4H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.83 (1H, d), 7.02-7.06 (1H, m), 7.32-7.31 (2H, m), 7.37-7.73 (2H, m), 8.07 (1H, d), 8.30 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 468 $[M+H]^+$	65%
40		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.46-1.80 (6H, m), 2.76-2.95 (4H, m), 3.35 (2H, bs), 3.69 (2H, bs), 4.62-4.65 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.99-7.02 (1H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 438 $[M+H]^+$	69%

41		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.69-3.03 (6H, m), 3.47-3.67 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 6.82 (1H, d), 7.00-7.06 (1H, m), 7.30-7.64 (8H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 542 $[M+H]^+$	52%
42		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.88-1.98 (2H, m), 2.64-2.80 (4H, m), 2.89-3.00 (2H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.98-7.08 (1H, m), 7.10-7.30 (5H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.27 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 488 $[M+H]^+$	59%
43		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.71-3.04 (8H, s), 4.50-4.80 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.96-7.06 (1H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d), 8.27 (s), 8.61 (s); LRMS APCI m/z 488 $[M+H]^+$	56%
44		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.70-2.97 (4H, m), 3.06 (2H, t), 3.71 (2H, t), 4.64-4.68 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.18-7.38 (4H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.72 (1H, t), 8.08 (1H, s), 8.28 (s), 8.45 (1H, d), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 477 $[M+H]^+$	62%

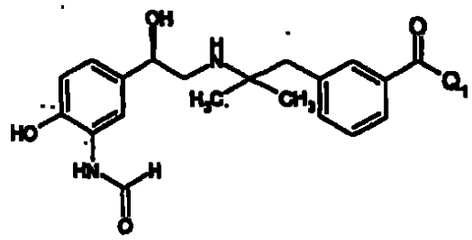
45		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.70-3.00 (6H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.63-4.66 (1H, m), 6.80-6.86 (3H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.12 (2H, d), 7.30-7.39 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 506 $[M+H]^+$	28%
46		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.13 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.75-3.06 (6H, m), 3.62 (2H, t), 4.68-4.75 (1H, m), 6.85 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.37-7.45 (4H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.80 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.30 (s), 8.64 (s); LRMS APCI m/z 555 $[M+H]^+$	27%
47		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.14-1.24 (6H, m), 2.80-3.06 (7H, m), 3.80-3.84 (1H, bs), 3.93-3.97 (1H, bs), 4.55-4.59 (1H, bs), 4.68-4.73 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.28 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 488 $[M+H]^+$	57%
48		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.14 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.74 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.76-3.10 (4H, m), 4.56 (1H, bs), 4.64-4.72 (1H, m), 6.84 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.31-7.39 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.30 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 506 $[M+H]^+$	8%

142

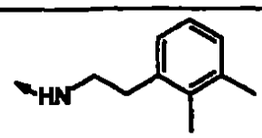
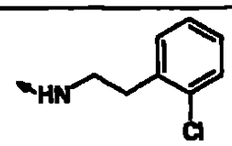
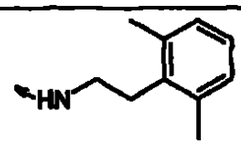
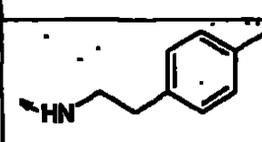
49		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.00-1.08 (6H, m), 2.00 (1H, d), 2.26-2.38 (1H, m), 2.63-3.30 (7H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 4.46-4.56 (1H, d), 4.60-4.68 (1H, m), 6.58-6.68 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.96-7.34 (7H, m), 8.08 (1H, s), 8.30 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 514 $[M+H]^+$	19%
50		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.10 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.27-3.00 (6H, m), 3.57-3.60 (2H, t), 4.63-4.71 (1H, m), 6.71 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.99-7.09 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 526 $[M+H]^+$	17%

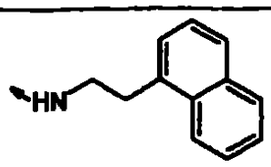
Examples 51 to 55

The following compounds, of the general formula shown below were prepared using a method similar to that described for example 3. The appropriate starting material was treated with 1-1.1eq of triethylamine trihydrofluoride at room temperature for 18-72hours.

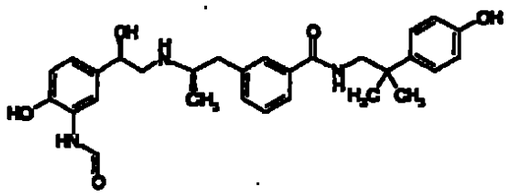


No.	Q_1	Data	Yield

51		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.69-3.01 (6H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.28 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 504 $[M+H]^+$	81%
52		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.69-2.96 (4H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.82 (1H, d), 7.00-7.03 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.28 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 510 $[M+H]^+$	79%
53		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.05 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.95-3.01 (4h, m), 3.43-3.49 (2H, m), 4.64-4.67 91H, m), 6.83 (1H, d), 6.95-6.97 (3H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (s), 8.63 (s); LRMS APCI m/z 504 $[M+H]^+$	96%
54		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.69-2.98 (6H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.82 (1H, d), 7.00-7.14 (5H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (s), 8.62 (s); LRMS APCI m/z 504 $[M+H]^+$	86%

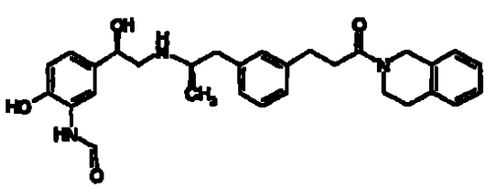
55		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.68-3.02 (4H, m), 3.62-3.97 (2H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 6.83 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.34-7.48 (6H, m), 7.62 (1H, s), 7.65-7.67 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.29 (s), 8.62 (s); LRMS APCI m/z 526 $[M+H]^+$	76%

Example 56: 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide



The title compound was prepared from the product of preparation 138, using a method similar to that of examples 38-50, as a brown glass (35 mg, 31 %)
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.03 (3H, d), 1.27 (6H, s), 2.56-2.90 (4H, m), 3.45 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 6.67-6.72 (3H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.19-7.26 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.91 (d), 8.21 (s), 8.51 (s); LRMS APCI m/z 506 $[M+H]^+$

Example 57: *N*-{5-[(1*R*)-2-{(1*R*)-2-{3-[3-(3,4-Dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-3-oxopropyl]phenyl}-1-methylethylamino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide



The title compound was prepared from the product of preparation 138, using a method similar to that of examples 38-50, as a brown glass (35 mg, 31 %)

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1.00-1.05 (3H, m), 2.48-2.92 (11H, m), 3.59 (1H, t), 3.73 (1H, t), 4.54-4.65 (3H, m), 6.75-7.18 (10H, m), 7.97 (s), 8.28 (d), 8.56 (d); LRMS APCI m/z 502 $[M+H]^+$

The ability of the compounds of the formula (1) to act as potent β2 agonists therefore mediating smooth muscle relaxation may be determined by the measure of the effect of beta-2 adrenergic receptor stimulation on electrical field stimulated-contraction of guinea pig trachea strips.

Guinea-pig trachea

Male, Dunkin-Hartley guinea pigs (475-525g) are killed by CO_2 asphyxiation and exsanguination from the femoral artery and the trachea is isolated. Four preparations are obtained from each animal, starting the dissection immediately below the larynx and taking 2.5 cm length of trachea. The piece of trachea is opened by cutting the cartilage opposite the trachealis muscle, then transverse sections, 3-4 cartilage rings wide, are cut. The resulting strip preparations are suspended in 5 ml organ baths using cotton threads tied through the upper and lower cartilage bands. The strips are equilibrated, un-tensioned, for 20 minutes in a modified Krebs Ringer buffer (Sigma K0507) containing 3 μM indomethacin (Sigma I7378), 10 μM Guanethidine (Sigma G8520) and 10 μM Atenolol (Sigma A7655), heated at 37°C and gassed with 95% O_2/5% CO_2, before applying an initial tension of 1 g. The preparations are allowed to equilibrate for a further 30-45 minutes, during which time they are re-tensioned (to 1 g) twice at 15-minute intervals. Changes in tension are recorded and monitored via standard isometric transducers coupled to a data-collection system (custom-designed at Pfizer). Following the tensioning equilibration, the tissues are subjected to electrical field stimulation (EFS) using the following parameters : 10 s trains every 2 minutes, 0.1 ms pulse width, 10 Hz and just-maximal voltage (25 Volts) continuously throughout the length of the experiment. EFS of post-ganglionic cholinergic nerves in the trachea results in monophasic contractions of the smooth muscle and twitch height is recorded. The organ baths are constantly perfused with the above-described Krebs Ringer buffer by means of a peristaltic pump system (pump flow rate 7.5 ml / minute) throughout the

experiment, with the exception of when a beta-2 agonist according to the present invention is added, the pump is then stopped for the time of the cumulative dosing to the bath and started again after maximal response is reached for the wash-out period.

Experimental protocol for assessment of potency and efficacy

Following equilibration to EFS, the peristaltic pump is stopped and the preparations 'primed' with a single dose of 300 nM isoprenaline (Sigma I5627) to establish a maximal response in terms of inhibition of the contractile EFS response. The isoprenaline is then washed out over a period of 40 minutes. Following the priming and wash-out recovery, a standard curve to isoprenaline is carried out on all tissues (isoprenaline Curve 1) by means of cumulative, bolus addition to the bath using half log increments in concentration. The concentration range used is 1^{e-9} to $1^{e}/3^{e-6}$ M. At the end of the isoprenaline curve the preparations are washed again for 40 minutes before commencing a second curve, either to isoprenaline (as internal control) or a beta-2 agonist according to the present invention. Beta-2 agonist responses are expressed as percentage inhibition of the EFS response. Data for beta-2 agonist are normalised by expressing inhibition as a percentage of the maximal inhibition induced by isoprenaline in Curve 1. The EC_{50} value for beta-2 agonist according to the present invention refers to the concentration of compound required to produce half maximal effect. Data for beta-2 agonists according to the present invention are then expressed as relative potency to isoprenaline defined by the ratio (EC_{50} beta-2 agonist)/(EC50 isoprenaline).

Confirmation of beta-2 mediated functional activity

Beta-2 agonist activity of test compounds is confirmed using the protocol above, however, prior to constructing the curve to beta-2 agonist according to the present invention, the preparations are pre-incubated (for a minimum of 45 minutes) with 300 nM ICI 118551 (a selective β2 antagonist) which results in the case of a beta-2 mediated effect in a rightward-shift of the test compound dose response curve.

According to another alternative, the agonist potency for the β2 receptor of the compounds of the formula (1) may also be determined by the measure of the concentration of compound according to the present invention required to produce half maximal effect (EC_{50}) for the β2 receptor.

Compound Preparation

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

Cell Culture

CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human β2 adrenergic receptor (from Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 and Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHOhβ2) were grown in Dulbeccos MEM/ NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) supplemented with 10 % foetal bovine serum (Sigma, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), 2 mM glutamine (Sigma, G7513), 500 µg/ml geneticin (Sigma, G7034) and 10 µg/ml puromycin (Sigma, P8833). Cells were seeded to give about 90 % confluency for testing.

Assay Method

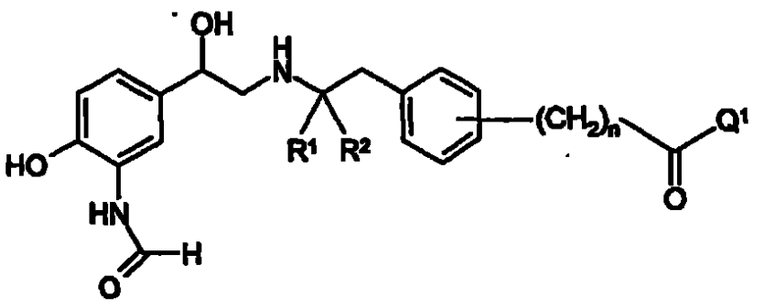
25 µl / well each dose of compound was transferred into a cAMP- Flashplate® (NEN, SMP004B), with 1% DMSO as basal controls and 100 nM Isoprenaline as max controls. This was diluted 1:2 by the addition of 25 µl / well PBS. Cells were trypsinised (0.25% Sigma, T4049), washed with PBS (Gibco, 14040-174) and resuspended in stimulation buffer (NEN, SMP004B) to give $1x10^6$ cells / ml CHOhB2. Compounds were incubated with 50 µl / well cells for 1 hour. Cells were then lysed by the addition of 100 µl / well detection buffer (NEN, SMP004B) containing 0.18 µCi / ml ^{125}I-cAMP (NEN, NEX-130) and plates were incubated at room temperature for a further 2 hours. The amount of ^{125}I-cAMP bound to the Flashplate® was quantified using a Topcount NXT (Packard),

normal counting efficiency for 1 minute. Dose-response data was expressed as % Isoprenaline activity and fitted using a four parameter sigmoid fit.

It has thus been found that the compounds of formula (1) according to the present invention that are illustrated in examples 1 to 57 above show a β2 cAMP EC_{50} below 5nM.

CLAIMS

1. A compound of general formula (1),



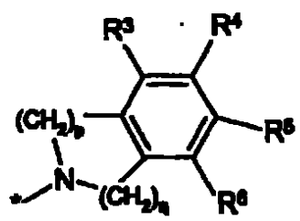
(1)

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

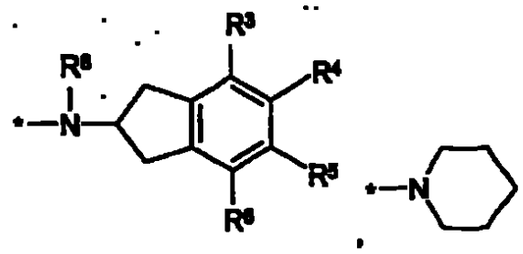
- R^1 and R^2 are independently selected from H and C_1-C_4 alkyl;

- n is 0, 1 or 2;

- Q^1 is a group selected from,

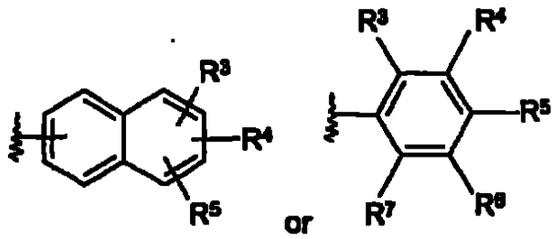


wherein p is 1 or 2 and q is 1 or 2, said group being optionally bridged by one carbon atom,



and a group *-NR^6-Q^2-A wherein 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

one or more carbon atoms, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl or a group



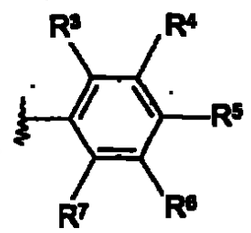
- R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CO_2R^9, CF_3, CN, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted with 1 to 3 groups selected from OR^9, halo and C_1-C_4 alkyl;

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

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

2. A compound according to claim 1 wherein Q^1 is a group *-NH-Q^2-A, wherein A is cyclohexyl or adamantyl.

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

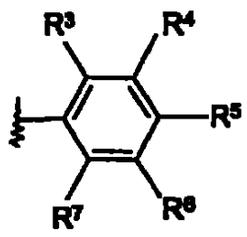


wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CN, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ and phenyl optionally substituted

with 1 to 3 groups selected from OR^9, halo and C_1-C_4 alkyl provided at least 2 of R^3 to R^7 are equal to H;

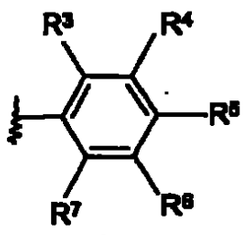
wherein R^9 and R^{10} are the same or different and are selected from H or C_1-C_4 alkyl.

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



wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are the same or different and are selected from H, OH, CH_3, OCH_3, OCF_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $N(C=O)CH_3$, $C(=O)NH_2$, $COOCH_3$, SO_2CH_3, SO_2NH_2, CN, halo, CF_3, and phenyl optionally substituted with OH.

5. A compound according to claim 1 wherein A is a group



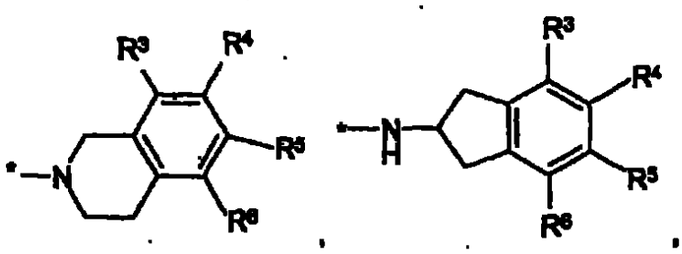
wherein one of R^3 to R^7 is OH or phenyl substituted with OH.

6. A compound according to claim 1 wherein A is naphthyl optionally susbstituted with OH.

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

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

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



wherein R_3, R_4, R_5 and R_6 are H.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein R^1 is H or C_1-C_4 alkyl and R^2 is C_1-C_4 alkyl.

11. A compound according to claim 10 wherein R^1 is H or CH_3 and R^2 is H or CH_3.

12. A compound according to claim 1 to 11 wherein n is 0 or 1.

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

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

15. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
N-Benzyl-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(2-Chlorophenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(2-naphthalen-1-ylethyl)benzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-[2-(4-methylphenyl)ethyl]benzamide;

N-[2-(2,6-Dimethylphenyl)ethyl]-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]benzamide;

N-[2-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropylbenzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-phenethyl-benzamide;

N-Cyclohexylmethyl-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]benzamide;

N-[5-((1*R*)-2-[1,1-Dimethyl-2-[3-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]ethylamino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-[2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]benzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-(3-phenylpropyl)benzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-indan-2-ylbenzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)benzamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamide;

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-2-(3-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;

N-[5-(2-[(1*R*)-2-[3-(3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl)-phenyl]-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamide

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamide;
N-(4-Acetylaminobenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
4-[[2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetylamino]methyl]benzamide;
N-AdamantaN-1-yl-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(2-hydroxy-naphthaleN-1-ylmethyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(6-hydroxy-naphthaleN-2-ylmethyl)benzamide;
N-(3,6-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]ethyl}phenyl)acetamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)benzamide;
N-Adamantan-1-yl-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
N-[5-(2-{2-[3-(10-Aza-tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-triene-10-carbonyl)phenyl]-1,1-dimethylethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]-formamide;
2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamide;

4-{[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-acetylamino]methyl}benzoic acid methyl ester;
2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4-trifluoromethoxy-benzyl)acetamide;
N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-cetamide;
N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-phenyl)acetamide;
2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamide;
2-(3-{(2R)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(2-hydroxynaphthalen-1-ylmethyl)acetamide;
N-(5-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
N-(3,5-Dichloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(6-hydroxynaphthalen-2-ylmethyl)acetamide;
2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)acetamide;
N-(4-Cyano-benzyl)-2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-phenyl)-acetamide;
2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-phenyl)-*N*-(4-methanesulfonyl-benzyl)-acetamide;
2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-phenyl)-*N*-(4-methylsulfanyl-benzyl)-acetamide;
2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-phenyl)-*N*-(4-trifluoromethyl-benzyl)-acetamide;
2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl)acetamide;

156

N-[2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]-benzamide;
2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]phenyl)-*N*-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)-acetamide;
3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl]-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
N-(2-Chloro-4-hydroxybenzyl)-2-(3-[(2*R*)-2-[(2*R*)-(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl]phenyl)acetamide;
N-[2-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-ethyl]-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]benzamide;
3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl]-*N*-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]phenyl)-*N*-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)acetamide;
N-(5-Chloro-2-hydroxybenzyl)-2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl]phenyl)acetamide; and,
N-[5-[(1*R*)-2-((1*R*)-2-[3-[3-(3,4-Dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl)-3-oxopropyl]phenyl]-1-methylethylamino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]formamide.

16. 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 15 or a pharmaceutically acceptable salt or derived form thereof.

17. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 15 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use as a medicament.

18. The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 15 or, of a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

153

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolytis,

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

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

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

- acute lung injury,

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

19. A method of treatment of a mammal, including a human being, with a β2 agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 15 or with a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof.

20. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 15 with other therapeutic agent(s) selected from:

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

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

(c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,

(d) α_1- and α_2-adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,

(e) muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,

(f) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,

(g) Theophylline,

(h) Sodium cromoglycate,

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

(j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,

(k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,

(l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF-α) agents,

(m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,

(n) Kinin-B_1- and B_2-receptor antagonists,

(o) Immunosuppressive agents,

(p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),

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

(r) Elastase inhibitors,

(s) Adenosine A2a receptor agonists,

(t) Inhibitors of urokinase,

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

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

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

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

(y) Antibiotics,

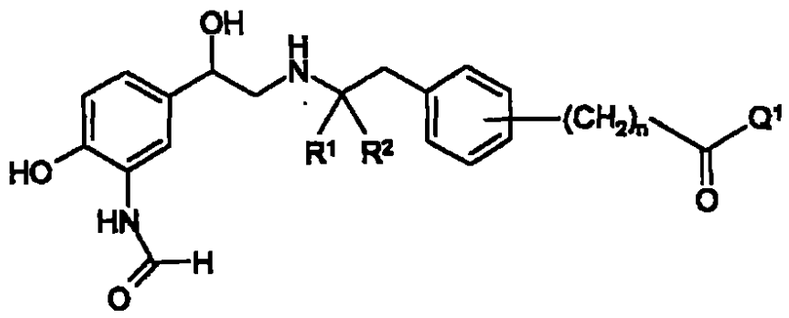
(z) HDAC inhibitors, and,

(aa) PI3 kinase inhibitors.

160

DERIVADOS DE FORMAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

Esta invención se refiere a agonistas de β2 de fórmula general:



(1)

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

Los adrenoceptores son miebros de la gran super-familia de receptores acoplados a proteína G. La subfamilia de adrenoceptores se autodivide en las subfamilias α y β, estando compuesta la subfamilia β de al menos 3 subtipos de receptor: β1, β2 y β3. Estos receptores muestran patrones de expresión diferenciales en tejidos de diversos sistemas y órganos de mamíferos. Los receptores (β2) β2 adrenérgicos se expresan principalmente en células de músculo liso (por ejemplo, músculos lisos vascular, bronquial, uterino o intestinal), mientras que los receptores β3 adrenérgicos se expresan principalmente en tejidos grasos (por lo tanto, los agonistas de β3 pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes) y los receptores β1 adrenérgicos se expresan principalmente en tejidos cardíacos (por lo tanto, los agonistas de β1 se usan principalmente como estimulantes

cardíacos).

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

Los glucocorticoesteroides, anti-leucotrienos, teofilina, cromonas, anti-colinérgicos y agonistas de β2 constituyen clases de fármacos que se usan actualmente para tratar enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias tales como asma y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COPD). Las directrices de tratamiento para estas enfermedades incluyen agonistas de β2 inhalados de actuación tanto corta como larga. Los agonistas de β2 de comienzo rápido y actuación corta se usan para "rescatar" la broncodilatación, mientras que las formas de larga actuación proporcionan alivio sostenido y se usan como terapia de mantenimiento.

La broncodilatación se media mediante el agonismo del adrenoceptor β2 expresado en las células del músculo liso de las vías respiratorias, lo que da lugar a la relajación y por tanto a la broncodilatación. De esta manera, como antagonistas funcionales, los agonistas de β2 pueden prevenir e invertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo leucotrieno D4 (LTD4), acetilcolina, bradiquinina, prostaglandinas, histamina y endotelinas. Como los receptores β2 están tan ampliamente distribuidos en las vías respiratorias, los agonistas de β2 también pueden afectar a otros tipos de células que juegan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha informado de que

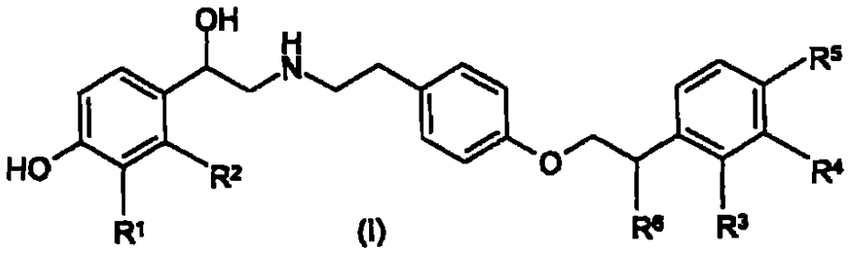
los agonistas de β2 pueden estabilizar los mastocitos. La inhibición de la liberación de sustancias broncoconstrictoras puede ser la manera en que los agonistas de β2 bloquean la broncoconstricción inducida por alergenos, ejercicio y aire frío. Además, los agonistas de β2 inhiben la neurotransmisión colinérgica en las vías respiratorias de los seres humanos, lo que puede dar lugar a una broncoconstricción refleja colinérgica reducida.

Además de las vías respiratorias, también se ha establecido que los adrenoceptores β2 también se expresan en otros órganos y tejidos y de esta forma los agonistas de β2, 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 ventajosa la disminución de la acidez gástrica, particularmente en la ulceración gástrica y péptica.

Sin embargo, numerosos agonistas de β2 tienen su uso limitado debido a su baja selectividad o a efectos secundarios adversos dirigidos por la alta exposición sistémica y principalmente mediados a través de la acción en adrenoceptores β2 expresados fuera de las vías respiratorias (temblor muscular, taquicardia, palpitaciones, agitación). Por lo tanto, se necesitan mejores agentes en esta clase.

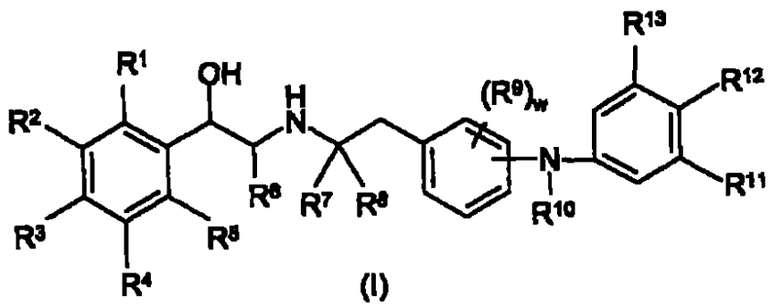
Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos agonistas de β2 que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en términos de potencia, selectividad, farmacocinética o duración de acción. En este contexto, la presente invención se refiere a nuevos agonistas de β2.

Ya se han descrito diversos derivados de formamida. Por ejemplo, el documento US2004/0006112 describe compuestos activos como agonistas de β2, de fórmula:



(I)

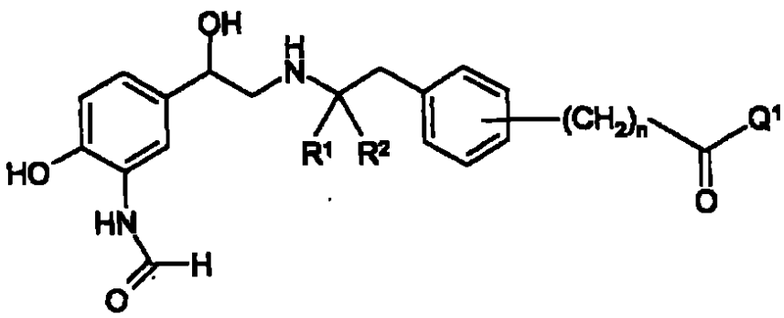
El documento US2003/0229058 describe agonistas de β2 selectivos de fórmula:



(I)

Sin embargo, ninguno de los derivados de formamida anteriores han mostrado un perfil farmacológico que les permita usarse como fármacos eficaces en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β2, tales como enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias; en particular por la vía de inhalación.

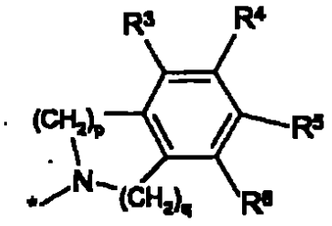
La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (1):



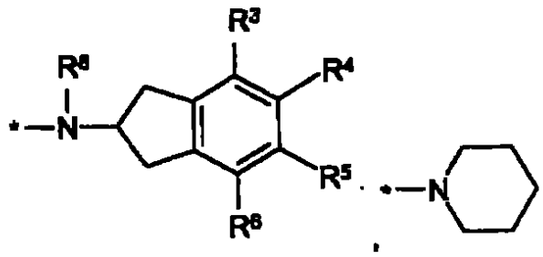
(1)

en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en 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;
- Q^1 es un grupo seleccionado entre,

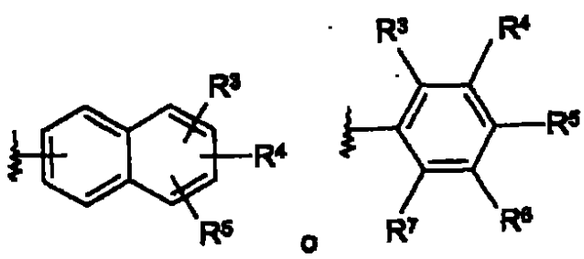


donde p es 1 ó 2 y q es 1 ó 2, estando dicho grupo opcionalmente enlazado mediante un átomo de carbono,



y un grupo *-NR^8-Q^2-A, donde Q^2 es un alquileno C_1-C_4, R^8 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo, cicloalquilo C_3-C_{10}, estando dicho cicloalquilo opcionalmente

enlazado mediante uno o más, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, átomos de carbono, tetrahidropiranilo, 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 C_1-C_4, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CN, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4

- R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

o, si es apropiado, las sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (1) son agonistas de los receptores β2, que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β2, mostrando una excelente potencia, en particular cuando se administran por la vía de inhalación.

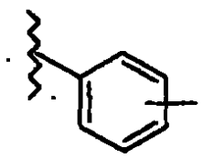
En la fórmula general (1) anterior, alquilo C_1-C_4 y alquileno C_1-C_4 indican un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o aparecen en forma de sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales O-alquilo (C_1-C_4), radicales *S*-alquilo (C_1-C_4), etc. Son ejemplos de radicales alquilo (C_1-C_4) adecuados metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo,

terc-butilo... Son ejemplos de radicales O-alquilo (C_1-C_4) adecuados metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *iso*-propiloxi, *n*-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi...

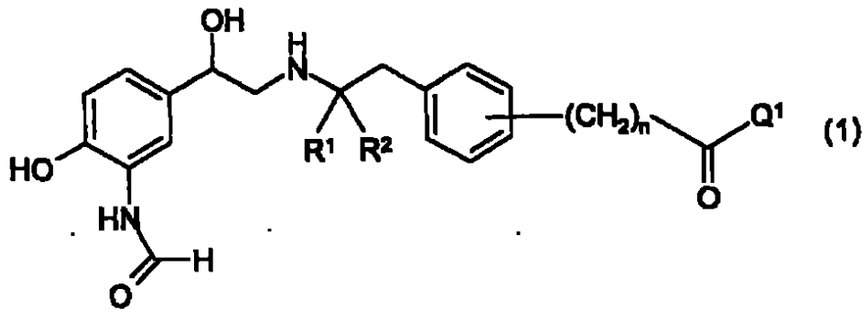
El cicloalquilo C_3-C_{10} en el que 2 átomos de carbono o más están opcionalmente enlazados mediante uno o más átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, adamantilo, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano. Son grupos cicloalquilo preferidos ciclohexilo y adamantilo.

Finalmente, halo indica un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo y yodo, en particular fluoro o cloro.

A continuación, el enlace libre del grupo fenilo tal como se muestra en la siguiente estructura,



significa que el fenilo puede estar sustituido en la posición meta o para. Los compuestos de la fórmula (1)

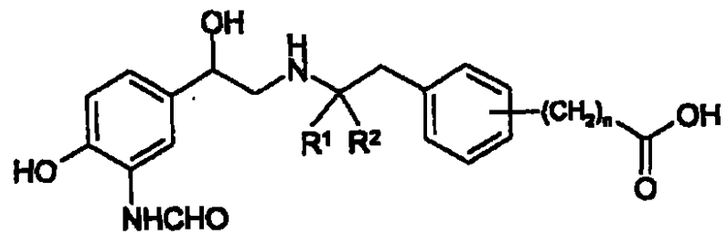


(1)

pueden prepararse usando procedimientos convencionales tales como mediante los siguientes procedimientos ilustrativos en los que Q^1, Q^2, R^1, R^2, A

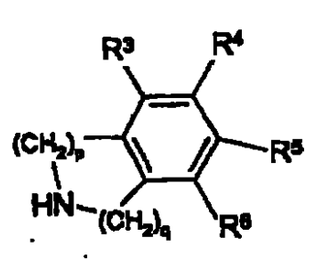
y n son como se han definido previamente para los compuestos de la fórmula (1) a menos que se indique otra cosa.

Los derivados de amida de fórmula (1) pueden prepararse acoplando un ácido de fórmula (2):

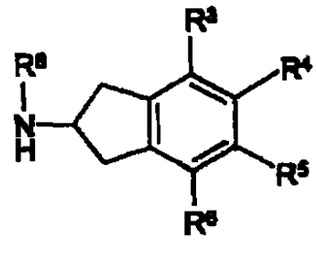


(2)

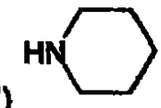
con una amina de fórmula NHR^8-Q^2-A (3),



(3'), o



(3'')



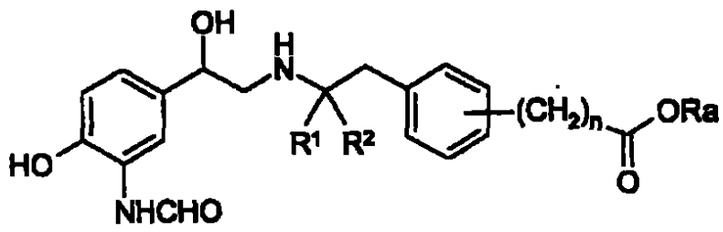
(3''').

El acoplamiento se realiza generalmente en un exceso de dicha amina como receptor de ácido, con un agente de acoplamiento convencional (por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio), 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 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 período de 1-24 horas.

Dicha amina (3), (3'), (3") o (3"') está disponible en el mercado o puede prepararse mediante procedimientos convencionales bien conocidos para un especialista en la técnica (por ejemplo, reducción, oxidación, alquilación, acoplamiento mediado por metal de transición, protección, desprotección, etc.) a partir de un material disponible en el mercado.

El ácido de fórmula (2) puede prepararse a partir del éster correspondiente de fórmula (4):

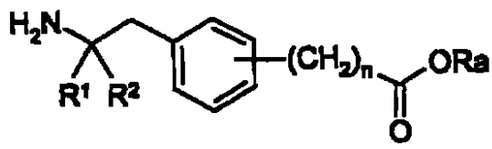


(4)

en la que Ra es un grupo protector de ácido adecuado, preferiblemente un grupo bencilo o un grupo alquilo (C_1-C_4) que incluye, pero sin limitación, metilo y etilo, de acuerdo con cualquier procedimiento bien conocido para un especialista 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 ácido o base acuosa (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua), a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, durante un período de 1 a 40 horas. Como alternativa, si el éster es un grupo bencilo, el éster puede hidrogenarse en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, paladio sobre carbono o hidróxido de paladio sobre

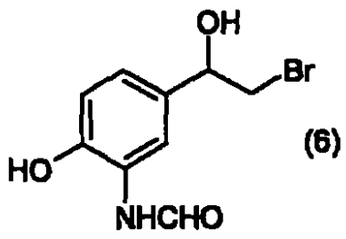
carbono) en un disolvente adecuado (metanol, etanol, amoniaco 2 M en metanol), a una temperatura comprendida entre 20ºC y 50ºC durante 1-48 h a 1-4 atmósferas de hidrógeno (101,325-405,3 KPa).

El éster de fórmula (4) puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (5):



(5)

en la que Ra y n son como se han definido previamente, con un bromuro de fórmula (6)



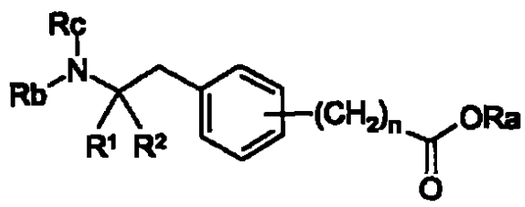
(6)

En un procedimiento típico, la amina de fórmula (5) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (6) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80ºC y 120ºC durante de 12 a 48 horas.

El bromuro de fórmula (6) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en "Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99".

La amina de fórmula (5), en la que R^1 es Me y R^2 es H, puede

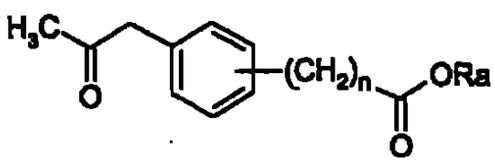
prepararse en forma del enantiómero (*R*) o (*S*) a partir de la correspondiente amina protegida correspondiente de fórmula (7):



(7)

en la que 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, dando la amina libre de fórmula (5) usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno, tales como los que se encuentran en el libro de texto Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley y Sons Inc., 1999.

La amina de fórmula (7) puede prepararse en forma de un único diastereómero por reacción de una amina de fórmula HNRbRc con una cetona de fórmula (8):



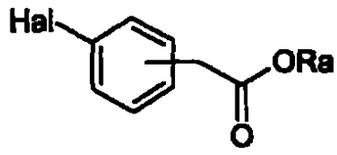
(8)

en la que Ra, Rb, Rc y n son como se han definido previamente.

En un procedimiento típico, la reacción de la cetona de fórmula (8) con la amina de fórmula HNRbRc conduce a un intermedio quiral que a su vez se

reduce mediante un agente de reducción adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro sódico de fórmula $NaCNBH_3$ o triacetoxiborohidruro sódico de fórmula $Na(OAc)_3BH$) opcionalmente en presencia de un agente secante (por ejemplo, tamices moleculares, sulfato de magnesio) y opcionalmente en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido acético), dando la amina de fórmula (7) en forma de una mezcla de diastereómeros. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C durante 3 a 72 horas. Después, el producto resultante se convierte en la sal clorhidrato o nitrato y se cristaliza selectivamente en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada (por ejemplo, isopropanol, acetato de etilo, etanol, metanol, diisopropiléter o diisopropiléter/metanol), dando (7) en forma de un único diastereómero.

La cetona de fórmula (8) en la que n = 1 puede prepararse mediante el acoplamiento mediado con paladio de un haluro de arilo de fórmula (9):



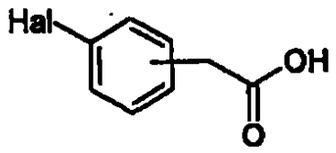
(9)

en la que Ra es como se ha definido previamente y Hal representa un átomo de 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 (9) se hace reaccionar con un enolato de estaño generado in situ por el 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 $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}Tol)_3$) en un disolvente no polar (por ejemplo, tolueno, benceno, hexano). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80ºC y 110ºC durante un período de 6 a 16 horas.

El haluro de arilo de fórmula (9) puede obtenerse por esterificación del ácido correspondiente de fórmula (10):



(10)

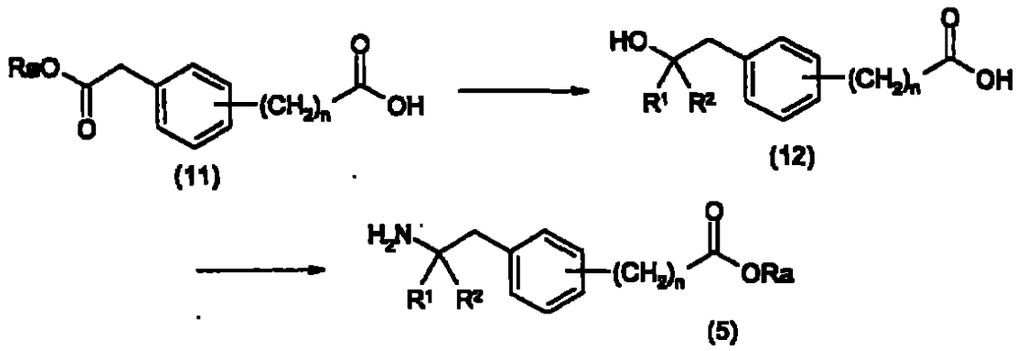
en la que Hal es como se ha definido previamente, de acuerdo con cualquier procedimiento bien conocido para un especialista en la técnica para preparar un éster a partir de un ácido, sin modificar el resto de la molécula.

En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (10) se hace reaccionar con un disolvente alcohólico de fórmula RaOH, en la que Ra es como se ha definido previamente, en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno a una temperatura entre 10ºC y 40ºC (temperatura ambiente) durante un período de 8 a 16 horas. Como alternativa, el ácido de fórmula (10) se hace reaccionar con una base (por ejemplo, carbonato potásico o de cesio) y se trata con un haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de bencilo) en un disolvente apropiado tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura entre 10ºC y 40ºC (temperatura ambiente) durante un período de 1 a 20 h.

El ácido de fórmula (10) es un producto comercial.

La amina de fórmula (5), en la que R^1 y R^2 son ambos alquilo C_1-C_4, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 1



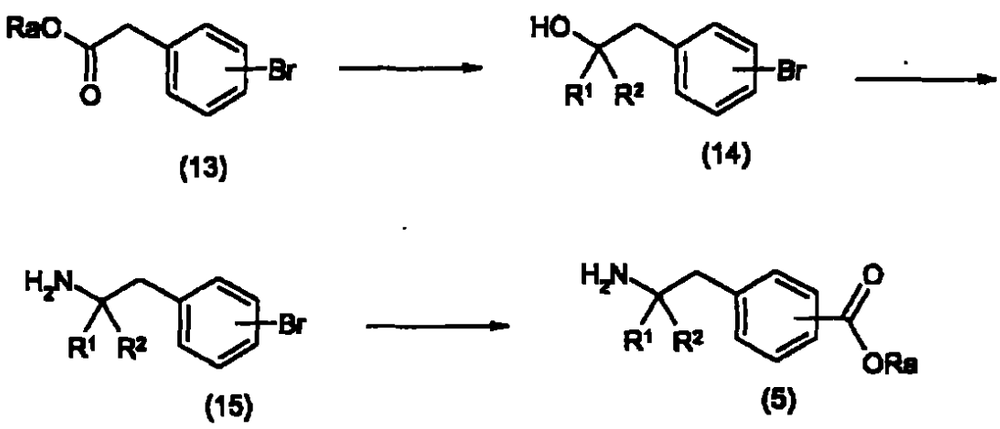
donde R^1, R^2 y Ra son como se han definido previamente.

En un procedimiento típico, el éster de fórmula (11) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R^2MgBr, R^2MgCl o R^2Li), dando el correspondiente alcohol terciario de fórmula (12) usando el procedimiento descrito anteriormente.

Después, dicho alcohol terciario de fórmula (12) se trata con un alquilnitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido acético), dando un intermedio protegido que a su vez se escinde usando metodología convencional para escindir un grupo protector de nitrógeno tal como se menciona en los libros de texto. Después, el aminoácido resultante se esterifica usando el procedimiento descrito en este documento, dando la amina de fórmula (5).

Como alternativa, la amina de fórmula (5), en la que R^1 y R^2 son ambos alquilo C_1-C_4 y n = 0, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 2



(13) (14) (15) (5)

en el que R^1, R^2 y Ra son como se han definido previamente.

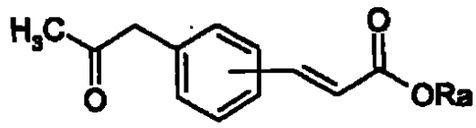
En un procedimiento típico, el éster de fórmula (13) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R^2MgBr, R^2MgCl o R^2Li), dando el alcohol terciario correspondiente de fórmula (14) usando el procedimiento descrito anteriormente.

Después, dicho alcohol terciario de fórmula (14) se trata con un alquilnitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido acético), dando un intermedio protegido que a su vez se escinde usando la metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como se menciona en los libros de texto, dando la bromoamina (15).

La bromoamina resultante (15) se trata con un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), acetato de paladio(II), [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno], *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftildicloropaladio(II)) en una atmósfera de monóxido de carbono usando RaOH como disolvente (por ejemplo, MeOH, EtOH, alcohol bencílico) o como alternativa usando un co-disolvente tal como DMF, a temperatura (100ºC) y

presión elevadas (689,475 kPa (100 psi)), dando el éster de fórmula (5).

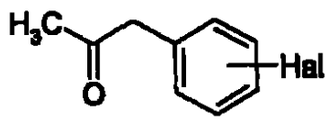
La cetona de fórmula (8) en la que n = 2 puede prepararse por reducción de un alqueno de fórmula (16):



(16)

En un procedimiento típico, una solución de la olefina de fórmula (16) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo) se trata con un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón) y se agita en una atmósfera de hidrógeno, opcionalmente a presión elevada (por ejemplo, 413,685 kPa (60 psi)), a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60°C durante 8-24 horas.

El alqueno de fórmula (16) puede prepararse mediante un acoplamiento mediado con paladio de una olefina activada con un haluro de arilo de fórmula (17):



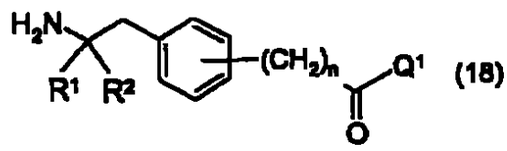
(17)

En un procedimiento típico, el haluro de arilo (17) se acopla con un éster vinílico (por ejemplo, acrilato de metilo) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) de fórmula $Pd(PPh_3)_4$, acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfosfina de fórmula $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}Tol)_3$ o cloruro de (difenilfosfino)ferrocenil-paladio de fórmula $dppfPdCl_2$) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, tolueno),

opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura entre 40ºC y 110ºC durante un período de 8 a 24 horas.

La cetona de fórmula (17) es un producto comercial.

Como alternativa un compuesto de fórmula (1) puede prepararse por reacción de un bromuro de fórmula (6) y una amina de fórmula (18):

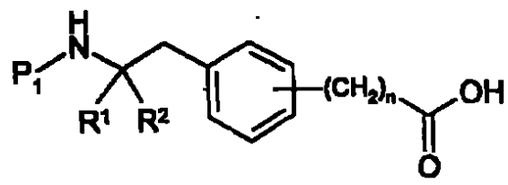


(18)

en la que 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 otra cosa.

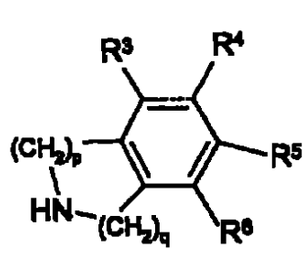
En un procedimiento típico, la amina de fórmula (18) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (6) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N-dimetilformamida, acetonitrilo*), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80ºC y 120ºC durante un período de 12 a 48 horas.

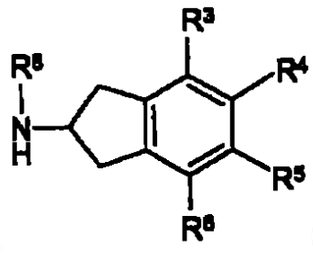
La amida de fórmula (18) puede prepararse acoplando un ácido de fórmula (19) que incorpora un grupo protector de amina adecuado P1:

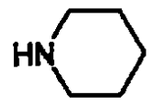


(19)

con una amina de fórmula NHR^6-Q^2-A (3),



(3'),


(3''),


(3'''),

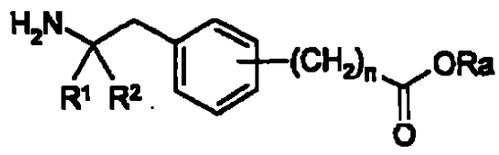
El acoplamiento se realiza generalmente en un exceso de dicha amina como receptor de ácido, con un agente de acoplamiento convencional (por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, 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 adecuado tal como piridina, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo y a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) durante un período de 1-24 horas.

Dicha amina (3), (3'), (3'') y (3''') está disponible en el mercado o puede prepararse mediante procedimientos convencionales bien conocidos para un especialista en la técnica (por ejemplo, reducción, oxidación, alquilación, acoplamiento mediado con metal de transición, protección, desprotección, etc.) a partir de un material disponible en el mercado.

El ácido de fórmula (19) puede prepararse a partir del éster correspondiente de fórmula (5).

El ácido de fórmula (19), en la que R^1 y R^2 son ambos alquilo C_1-C_4, puede prepararse a partir del éster (5) que incorpora un grupo protector de

amina adecuado P1 antes o después de la formación del ácido:

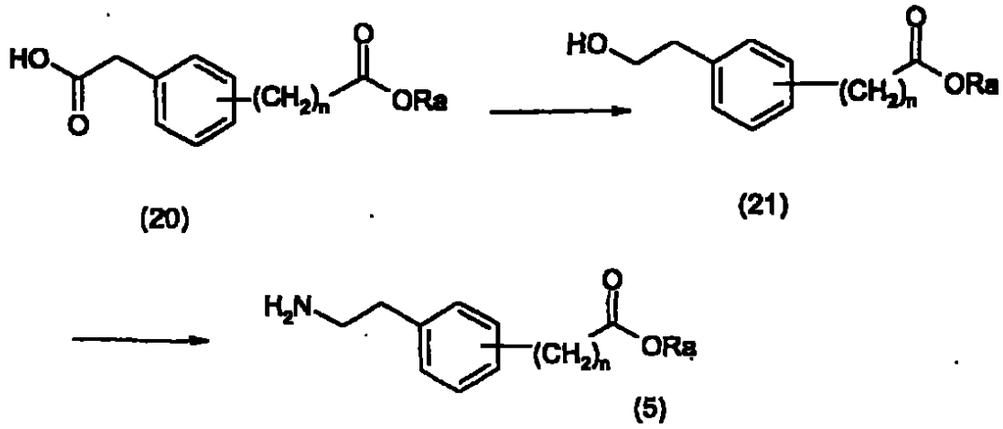


(5)

donde Ra es un grupo protector de ácido adecuado, preferiblemente un grupo alquilo (C_1-C_4) que incluye, pero sin limitación, metilo y etilo, de acuerdo con cualquier procedimiento bien conocido para un especialista 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), opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua), a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, durante un período de 1 a 40 horas.

La amina de fórmula (5), en la que R^1 y R^2 son ambos H, puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 3

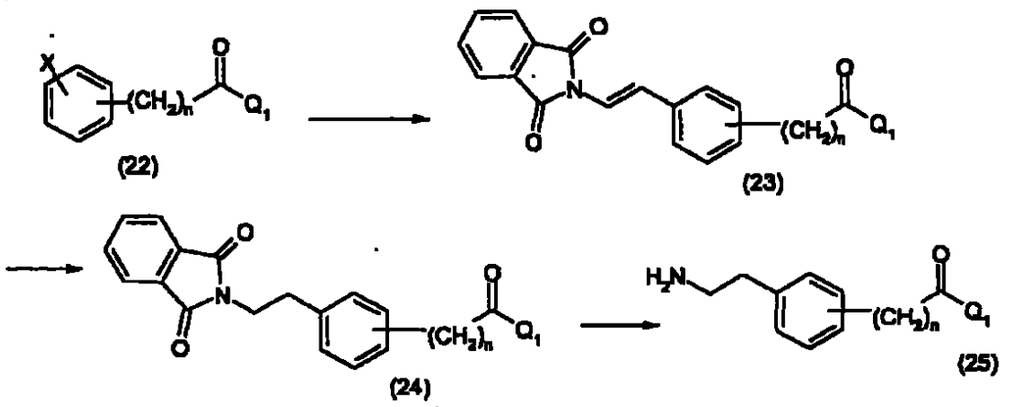


(20) (21) (5)

en el que R^1, R^2 y Ra son como se han definido previamente.

En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (20) se reduce preferentemente para dar el alcohol correspondiente (21) en presencia del éster. Esto puede realizarse mediante la formación del acilimidazol o anhídrido mixto y posterior reducción con borohidruro sódico u otro agente de reducción adecuado.

Después, dicho alcohol primario de fórmula (21) se convierte en un grupo saliente tal como mesilato, tosilato, bromuro o yoduro y se desplaza con un nucleófilo de amina apropiado. El nucleófilo preferido es un ión azida que después puede reducirse en la amina primaria mediante hidrogenación o trifenilfosfina. Los nucleófilos alternativos podrían incluir amoniaco o alquilaminas tales como bencilamina o alilamina y posteriormente escisión del grupo alquilo para dar la amina.



Como alternativa, la amida de fórmula 22 puede prepararse como se ha resumido anteriormente usando reacciones de formación de enlace amida convencionales. Después, el compuesto de fórmula 22 puede hacerse

reaccionar con una vinilamina protegida (por ejemplo, *N*-vinilftalimida) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, acetato de paladio (II)) y una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tri-*orto*-tolilfosfina) en presencia de una base (por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina) en un disolvente (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo) a una temperatura comprendida entre 20ºC y 120ºC y durante un período de 1 a 48 horas. Después, el alqueno de fórmula 23 puede reducirse en un alcano de fórmula 24 usando condiciones de hidrogenación convencionales y el grupo protector ftalimida puede retirarse usando retirada del grupo protector convencional. La amina de fórmula 25 puede hacerse reaccionar con un bromuro de fórmula 6, dando un compuesto de fórmula 1 usando la condiciones indicadas anteriormente.

Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación descrito anteriormente en este documento de los compuestos de fórmula (1), puede ser necesario proteger funciones reactivas potenciales 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 los procedimientos de protección y desprotección tales como los descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons Inc., 1999) o por P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida usados en los procedimientos precedentes son reactivos convencionales y apropiados y las condiciones de reacción para su realización o preparación así como los procedimientos para el aislamiento de los productos deseados serán bien conocidos para los especialistas en la técnica con

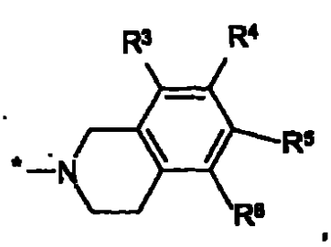
referencia a los precedentes bibliográficos y a los ejemplos y preparaciones hasta la fecha.

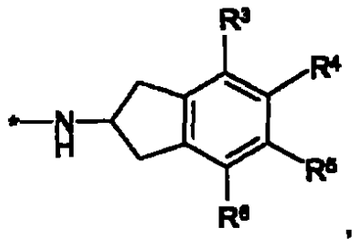
Los compuestos de fórmula (1) así como los intermedios para la preparación de los mismos también pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

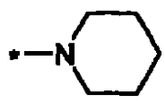
Se prefieren subgrupos de compuestos de fórmula (1) que contienen los siguientes sustituyentes:

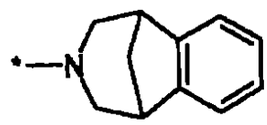
Preferiblemente, Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, donde A es ciclohexilo o adamantilo.

Preferiblemente, Q^1 es



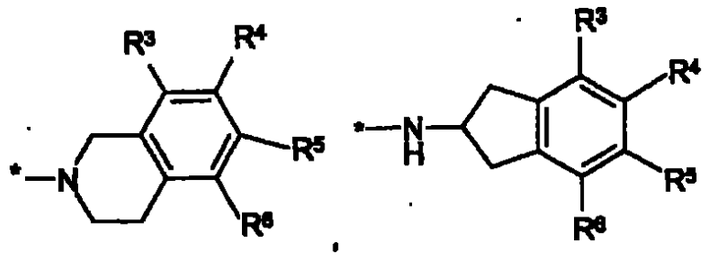
,


,


o


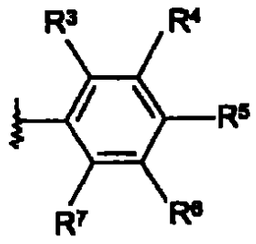
donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son H.

Preferiblemente Q^1 es



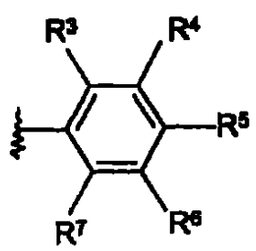
donde uno de R^3 a R^6 es OH y el resto son H.

Preferiblemente, Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, donde A es un grupo



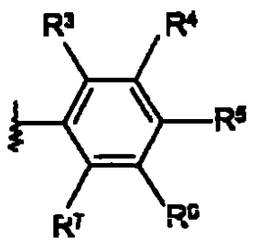
donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CN, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4 con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 son iguales a H; donde R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4.

Más preferiblemente, Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es un grupo



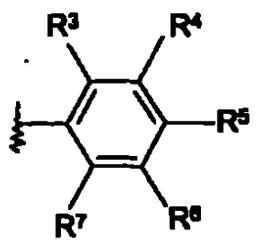
donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, OH, CH_3, OCH_3, OCF_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $N(C=O)CH_3$, $C(=O)NH_2$, $COOCH_3$, SO_2CH_3, SO_2NH_2, halo, CN, CF_3 y fenilo opcionalmente sustituido con OH con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 son iguales a H.

En una realización preferida, A es un grupo



donde uno de R^3 a R^7 es OH o fenilo sustituido con OH.

En una realización preferida, A es un grupo



donde uno de R^3 a R^7 es OH o fenilo sustituido con OH y el resto se selecciona entre H, Cl o CH_3 con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 son H.

Preferiblemente A es naftilo opcionalmente sustituido con OH. Preferiblemente, A es naftilo sustituido con OH.

En los grupos de compuestos anteriores, se prefieren particularmente los siguientes sustituyentes:

Q^2 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-C(CH_3)_2-$,

preferiblemente $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2$.

R^1 es H o alquilo C_1-C_4 y R^2 es alquilo C_1-C_4. Más preferiblemente, R^1 es H o CH_3 y R^2 es H o CH_3.

n es 0 ó 1.

R^1 es H y R^2 es CH_3 y n es 0 ó 1.

R^1 es CH_3, R^2 es CH_3 y n es 0 ó 1.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula (1) como se describen en la sección Ejemplos más adelante en este documento, es decir:

N-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(2-Clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-naftalen-1-iletil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metilfenil)etil]benzamida;

N-[2-(2,6-Dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(2,3-Dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-

[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-metoxifenil)etil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-fenetil-benzamida;

N-Ciclohexilmetil-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]benzamida;

N-[5-((1*R*)-2-[1,1-Dimetil-2-[3-(piperidin-1-carbonil)fenil]etilamino]-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(3-trifluorometilfenil)etil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(3-fenilpropil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-indan-2-ilbenzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(2-piridin-2-iletil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]benzamida;

N-(4-Dimetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[5-(2-{(1*R*)-2-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil)-fenil]-1,1-dimetil-etilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida;

N-(4-Acetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

4-[[2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetilamino]metil]benzamida;

N-Adamantan-1-il-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)benzamida;

N-(3,6-Dicloro-2-hidroxibencil)-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]benzamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]etil}fenil)acetamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)benzamida;

N-Adamantan-1-il-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-

hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[5-(2-{2-[3-(10-Aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-10-carbonil)fenil]-1,1-dimetiletilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]-formamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida;

Éster metílico del ácido 4-[[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-acetilamino]metil]benzoico;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-*N*-etil-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(2-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida;

N-(5-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(6-hidroxinaftalen-2-ilmetil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-(4-Ciano-bencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metanosulfonil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metilsulfanil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-[2-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)-acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]-benzamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[2-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(tetrahidro-tiopiran-4-il)acetamida;

N-(5-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-

hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida; y

N-{5-[(1*R*)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-3-oxopropil]fenil}-1-metiletilamino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil}formamida.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se prefieren generalmente los compuestos de fórmula (1) en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en la posición meta.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácidos y 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, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, hidrogenofosfato, isotienato, *D*- y *L*-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato, fosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, *D*- y *L*-tartrato, 1-hidroxi-2-naftoato, tosilato y xinafoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para un análisis sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (1) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o base deseado.

(ii) retirando un grupo protector lábil a ácido o base 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 apropiados o mediante una columna de *intercambio iónico* adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. 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 aceptables, 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-huésped en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para un análisis de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto de 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a las sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se han definido anteriormente en este documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) que se definen más adelante en este documento y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (1).

Como se indica, los denominados "pro-fármacos" de los compuestos de fórmula (1) también están dentro del alcance de la invención. De esta manera, ciertos derivados de compuestos de fórmula (1) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (1) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS

Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (1) con ciertos restos conocidos para los especialistas en la técnica como 'pro-restos' que se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de fórmula (1) se reemplaza por alquilo (C_1-C_8);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (1) se reemplaza por alcanoiloxi (C_1-C_8)-metilo; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (1) se reemplaza(n) por alcanoílo (C_1-C_{10}).

Otros ejemplos de grupos de reemplazamiento de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Además, ciertos compuestos de fórmula (1) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (1).

También se incluyen dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (1), esto es, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-OR -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR^1R^2 -> -NHR^1 o -NHR^2);

(iv) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR^1 -> -NH_2);

(v) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-$CONH_2$ -> COOH).

Los compuestos de fórmula (1) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en compuestos de fórmula (1) que

contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se entiende que un compuesto sencillo puede mostrar 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 más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases en las que el contraión está ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

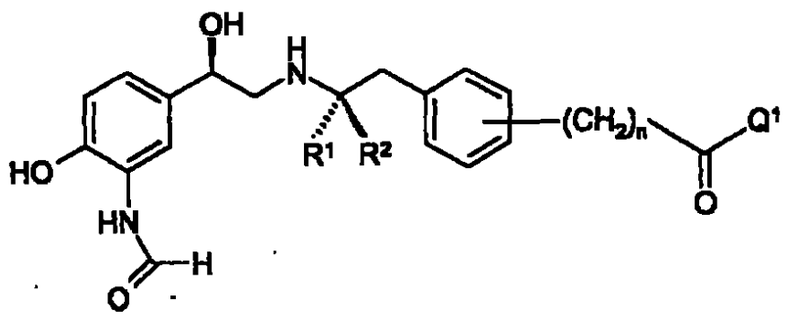
Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (1) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisoméros pueden convertirse

en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos para un especialista.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil compuesta por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2% al 20% y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se prefiere generalmente el estereoisómero (*R,R*) de la fórmula mostrada 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 isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (1) en la que uno o

más átomos se reemplazan con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sus fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos

en los Ejemplos y Preparaciones que los acompañan usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o las 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 β2 o en los que el agonismo de este receptor puede inducir un beneficio, en particular las 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 ventajoso reducir de la acidez gástrica, particularmente en ulceración gástrica y péptica.

Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos cortos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este propósito puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

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 en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran parte de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente obvios para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención 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 torrente circulatorio desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales cómo comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas de líquido), gomas de mascar, multi- y nano-particulados, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y

elixires. Tales formulaciones pueden emplearse en forma de 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 también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir entre el 1% en peso y el 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente entre el 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

Generalmente se emplean aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado,

hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco.

Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar los comprimidos. Como alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en estado húmedo, seco o fundido, congelarse fundidas o extrudirse antes de la compresión. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse.

La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película fina típicamente flexibles solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (1), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificador, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden desempeñar más de una función.

El compuesto de fórmula (1) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente del 1% en peso al 80% en peso, más típicamente del 20% en peso al 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta el 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (1) puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero formador de película puede seleccionarse entre

polisacáridos naturales proteínas o hidrocoloides sintéticos y está presente típicamente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivares, agentes refrigerantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes que enmascaran el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado evaporativo de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador recubridor combinado, o por liofilización o secado 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 retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encontrarán en Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14, por Verma y col. (2001). El uso de la goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse

directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja 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 más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en forma de una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (1) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semi-sólido o líquido

tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse mejoradores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen liberación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con

fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una neblina fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del agente activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación en polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la liberación por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración adecuado, tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido, procesamiento del fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), envases blister y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la función tal como *l*-leucina, manitol o

estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente esto último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de 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. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención deseadas para 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, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se adaptan típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (1). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que pueden administrarse en una única dosis o,

más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (1) son particularmente adecuados para una administración por inhalación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es la base supositoria 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 modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, estéril y de pH ajustado. Otras 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, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, polialcohol vinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden liberarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse

208

para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para el uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha encontrado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complexación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse en forma de un aditivo auxiliar, es decir, en forma de un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más usadas comúnmente para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional Nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que puede desearse administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta manera, el kit de la invención comprende dos o más

composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la invención, y medios para retener de forma separada dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el familiar envase blister usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un denominado sistema 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 únicamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis sencillas o divididas y, según el criterio del médico, puede estar fuera del intervalo típico dado en este documento.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que pesa de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar cualquier duda, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para co-administrarse a un paciente para obtener un resultado final terapéutico particularmente deseado tal como el tratamiento de procesos de enfermedad patofisiológicamente relevantes que incluyen, pero sin limitación (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii) alergia, (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como dificultad para respirar, tos. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de fórmula (1), o una sal, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno o más agonistas de β2 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán entre una clase diferente de agentes terapéuticos.

Como se usan en este documento, los términos "co-administración", "co-administrado" y "en combinación con" que se refieren a los compuestos de fórmula (1) y a uno o más de otros agentes terapéuticos, pretenden significar, y se refieren a e incluyen lo siguiente:

- Administración simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,
- administración sustancialmente simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en

necesidad de tratamiento, cuando tales compuestos se formulan aparte de los demás en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, tras lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- administración secuencial de tal(es) compuesto(s) de combinación de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan aparte de los demás en formas de dosificación separadas que se toman en períodos de tiempo consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente en períodos de tiempo sustancialmente diferentes a dicho paciente; y
- administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes de manera controlada, tras lo cual se administran concurrente, consecutiva y/o solapadamente a la vez y/o en diferentes períodos de tiempo por dicho paciente,

donde cada parte puede administrarse mediante la misma vía o mediante una vía diferente.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse junto con el/los compuesto(s) de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, pero

sin limitación:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas que activan 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,

(d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores de los agonistas de los adrenoceptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ 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 de COX-1 o COX-2 tanto selectivos como no selectivos (AINE),

(j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,

(k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

(l) agentes anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF-α),

(m) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,

(n) antagonistas del receptor de quinina-B_1 y B_2,

(o) agentes inmunosupresores,

(p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) inhibidores de elastasa,

(s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, agonistas de D2,

(v) moduladores de la ruta NFκβ, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de citoquina, tales como MAP quinasa p38 o quinasa syk,

(x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,

(y) antibióticos,

(z) inhibidores de HDAC, y

(aa) inhibidores de quinasa PI3.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- agonistas de H3,
- antagonistas del receptor muscarínico M3,
- inhibidores de PDE4,
- glucocorticoesteroides,
- agonistas del receptor de adenosina A2a,
- moduladores de las rutas de señalización de citoquina tales como quinasa p38 MAP o quinasa syk, o
- antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- glucocorticoesteroides, en particular glucocorticoesteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona, acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona, o
- antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular sales ipratropio, a saber el bromuro, sales tiotropio, a saber el bromuro, sales oxitropio, a saber el bromuro, perenzepina y telenzepina.

Se ha de apreciar que todas las referencias de este documento a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción que se muestra a continuación se refiere a las aplicaciones terapéuticas a las que pueden aplicarse los compuestos de fórmula (1).

Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el receptor β2 y por lo tanto tienen un gran intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe con detalle a continuación, a causa del papel esencial que juega el receptor β2 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 las sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor de β2. Más específicamente, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo

compuesto por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por bacterias, hongos, protozoos o infección viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de respiración silbante en niños y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción leve de las vías respiratorias 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 asociado o no asociado con COPD, COPD que se caracteriza por una obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias,

síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- lesión pulmonar aguda,
- bronquioectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquioectasis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquioectasis cilíndrica, bronquioectasis saculada, bronquioectasis fusiforme, bronquioectasis capilar, bronquioectasis quística, bronquioectasis seca y bronquioectasis folicular.

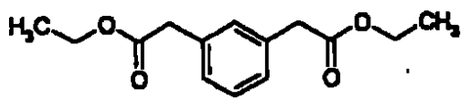
Un aspecto más de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad agonista de β2. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o

afecciones mediadas por β2, en particular las enfermedades y/o afecciones indicadas anteriormente.

Como consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para tratar a un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Más precisamente, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β2 en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular las enfermedades y/o afecciones indicadas anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus formas derivadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (1).

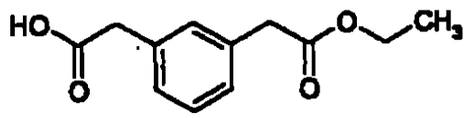
Preparación 1: Éster etílico del ácido (3-etoxicarbonilmetilfenil)acético



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 (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejarse enfriar y concentrarse al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con una solución de bicarbonato sódico (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró al vacío y el residuo se trituró con pentano, produciendo el producto (11,8 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,31 (6H, t), 3,65 (4H, s), 4,20 (4H, c), 7,24-7,36 (4H, m); EMBR IEN m/z 251 $[M+H]^+$

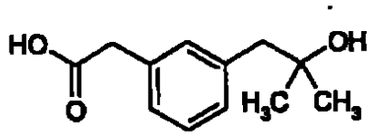
Preparación 2: Ácido (3-etoxicarbonilmetilfenil)acético



Una solución 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 a reflujo durante 18 horas antes de dejarse enfriar y concentrarse a bajo volumen. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (125 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua y se basificó con bicarbonato sódico hasta pH neutro. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución de bicarbonato sódico (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 dietílico (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con pentano, produciendo un sólido incoloro (10,8 g).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (3H, t), 3,60 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,15 (2H, c), 7,18-7,32 (4H, m); EMBR IEN m/z 245 $[M+Na]^+$

Preparación 3: Ácido [3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]acético

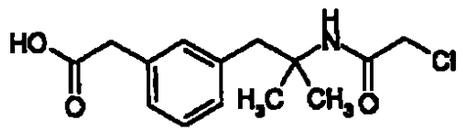


Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (51 ml de una solución 3

M en tetrahidrofurano, 153 mmol) a una solución agitada de la preparación 2 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29 (3), 331) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche con la formación de un precipitado blanco denso y después se añadieron cuidadosamente agua (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para formar el compuesto del título en forma de un aceite dorado (11,2 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m); EMBR IEN m/z 209 $[M+H]^+$

Preparación 4: Ácido (3-{2-[(cloroacetil)amino]-2-metilpropil}fenil)acético

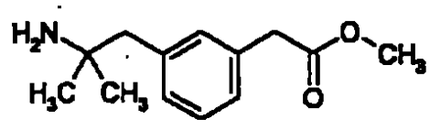


Se añadió 2-cloroacetonitrilo (8,8 ml, 140 mmol) a una solución de la preparación 3 (16,0 g, 70 mmol) en ácido acético (33 ml) y se enfrió a 0°C. La solución resultante se trató con ácido sulfúrico concentrado (33 ml) y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se basificó con carbonato sódico sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, dando el producto del título en forma de un sólido incoloro (19,0 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, s), 3,02 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,95 (2H,

s), 6,19 (1H, m), 7,06-7,31 (4H,m); EMBR IEN m/z 282 $[M-H]^-$

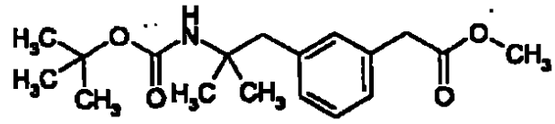
Preparación 5: Éster metílico del ácido [3-(2-amino-2-metilpropil)fenil]acético



Una solución de la preparación 4 (5,1 g, 18 mmol), tiourea (1,6 g, 21 mmol) y ácido acético (18 ml) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (150 ml), se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se le añadieron acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa al 5% de carbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por resina de intercambio catiónico fuerte (metanol y después una solución 2 M de amoniaco en metanol), dando un aceite amarillo (2,68 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 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); EMBR IEN m/z 222 $[M+H]^+$

Preparación 6: Éster metílico del ácido [3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metilpropil)fenil]acético

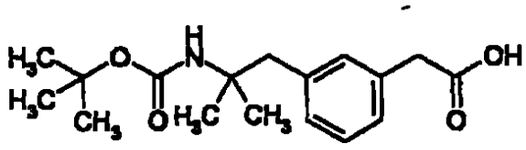


Una solución de dicarboxilato de di-*terc*-butilo (8,19 g, 38,0 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió a una solución de la preparación 5 (8,4 g, 38,0

mmol) y trietilamina (5,2 ml, 38,0 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0-5°C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se trató con una solución de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron (Na_2SO_4). El producto se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 0-80% en hexano), produciendo un aceite incoloro que se disolvió en éter dietílico (x 3) y se evaporó (10,1 g)

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,26 (6H, s), 1,46 (9H, s), 2,97 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,26 (1H, sa), 7,05-7,07 (2H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m); EMBR IEN m/z 344 $[M+Na]^+$

Preparación 7: Ácido [3-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metilpropil)fenil]acético

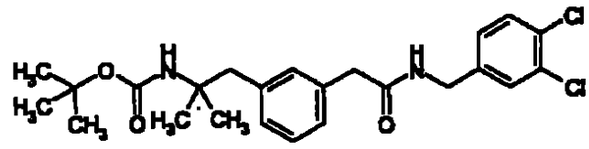


La preparación 6 (7,45 g, 23,0 mmol), una solución de hidróxido sódico (5 M, 4,6 ml, 115 mmol), dioxano (30 ml) y agua (8 ml) se agitaron a TA durante 18 h. El disolvente se retiró y el material se disolvió en agua, se enfrió y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico (2 M). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron (Na_2SO_4). El aceite resultante se disolvió en éter dietílico y se evaporó, produciendo una goma incolora (7,0 g).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,23 (6H, s), 1,48 (9H, s), 2,96 (2H, s), 3,57 (2H, s), 7,04-7,06 (2H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m);

EMBR IQPA m/z 308 $[M+H]^+$

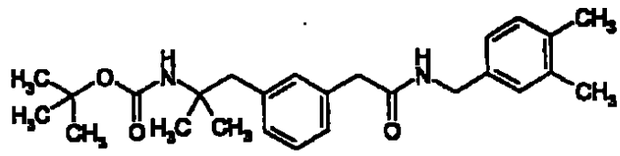
Preparación 8: Éster *terc*-butílico del ácido (2-{3-[(3,4-diclorobencilcarbamoil)metil]fenil}-1,1-dimetil-etil)carbámico



Se añadió 3,4-diclorobencilamina (1,30 ml, 9,76 mmol) a una solución de la preparación 7 (3,00 g, 9,76 mmol), hidroxibenzotriazol hidrato (1,50 g, 9,76 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,87 g, 9,76 mmol) y trietilamina (4,07 ml, 11,2 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se retiró y el material bruto se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml), una solución de carbonato sódico (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), ácido clorhídrico (0,5 M, 2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y después se secó (Na_2SO_4). El sólido blanco resultante se trituró con éter dietílico (3,1 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,45 (9H, s), 2,97 (2H, s), 3,62 (2H, s), 4,22 (1H, sa), 4,34 (2H, d), 5,78 (1H, sa), 6,99-7,01 (1H, dd), 7,04 (1H, s), 7,07-7,09 (1H, d), 7,12-7,14 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,32 (1H, d); EMBR IQPA m/z 465 $[M+H]^+$

Preparación 9: Éster *terc*-butílico del ácido (2-{3-[(3,4-dimetilbencilcarbamoil)metil]fenil}-1,1-dimetil-etil)carbámico

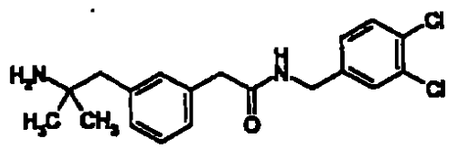


Se preparó usando el ácido de la Preparación 7 y el procedimiento descrito para la Preparación 8 y 3,4-dimetilbencilamina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,19 (6H, s), 1,46 (9H, s), 2,20 (6H, d), 2,95 (2H, s), 3,59 (2H, s), 4,15 (1H, sa), 4,32 (2H, d), 5,59 (1H, sa), 6,86-6,93 (2H, m), 7,02-7,06 (3H, m), 7,13-7,15 (1H, d), 7,23-7,27 (1H, m);

EMBR IQPA m/z 425 $[M+H]^+$

Preparación 10: 2-[3-(2-Amino-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3,4-diclorobencil)acetamida

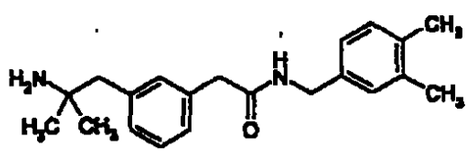


La Preparación 8 (3,0 g, 6,50 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 20 ml) y la solución resultante se dejó en agitación a TA durante 18 h. El disolvente se retiró y el compuesto se disolvió de nuevo en metanol (x 2) y se evaporó, después la goma resultante se suspendió en éter dietílico (x 2) y se evaporó, produciendo un sólido blanco (2,7 g). p.f. (acetato de etilo-metanol) 214-216°C (desc.).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 2,90 (2H, s), 3,59 (2H, s), 4,35 (2H, s), 7,13-7,19 (3H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,42 (1H, d);

EMBR IEN m/z 365 $[M+H]^+$

Preparación 11: 2-[3-(2-Amino-2-metilpropil)fenil]-*N*-(3,4-dimetilbencil)acetamida

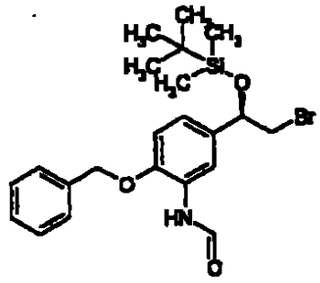


Se preparó usando la amida de la Preparación 9 y el procedimiento

descrito para la Preparación 10.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,32 (6H, s), 2,21 (6H, s), 2,89 (2H, s), 3,56 (2H, s), 4,29 (2H, s), 6,95-7,05 (3H, m), 7,14-7,16 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,31-7,35 (1H, m); EMBR IEN m/z 325 $[M+H]^+$

Preparación 12: *N*-{2-Benciloxi-5-[(1*R*)-2-bromo-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil]fenil}formamida



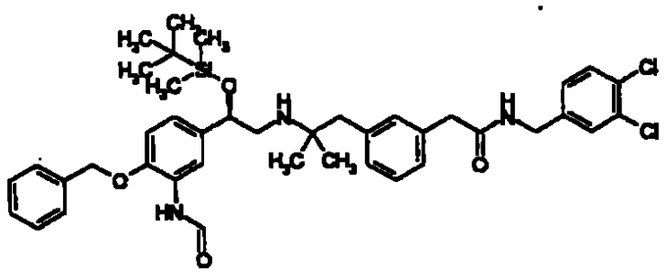
A una solución de *N*-[2-benciloxi-5-(2-bromo-1-hidroxietil)fenil]formamida (Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99) (4,12 g, 11,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) a TA en una atmósfera de N_2 se le añadieron cloruro de *terc*-butildimetilsililo (3,50 g, 23,2 mmol), imidazol (1,90 g, 27,9 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (40 mg, 330 µmol). La solución resultante se agitó a TA durante una noche, el disolvente se retiró y el producto se recogió en acetato de etilo (70 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml) y el extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico (2 M, 50 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El material bruto se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 5-25% en pentano), produciendo un aceite incoloro (5,7 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: de -0,08 a -0,05 (3H, m), 0,09-0,11 (3H, s), 0,89-0,90 (9H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,78-3,84 (1H, m), 5,06-5,11 (2H, m), 6,90-6,97 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 7,24 (m), 7,36-7,43 (5H, m), 7,67-7,78 (m),

7,88 (d), 8,74 (d);

EMBR IQPA *m/z* 464/466 $[M+H]^+$

Preparación 13: 2-{3-[2-[(2*R*)-2-(4-Benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*terc*-butil-dimetilsilaniloxi)etilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3,4-diclorobencil)acetamida



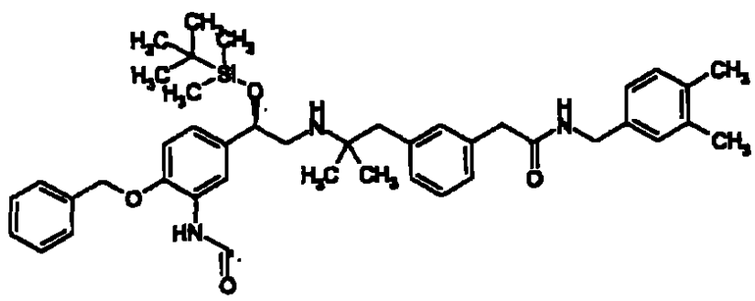
La preparación 12 (500 mg, 1,08 mmol) y la preparación 10 (780 mg, 216 mmol) se calentaron y se agitaron a 90°C durante 24 h. Después de enfriar, el material se disolvió en metanol y se evaporó, el material se suspendió en éter dietílico y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó y el material se purificó por cromatografía (metanol al 0-5% en diclorometano) y después se suspendió en éter dietílico (x 3) y se evaporó, produciendo una espuma (425 mg).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: de -0,20 a -0,18 (3H, m), de -0,04 a 0,00 (3H, m), 0,78-0,81 (9H, m), 1,01-1,03 (3H, m), 1,05 (3H, s a), 2,62-2,74 (3H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,52 (2H, d), 4,31 (2H, s), 4,68-4,71 (1H, m), 5,17-5,19 (2H, m), 7,00-7,23 (7H, m), 7,28-7,41 (5H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 8,57 (s); EMBR IEN *m/z* 748 $[M+H]^+$;

EMAR $C_{41}H_{51}Cl_2N_3O_4Si$ 748,3099 $[M+H]^+$ encontrado 748,3068.

Preparación 14: 2-{3-[2-[(2*R*)-2-(4-Benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*terc*-butil-dimetilsilaniloxi)etilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3,4-

dimetilbencil)acetamida

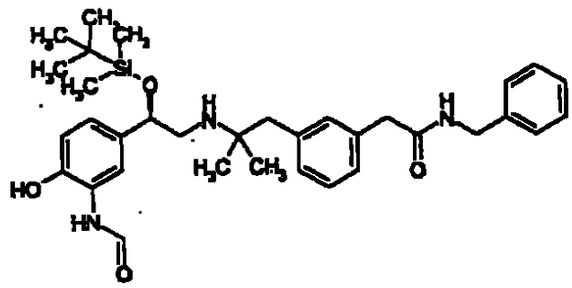


Se preparó usando la amida de la Preparación 13, el bromuro de la Preparación 12 y el procedimiento descrito para la Preparación 11.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,17, -0,16 (3H, 2 x s), de -0,05 a -0,01 (3H, m), 0,78-0,82 (9H, m), 0,97-1,01 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,56-2,90 (4H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 4,28-4,35 (2H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 5,06-5,09 (2H, m), 5,58-5,62 y 5,99-6,03 (1H, m), 6,87-7,25 (9H, m), 7,35-7,44 (5H, m), 7,68-7,79 (1H, m), 8,30 (d), 8,43 (d), 8,71 (s), 8,74 (s); EMBR IEN m/z 748 $[M+H]^+$;

EMAR $C_{43}H_{57}N_3O_4Si$ 708,4191 $[M+H]^+$encontrado 708,4156.

Preparación 15: *N*-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



La Preparación 13 (100 mg, 134 μmol) y paladio sobre carbono (al 10%, 20 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenaron a 344,737 kPa (50 psi)/TA durante

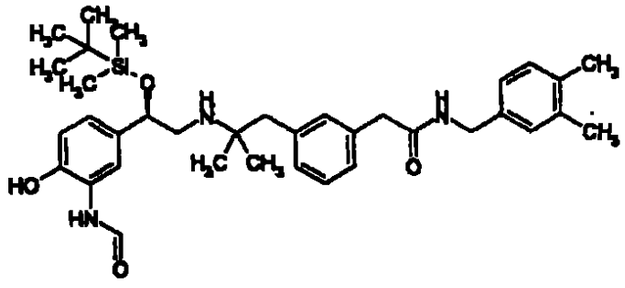
6 h. La mezcla se filtró a través de un 'ayudante de filtro' y el disolvente se retiró. El material se suspendió en una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico y salmuera (2 x ml) y se secó (Na_2SO_4). El material resultante se suspendió en éter dietílico (x 3) y se evaporó, produciendo una película (24 mg).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,19 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,79 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,62-2,89 (4H, m), 3,48-3,56 (2H, dd), 4,35 (2H, s), 4,61 (1H, sa), 4,69-4,72 (1H, m), 5,17-5,19 (2H, m), 6,79-6,85 (1H, m), 6,91-6,94 (1H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,11-7,28 (7H, m), 8,12 (1H, d), 8,27, 8,59 (1H, 2 x s);

EMBR IEN m/z 590 $[M+H]^+$;

EMAR $C_{34}H_{47}N_3O_4Si$ 590,3402 $[M+H]^+$ encontrado 590,3409.

Preparación 16: 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3,4-dimetilbencil)acetamida



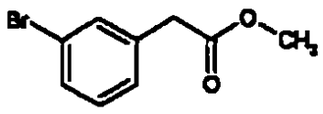
Se preparó usando la amida de la Preparación 14 y el procedimiento descrito para la Preparación 15. El producto se purificó por cromatografía (metanol al 0-3,5% en diclorometano + amoniaco al 0,3%), produciendo una espuma (85 mg).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: de -0,20 a -0,18 (3H, m), -0,03-0,00 (3H, m), 0,79-0,81 (9H, m), 1,02-1,05 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,61-2,73 (3H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,46 (2H, dd), 4,27 (2H, s), 4,65 (1H, dd), 6,78-7,22 (8H, m), 8,12 (d), 8,27 (s), 8,59 (s);

EMBR IEN m/z 618 $[M+H]^+$;

^{1}EMAR $C_{36}H_{51}N_3O_4Si$ 618,3722 $[M+H]^+$ encontrado 618,3701.

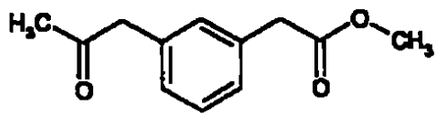
Preparación 17: (3-Bromofenil)acetato de metilo



Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,7 ml, 9,3 mmol) a una solución de ácido (3-bromo-fenil)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 disolvió de nuevo en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20,6 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 3,59 (2H, s), 3,70 (3H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,37-7,45 (2H, m); EMBR IEN m/z 253 $[M+Na]^+$

Preparación 18: [3-(2-Oxopropil)fenil]acetato de metilo

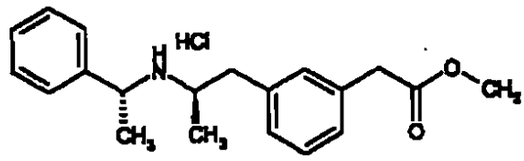


Se agitaron juntos metóxido de tributilestaño (28,3 ml, 98 mmol), el producto de la preparación 17 (15,0 g, 65 mmol), acetato de isopropenilo (10,8 ml, 98 mmol), acetato de paladio (II) (750 mg, 3,30 mmol) y tri-*orto*-tolilfosfina

(2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (75 ml) a 100°C durante 5 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa 4 M de fluoruro potásico (90 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con éter dietílico:pentano, de 0:100 a 25:75, seguido de diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 94% (12,6 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 2,15 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,69 (5H, s), 7,10-7,13 (2H, m), 7,19 (1H, d), 7,30 (1H, t); EMBR IEN: m/z 229 $[M+Na]^+$

Preparación 19: Clorhidrato de [3-{(2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino}propil)-fenil]acetato de metilo

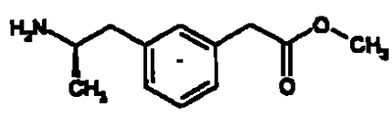


Una solución del producto de la preparación 18 (8,5 g, 41,2 mmol), (*R*)-α-metilbencilamina (4,8 ml, 37,2 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (11,6 g, 56 mmol) y ácido acético (2,2 ml, 38 mmol) en diclorometano (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) y se dejó en agitación hasta que cesó la efervescencia. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (100 ml). Después, la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco, de 99:1:0,1 a 95:5:0,5,

dio una mezcla 4:1 de diastereómeros (*R,R* principal) 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 (diisopropiléter/metanol) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 50%, 5,68 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ: 1,18 (3H, d), 1,68 (3H, d), 2,60-2,66 (1H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,62 (2H, s), 4,59 (1H, c), 6,99-7,02 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,48-7,52 (5H, m) EMBR IEN m/z 312$[M+H]^+$

Preparación 20: {3-[(2*R*)-2-Aminopropil]fenil}acetato de metilo

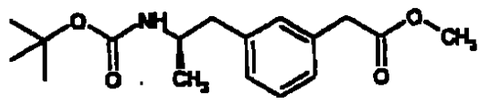


Una solución del producto de la preparación 19 (7,69 g, 22 mmol) y formiato amónico (6,94 g, 110 mmol) se calentó a 75ºC en presencia de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (2,00 g). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y amoniaco 0,88 (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo (4,78 g).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ: 1,06 (3H, d), 2,57-2,67 (2H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,63 (2H, s), 3,67 (3H, s), 7,09-7,13 (3H, m), 7,23-7,27 (1H, t); EMBR IEN m/z 208 $[M+H]^+$

231

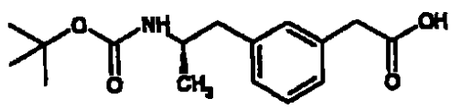
Preparación 21: (3-{(2*R*)-2-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]propil}fenil)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 20 y dicarboxilato de di-*terc*-butilo, usando un procedimiento similar al de la preparación 6, en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 97%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,07 (3H, d), 1,43 (9H, s), 2,61 (1H, dd), 2,81 (1H, dd), 3,60 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,89 (1H, sa), 4,36 (1H, sa), 7,06-7,19 (3H, m), 7,22-7,27 (1H, m); EMBR IQPA m/z 306 [M-H]$^-$

Preparación 22: Ácido (3-{(2*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil}fenil)acético

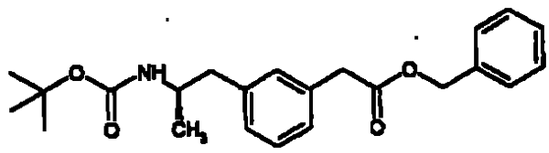


Una mezcla de la preparación 21 (8,31 g, 27,1 mmol) y una solución de hidróxido de litio (1 M en agua, 54 ml, 54 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo acuoso se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 82% (6,50 g)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,07 (3H, d), 1,40 (9H, s), 2,61 (1H, dd), 2,77-2,88 (1H, sa), 3,62 (2H, s), 3,89 (1H, sa), 4,39 (1H, s a), 7,07-7,16 (3H, m),

7,22-7,27 (1H, m); EMBR IQPA m/z 292 [M-H]⁻

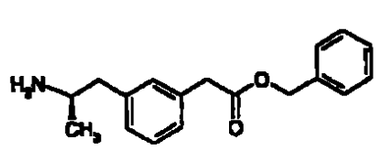
Preparación 23: (3-{(2*R*)-2-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]propil}fenil)acetato de bencilo



El producto de la preparación 22 (6,30 g, 21,5 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,14 g, 21,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (3,30 g, 21,5 mmol) y trietilamina (4,85 ml, 43 mmol) se agitaron juntos en diclorometano (100 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió alcohol de bencilo (2,2 ml, 21,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite transparente con un rendimiento del 50%, 4,16 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,04 (3H, d), 1,44 (9H, s), 2,59 (1H, dd), 2,81 (1H, dd), 3,64 (2H, s), 3,87 (1H, sa), 4,34 (1H, sa), 5,13 (2H, s), 7,07-7,11 (2H, m), 7,13 (1H, da), 7,22-7,27 (1H, m), 7,29-7,38 (5H, m); EMBR IQPA m/z 382 [M-H]⁻

Preparación 24: {3-[(2*R*)-2-Aminopropil]fenil}acetato de bencilo

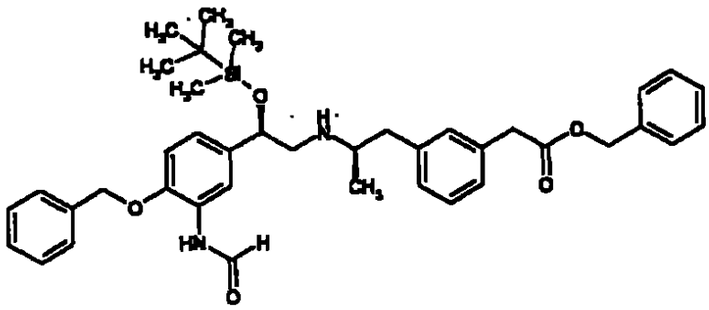


Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5,43 ml, 21,72 mmol) a

una solución del producto de la preparación 23 (4,16 g, 10,86 mmol) en dioxano (50 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 93% (2,85 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,09 (3H, d), 1,55 (2H, sa), 2,48 (1H, dd), 2,66 (1H, dd), 3,10-3,18 (1H, m), 3,65 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,09-7,13 (2H, m), 7,14-7,18 (1H, da), 7,24-7,38 (6H, m); EMBR IQPA m/z 284 $[M-H]^-$

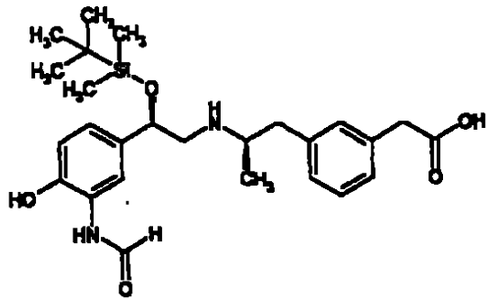
Preparación 25: (3-{(2*R*)-2-[((2*R*)-2-[4-(Benciloxi)-3-(formilamino)fenil]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]-propil}fenil)acetato de bencilo



El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 12 y la preparación 24, usando un procedimiento similar al de la preparación 13, en forma de un aceite pardo con un rendimiento del 25%.

EMBR IQPA m/z 667 $[M+H]^+$

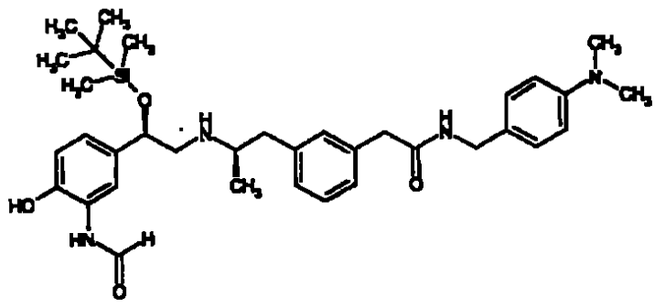
Preparación 26: Ácido {3-[(2*R*)-2-{{(2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)propil]fenil}acético



El producto de la preparación 25 (851 mg, 1,27 mmol) y Pd al 10%/C (50 mg) se suspendieron en metanol y la mezcla se agitó a 413,685 kPa (60 psi) de gas hidrógeno, a temperatura ambiente durante 72 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Filter aid® y el filtrado se concentró al vacío, produciendo el producto del título en forma de una espuma parda con un rendimiento del 94%, 580 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: -0,09 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,12,1,24 (3H, 2 x d), 2,07-2,82 (2H, m), 2,99 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 3,60 (2H, s), 4,16-4,22 (1H, m), 4,97-5,07 (1H, m), 6,87 (1H, d), 6,99-7,32 (6H, m), 7,93 (s), 8,17 (d), 8,33 (s); EMBR IQPA m/z 487 [M+H]$^+$

Preparación 27: 2-{3-[(2*R*)-2-{{(2*R*)-2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)propil]fenil}-*N*-[4-(dimetilamino)bencil]acetamida



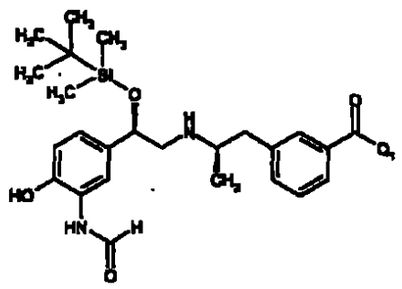
Una mezcla del producto de la preparación 26 (100 mg, 206 μmol),

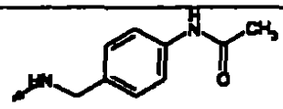
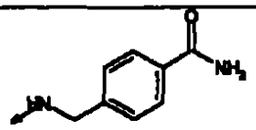
hidroxibenzotriazol hidrato (32 mg, 206 μmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 206 μmol) y trietilamina (58 μl, 412 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió 4-(dimetilamino)bencilamina (31 mg, 206 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de una goma parda con un rendimiento del 10%, 131 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,17 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,08 (3H, m), 2,80-3,00 (10H, m), 3,47 (1H, m), 3,66 (2H, m), 4,23 (2H, m), 5,48 (1H, m), 6,66 (1H, d), 6,70-7,23 (10H, m), 7,97 (m), 8,27 (s); EMBR IQPA m/z 504 [M+H]$^+$

Preparaciones 28 a 29

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del producto de la preparación 26 y la amina apropiada, usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 27. Las reacciones se controlaron por análisis ccf y se agitaron a temperatura ambiente durante 18-72 horas.

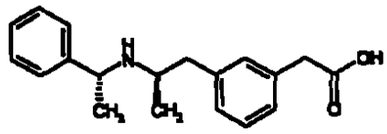


Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
28		EMBR IQPA m/z 632 [M-H]⁻	99%
29		EMBR IQPA m/z 6618 [M-H]⁻	99%

Preparación 28: *N*-[4-(aminometil)fenil]acetamida puede prepararse como se describe en *J. Med. Chem*, 46, 3116; 2003

Preparación 29: 4-(aminometil)benzamida puede prepararse como se describe en el documento WO 02085860 pág. 239

Preparación 30: Ácido [3-((2*R*)-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}propil)fenil]acético

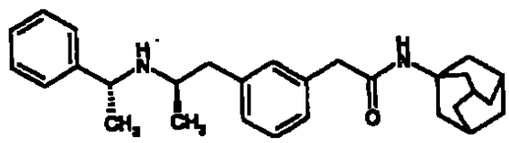


Se añadió una solución de hidróxido de litio (1 M en agua, 90 ml, 90 mmol) a una solución del producto de la preparación 19 (13,50 g, 43,5 mmol) en metanol (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (90 ml) y el metanol se retiró al vacío. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua (20 ml) y una mezcla de etanol/éter dietílico, 20:80, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido con un rendimiento del 91%, 11,8 g

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,16 (3H, d), 1,62 (3H, d), 2,66-2,62 (1H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,48-4,56 (1H, c), 6,92 (1H, d), 7,19 (1H, s),

7,18-7,22 (2H, m), 7,45-7,52 (5H, m); EMBR IEN m/z 298 $[M+H]^+$

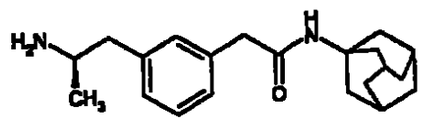
Preparación 31: *N*-1-Adamantil-2-[3-((2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino}propil)fenil]acetamida



Se añadieron 1-adamantilamina (5,44 g, 36,0 mmol) y trietilamina (15 ml, 108 mmol) a una solución del producto de la preparación 30 (10,7 g, 36,0 mmol) en diclorometano (200 ml). Después, se añadió hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (10,0 g, 36,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:0,5, produjo el producto en forma de una espuma con rendimiento cuantitativo, 17,6 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,89 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,65-1,75 (6H, m), 1,98 (6H, m), 2,04 (3H, m), 2,37-2,42 (1H, dd), 2,65-2,74 (1H, m), 2,95-3,00 (1H, dd), 3,36 (2H, s), 3,98 (1H, c), 6,89 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,09 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,38 (4H, m); EMBR IEN m/z 431 $[M+H]^+$

Preparación 32: *N*-1-Adamantil-2-{3-[(2*R*)-2-aminopropil]fenil}-acetamida

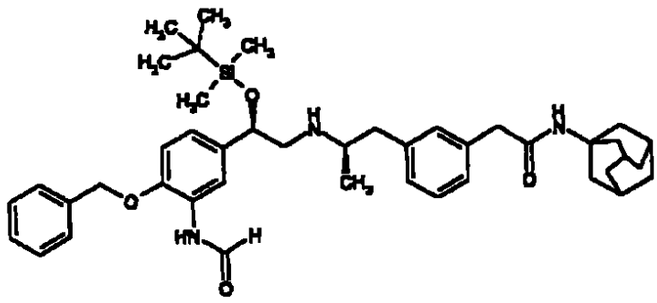


El compuesto del título se preparó a partir de la preparación 31, usando un procedimiento similar al de la preparación 20, en forma de un sólido con un

rendimiento del 92%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, d), 1,66-1,72 (6H, m), 2,00 (6H, m), 2,03 (3H, m), 2,58-2,70 (2H, m), 3,10-3,16 (1H, c), 3,40 (2H, s), 7,05-7,28 (4H, m); EMBR IEN m/z 327 $[M+H]^+$

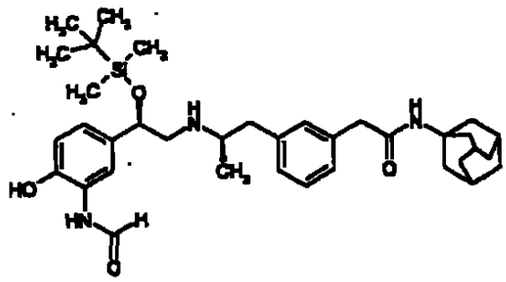
Preparación 33: 2-(3-[(2*R*)-2-[((2*R*)-2-[3-(Acetilamino)-4-(benciloxi)fenil]-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]propil}-fenil)-*N*-1-adamantilacetamida



Una mezcla de los productos de la preparación 12 (696 mg, 1,5 mmol) y la preparación 32 (978 mg, 3,0 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se calentó a 90°C durante 5 minutos dejando evaporar el diclorometano. Después, la mezcla de reacción se calentó en forma de un fundido a 90°C durante 18 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después, el producto bruto se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 98:2:0,2, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma pálida con un rendimiento del 59%, 630 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,05-1,08 (d, 3H), 1,66-1,72 (6H, m), 2,00 (6H, m), 2,02 (3H, m), 2,52-2,71 (3H, m), 2,84-2,96 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 4,68-4,72 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,92-7,18 (6H, m), 7,30-7,50 (5H, m), 8,22 (m), 8,36 (s), 8,54 (s); EMBR IEN m/z 710 $[M+M]^+$

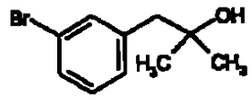
Preparación 34: *N*-Adamantan-1-il-2-(3-{2-[(2*R*)-2-{[(2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)etilamino]propil}fenil)acetamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de 33, usando un procedimiento similar al de la preparación 20, en forma de una espuma transparente con rendimiento cuantitativo.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,17 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,04-1,06 (d, 3H), 1,69-1,70 (6H, m), 2,00 (6H, m), 2,03 (3H, m), 2,52-2,70 (3H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,37-3,38 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,92-7,18 (6H, m), 8,00 (1H, d), 8,30 (s), 8,56 (s); EMBR IEN m/z 620 $[M+H]^+$

Preparación 35: 1-(3-Bromofenil)-2-metilpropan-2-ol

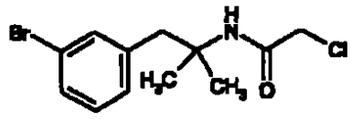


Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico, 51,6 ml, 155 mmol) a una solución de 1-(3-bromo-fenil)propan-2-ona (15,0 g, 70 mmol) en éter dietílico seco (200 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó lentamente con una solución saturada acuosa de cloruro amónico. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se

concentró al vacío. Después, el aceite amarillo residual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano:metanol, 90:5:5, produciendo un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 83%, 13,26 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (6H, s), 1,42 (1H, sa), 2,74 (2H, s), 7,15 (2H, m), 7,40 (2H, m)

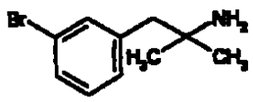
Preparación 36: *N*-[2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletil]-2-cloroacetamida



Se añadió cloroacetonitrilo (6,63 ml, 105 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 35 (12,0 g, 52,0 mmol) en ácido acético (25 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C y se le añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La solución resultante se dejó en agitación durante 1 hora y después se vertió en hielo y se basificó mediante la adición de carbonato potásico sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido naranja con rendimiento cuantitativo, 16,08 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,37 (6H, s), 3,02 (2H, s), 3,94 (2H, s), 6,17 (1H, s a), 7,08-7,03 (1H, d), 7,10-7,13 (1H, t), 7,26 (1H, s), 7,39-7,32 (1H d,); EMBR IEN m/z 306 $[M+H]^+$; Microanálisis: $C_{12}H_{15}BrClNO$ requiere: C 47,32; H 4,96; N 4,60; encontrado C 47,26; H 4,87; N 4,65

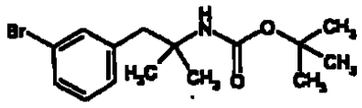
Preparación 37: 2-(3-Bromofenil)-1,1-dimetiletilamina



Una solución del producto de la preparación 36 (32,0 g, 105 mmol), tiourea (9,60 g, 126 mmol) y ácido acético (50 ml) en etanol (250 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se basificó usando una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 450 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite negro con un rendimiento del 96%, 23 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,12 (6H, s), 1,84 (2H, sa), 2,62 (2H, s), 7,16-7,08 (2H, m), 7,36-7,32 (2H, m); EMBR IEN m/z 228 $[M+H]^+$

Preparación 38: Éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletil]carbámico

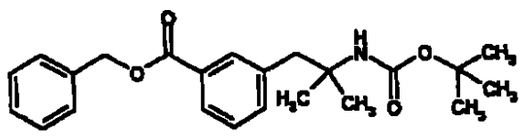


El producto de la preparación 37 (5,0 g, 22 mmol) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,26 g, 24 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó usando una columna de intercambio catiónico (metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol), seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida de columna en gel de sílice eluyendo

con diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite pardo con rendimiento cuantitativo, 7,23 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,27 (6H, s) 1,50 (9H, s), 2,97 (2H, s), 4,24 (1H, s a), 7,05 (1H, d), 7,15-7,11 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,35 (1H, d); EMBR IEN m/z 350 $[M+NH_4]^+$

Preparación 39: 3-{2-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-2-metilpropil}benzoato de bencilo

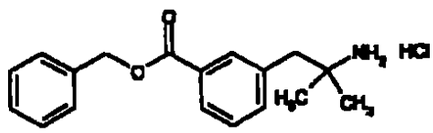


Una solución del producto de la preparación 38 (3,9 g, 12 mmol), [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,00 g, 1,3 mmol) y trietilamina (3,3 ml, 24 mmol) en alcohol bencílico (60 ml) se calentó a 100ºC a 689,475 kPa (100 psi) de monóxido de carbono durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Después, la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un aceite oscuro. Este aceite se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con de 100:0 a 84:16 de hexano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 61%, 2,81 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25 (6H, s), 1,45 (9H, s), 3,05 (2H, s), 4,22 (1H, sa), 5,35 (2H, s), 7,32-7,48 (7H, m), 7,86 (1H, s), 7,93-7,97 (1H, m)

Preparación 40: Clorhidrato de 3-(2-amino-2-metilpropil)benzoato de

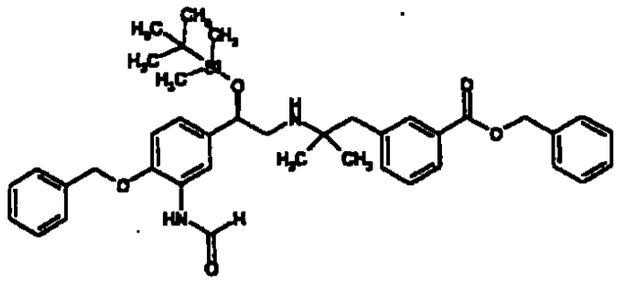
bencilo



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 39, usando un procedimiento similar al de la preparación 24, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 91%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,33 (6H, s), 2,98 (2H, s), 5,37 (2H, s), 7,31-7,53 (7H, m), 7,93 (1H, s), 8,00-8,04 (1H, m); EMBR IQPA m/z 284 $[M+H]^+$

Preparación 41: 3-{2-[((2*R*)-2-[4-(Benciloxi)-3-(formilamino)fenil]-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]-2-metilpropil}benzoato de bencilo

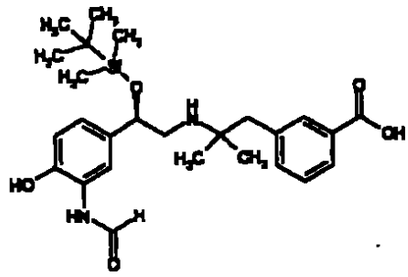


Una mezcla del producto de la preparación 40 (1,81 g, 6,38 mmol), preparación 12 (2,96 g, 6,38 mmol) y carbonato potásico (1,76 g, 12,8 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 95ºC durante 40 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución orgánica combinada se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un aceite naranja. Este aceite se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:hexano, 50:50, seguido de diclorometano:metanol, de 100:0 a

98:2. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó de nuevo por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol, de 100:0 a 98:2, dando una goma amarilla. La goma se destiló azeotrópicamente con éter dietílico (x 3), produciendo el compuesto del título en forma de una goma amarilla con un rendimiento del 20%, 0,83 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ: de -0,15 a -0,17 (3H, m), -0,03 (3H, s), 0,79-0,82 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,62-2,86 (4H, m), 4,66-4,74 (1H, m), 5,06-5,07 (2H, m), 5,36 (2H, s), 6,88 (1H, d), 7,01-7,05 (1H, m), 7,27-7,50 (12H, m), 7,74 (1H, m), 7,87-7,96 (2H, m), 8,39 (s), 8,40 (s), 8,76 (s), 8,78 (s); EMBR IQPA m/z 667 $[M+H]^+$

Preparación 42: Ácido 3-[2-({(2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)-2-metilpropil]benzoico

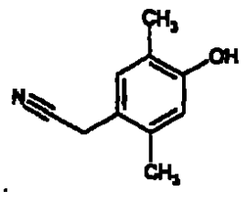


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 41, usando un procedimiento similar al de la preparación 26. Después, el producto en bruto se destiló azeotrópicamente con éter dietílico (x 3), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 97%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ: -0,12 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,24 (6H, s), 2,98 (2H, dd), 3,26-3,30 (2H, m), 4,91 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,02 (1H,

m), 7,37-7,49 (2H, m), 7,85 (1H, sa), 7,93-7,96 (1H, d), 8,11 (s, 1H), 8,32 (s), 8,61 (s); EMBR IEN m/z 487 [M+H]$^+$

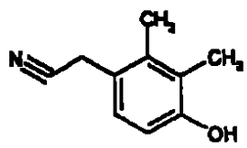
Preparación 43: (4-Hidroxi-2,5-dimetilfenil)acetonitrilo



Una solución de (4-metoxi-2,5-dimetilfenil)acetonitrilo (0,5 g, 2,9 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -80°C y se trató con tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 14,3 ml, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -80°C durante 30 minutos más y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y la fase orgánica se separó. La solución orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo un sólido pardo pálido. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con de 20:80 a 33:67 de acetato de etilo:pentano, produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral, rendimiento, 0,28 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,66 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,98 (1H, s); EMBR IEN m/z 160 [M-H]$^-$

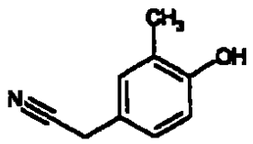
Preparación 44: (4-Hidroxi-2,3-dimetil-fenil)acetonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de (4-metoxi-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo usando un procedimiento similar al de la preparación 43, en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 94%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,62 (2H, s), 6,64 (1H, d), 7,03 (1H, d); EMBR IQPA m/z 160 $[M-H]^-$

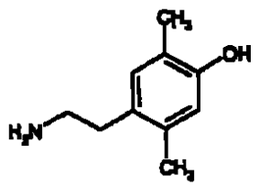
Preparación 45: (4-Hidroxi-3-metilfenil)acetonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de (4-metoxi-3-metilfenil)acetonitrilo usando un procedimiento similar al de la preparación 43, en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,98 (1H, sa), 6,76 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,07 (1H, s); EMBR IEN m/z 146 $[M-H]^-$

Preparación 46: 4-(2-Aminoetil)-2,5-dimetilfenol

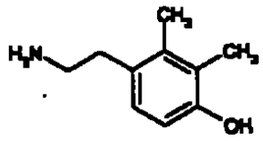


Una solución del producto de la preparación 43 (0,28 g, 1,74 mmol) en etanol (15 ml) se hidrogenó a 413,685 kPa (60 psi) sobre Níquel Raney® (0,1 g, al 50% p/p) durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando una resina de intercambio catiónico, eluyendo con metanol y después con amoniaco 1 M en metanol, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,11 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,63-2,67 (2H, m),

2,72-2,76 (2H, m), 6,54 (1H, s), 6,81 (1H, s); EMBR IEN m/z 166 $[M+H]^+$

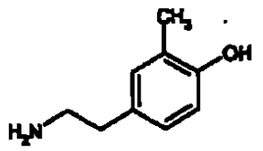
Preparación 47: 4-(2-Amino-etil)-2,3-dimetil-fenol



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 44 usando un procedimiento similar al de la preparación 46, en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 95%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,78 (1H, d), 6,55 (1H, d), 2,75-2,68 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,12 (3H, s); EMBR IQPA m/z 166 $[M+H]^+$

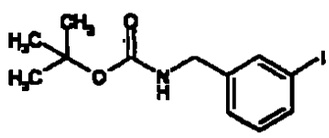
Preparación 48: 4-(2-Aminoetil)-2-metilfenol



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 45, usando un procedimiento similar al de la preparación 46, en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,15 (3H, s), 2,60-2,64 (2H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 6,66 (d, 1H), 6,82 (1H, d), 6,90 (1H, s); EMBR IEN m/z 152 $[M+H]^+$

Preparación 49: (3-Yodobencil)carbamato de *terc*-butilo

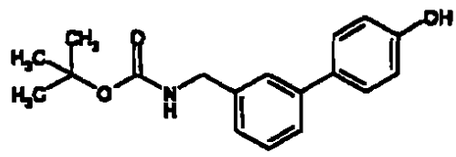


Una suspensión de clorhidrato de 3-yodobencilamina (4,95 g, 18,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) y

dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,40 g, 20 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 2 M (30 ml) y agua (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con rendimiento cuantitativo, 6,43 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (9H, s), 4,21-4,30 (2H, m), 4,79-4,89 (1H, sa), 7,06 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,63 (1H, s); EMBR IEN m/z 332 $[M-H]^-$

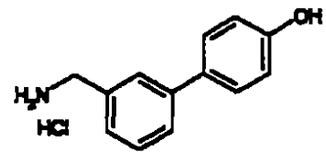
Preparación 50: [(4'-Hidroxibifenil-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



Una solución del producto de la preparación 49 (0,75 g, 2,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilbórico (0,62 g, 4,50 mmol) y cloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferrocenilpaladio (II) (0,11 g, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) se trató con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80ºC durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano, 25:75, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino rosa pálido con rendimiento cuantitativo, 0,73 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (9H, s), 4,33-4,41 (2H, m), 4,87-4,94 (1H, s a), 6,89 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,43-7,45 (4H, m); EMBR IEN m/z 298 $[M-H]^-$

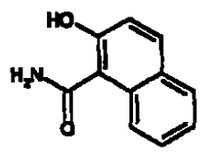
Preparación 51: Clorhidrato de 3'-(aminometil)bifenil-4-ol



El producto de la preparación 50 (0,73 g, 2,43 mmol) se trató con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (6,1 ml, 24,3 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,17 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,34 (1H, d), 7,45-7,50 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,65 (1H, s); EMBR IEN m/z 198 [M-H]$^-$

Preparación 52: 2-Hidroxi-1-naftamida

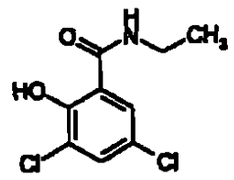


Una solución de ácido 2-hidroxi-1-naftoico (5,0 g, 26,6 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,6 g, 29,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (3,95 g, 29,2 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de amoniaco 0,88 (6 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando un aceite naranja. La purificación del aceite por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880, 95:5:0,5, produjo el compuesto del

título en forma de un sólido rosa con un rendimiento del 37%, 1,83 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,11-6,35 (2H, sa), 7,17 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,22 (1H, d), 11,70-11,88 (1H, sa); EMBR IEN m/z 186 [M-H]$^-$

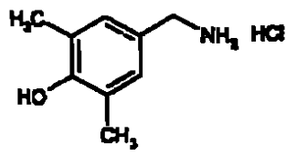
Preparación 53: 3,5-Dicloro-*N*-etil-2-hidroxibenzamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzoico y etilamina, usando un procedimiento similar al de la preparación 52, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,28 (3H, t), 3,47-3,54 (2H, m), 6,29-6,36 (1H, sa), 7,27 (1H, d), 7,48 (1H, d); EMBR IEN m/z 232 [M-H]$^-$

Preparación 54: Clorhidrato de 4-(aminometil)-2,6-dimetilfenol

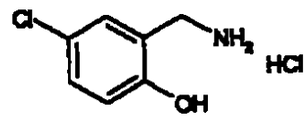


Una solución de borano en tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 27,1 ml, 27,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g, 6,79 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con ácido clorhídrico 6 N (20 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos más. Después, la mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando una resina de intercambio catiónico fuerte eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol, dando un aceite naranja. Después, este aceite se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido con rendimiento cuantitativo, 1,12 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,22 (6H, s), 3,75 (2H, s), 6,90 (2H, s).

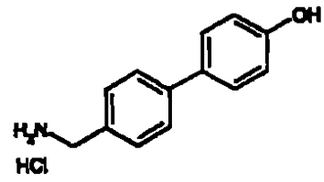
Preparación 55: Clorhidrato de 2-(aminometil)-4-clorofenol



El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-hidroxibenzonitrilo, usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 54.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,08 (2H, s), 6,87 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,35 (1H, s); EMBR IQPA m/z 156 $[M-H]^-$

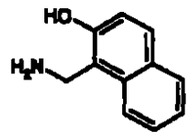
Preparación 56: Clorhidrato de 4'-(aminometil)bifenil-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de 4'-hidroxibifenil-4-carbonitrilo, usando un procedimiento similar al de la preparación 54.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,10 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,44-7,46 (m, 4H), 7,60 (d, 2H).

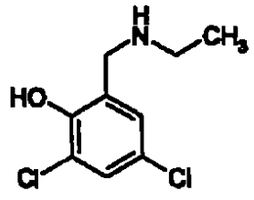
Preparación 57: 1-(Aminometil)-2-naftol



Una solución de borano en tetrahidrofurano (19,23 ml de una solución 1 M, 19,23 mmol) se añadió gota a gota a una solución de la amida de la preparación 52 (0,90 g, 4,81 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y después la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió, se trató con ácido clorhídrico 6 M (10 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas más. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH 9 mediante la adición de amoniaco 0,88 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 95:5:0,5 a 90:10:1, produjo el compuesto del título en forma de un sólido rosa con un rendimiento del 23%, 0,19 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,41 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,23 (dd, 1H), 7,43 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,87 (1H, d); EMBR IEN m/z 174 $[M+H]^+$

Preparación 58: 2,4-Dicloro-6-[(etilamino)metil]fenol



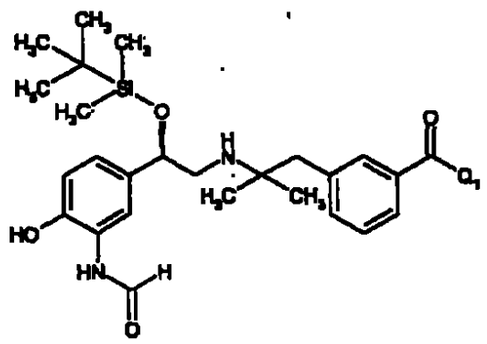
Una solución del producto de la preparación 53 (0,77 g, 3,29 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató con complejo de borano-

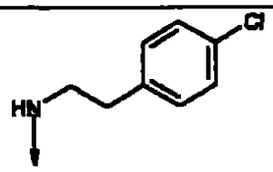
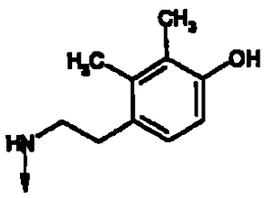
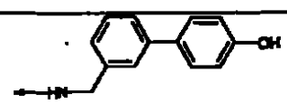
tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 9,9 ml, 9,9 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de metanol. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se redujo al vacío, dando un aceite incoloro. La purificación del aceite por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano, de 2:98 a 5:95 produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 74%, 0,53 g.

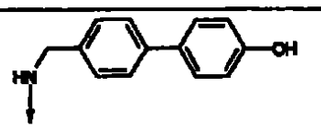
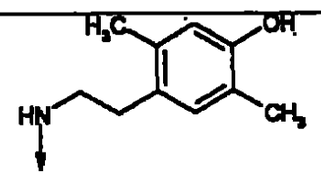
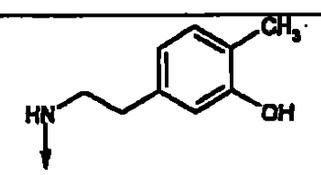
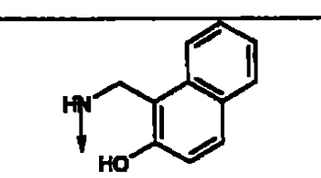
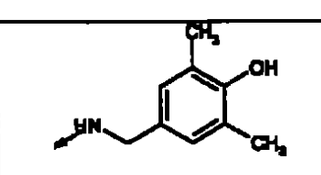
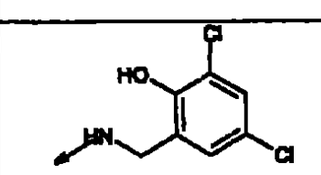
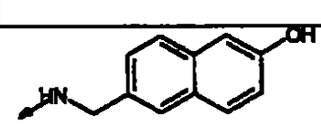
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, t), 2,72 (2H, c), 3,98 (2H, s), 6,86 (1H, d),7,23(1H, d).

Preparaciones 59 a 68

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del producto de la preparación 42 y la amina apropiada, usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 27. Las reacciones se controlaron por análisis CCF y se agitaron a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
59		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (3H, s), -0,04 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,65-2,85 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,57 (2H, t), 4,67 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,21-7,37 (6H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,29 (s); EMBR IEN m/z 624 $[M+H]^+$	21%
60		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,60-2,82 (4H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 6,29-6,33 (1H, m), 6,62-6,64 (1H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,18 (1H, s), 7,27-7,32 (2H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,23 (1H, s), 9,62 (1H, s a) EMBR IQPA m/z 634 $[M-H]^-$	56%
61		EMBR IQPA m/z 668 $[M+H]^+$	88%

62		EMBR IQPA m/z 668 [M+H]⁺	48%
63		EMBR IQPA m/z 634 [M+H]⁺	77%
64		EMBR IQPA m/z 620 [M+H]⁺	96%
65		EMBR IQPA m/z 642[M+H]⁺	91%
66		EMBR IQPA m/z 620 [M+H]⁺	95%
67		EMBR IQPA m/z 660 [M+H]⁺	89%
68		EMBR IQPA m/z 642 [M+H]⁺	91%

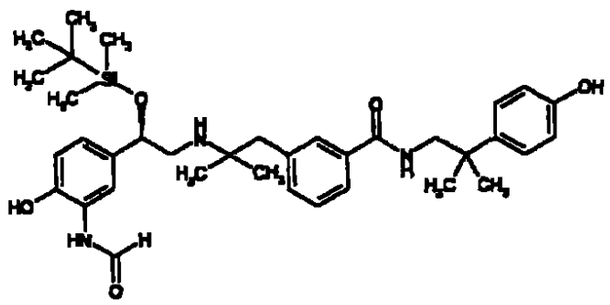
Preparación 60: se purificó por cromatografía en columna usando un cartucho Redisep® de 12 g, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 96:4:0,3

Preparación 62: se destiló azeotrópicamente de nuevo con éter dietílico (x 3),

produciendo el producto deseado

Preparación 68: 6-(aminometil)-2-naftalenol puede prepararse como se describe en el documento US20040204455, pág. 19

Preparación 69: 3-[2-({(2*R*)-2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida



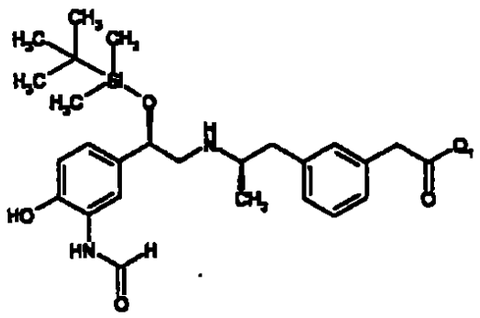
Se añadió clorhidrato de 4-(2-amino-1,1-dimetiletil)fenol (*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954), (41 mg, 0,21 mmol) a una mezcla del producto de la preparación 42 (100 mg, 0,21 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (78 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (35 µl, 0,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml). Después, la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda con un rendimiento del 54%.

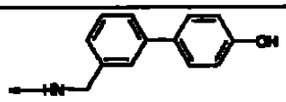
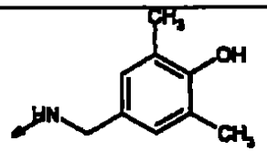
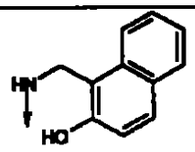
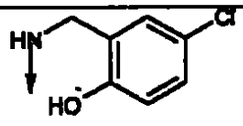
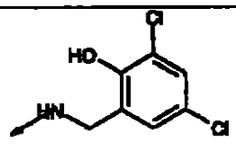
EMBR IQPA m/z 634 $[M+H]^+$

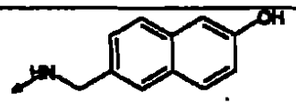
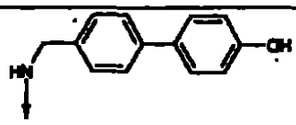
Preparaciones 70 a 76

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a

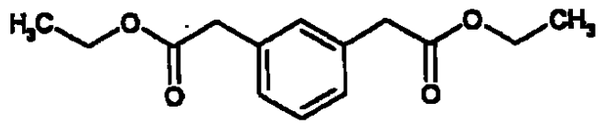
continuación se prepararon a partir del producto de la preparación 42 y la amina apropiada, usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 69. Las reacciones se controlaron por análisis CCF y se agitaron a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
70		EMBR IQPA m/z 668 $[M+H]^+$	96%
71		EMBR IQPA m/z 620 $[M+H]^+$	89%
72		EMBR IQPA m/z 642 $[M+H]^+$	84%
73		EMBR IQPA m/z 626 $[M+H]^+$	96%
74		EMBR IQPA m/z 660 $[M+H]^+$	83%

75		EMBR IQPA m/z 642 [M+H]$^+$	99%
76		EMBR IQPA m/z 668 [M+H]$^+$	80%

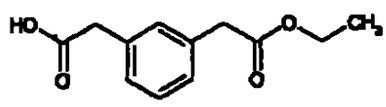
Preparación 77: 2,2'-(1,3-Fenileno)diacetato de dietilo



Se añadió cloruro de acetilo (12,5 ml, 175 mmol) a una suspensión de ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (50,0 g, 260 mmol) en etanol (500 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (300 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con rendimiento cuantitativo, 63,5 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,31 (6H, t), 3,65 (4H, s), 4,20 (4H, c), 7,24-7,36 (4H, m); EMBR IEN m/z 251 [M+H]$^+$

Preparación 78: Éster etílico del ácido [3-(2-oxo-propil)-fenil]-acético

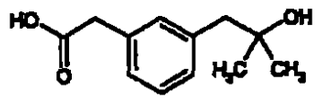


Una solución del diéster de la preparación 77 (44,3 g, 177 mmol) y ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (59,2 g, 308 mmol) en etanol (24 ml) y dioxano (290

ml) se trató gota a gota con ácido clorhídrico 12 M (4,9 ml, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Después, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (125 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua y se basificó con bicarbonato sódico hasta pH neutro. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato 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 dietílico (3 x 30 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La trituración del residuo con pentano produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 27%, 10,8 g.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (3H, t), 3,60 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,15 (2H, c), 7,18-7,32 (4H, m); EMBR IEN: *m/z* 245 $[M+Na]^+$

Preparación 79: Ácido [3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-acético

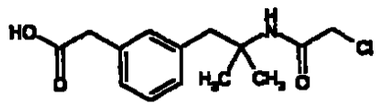


Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (51 ml de una solución 3 M en tetrahidrofurano, 153 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 78 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0ºC. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche con la formación de un precipitado blanco denso y después se le añadieron cuidadosamente agua (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (80 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La solución orgánica

combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite dorado con rendimiento cuantitativo, 11,2 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m); EMBR IEN m/z 209 $[M+H]^+$

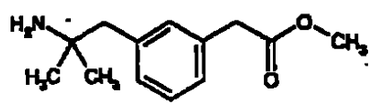
Preparación 80: Ácido {3-[2-(2-cloro-acetilamino)-2-metil-propil]-fenil}-acético



Se añadió 2-cloroacetonitrilo (8,8 ml, 140 mmol) a una solución del producto de la preparación 79 (16,0 g, 70 mmol) en ácido acético (33 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C, se trató con ácido sulfúrico concentrado (33 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se basificó con carbonato sódico sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y la solución de los extractos orgánicos combinados se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el producto del título en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 96% 19,0 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, s), 3,02 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,95 (2H, s), 6,19 (1H, m), 7,06-7,31 (4H, m); EMBR IEN m/z 282 $[M-H]^-$

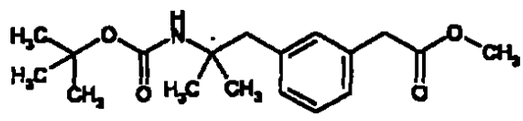
Preparación 81: Éster metílico del ácido [3-(2-amino-2-metil-propil)-fenil]-acético



Una solución del producto de la preparación 80 (5,1 g, 18 mmol), tiourea (1,8 g, 21 mmol) y ácido acético (18 ml) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo 16 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (150 ml) y se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa al 5% de carbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una resina de intercambio catiónico fuerte, eluyendo con metanol seguido de una solución 2 M de amoníaco en metanol, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 67%, 2,68 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 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); EMBR IEN m/z 222 $[M+H]^+$

Preparación 82: (3-{2-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-2-metilpropil}fenil) acetato de metilo

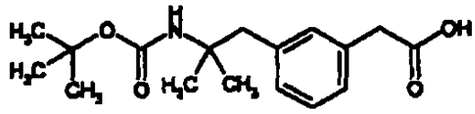


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 81, usando un procedimiento similar al de la preparación 49, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 81%.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,45 (9H, s), 2,95 (2H, s), 3,60 (2H,

s), 3,70 (3H, s), 4,25 (1H, sa), 7,02-7,06 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,25 (1H, m); EMBR IEN *m/z* 344 $[M+Na]^+$

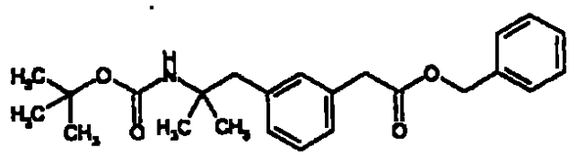
Preparación 83: Ácido (3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropil}fenil)acético



Se añadió una solución 5 M de hidróxido sódico (4,6 ml, 23 mmol) a una solución del producto de la preparación 82 (7,45 g, 23 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 M. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un aceite. Después, este aceite se destiló azeotrópicamente con éter dietílico, produciendo el compuesto del título en forma de una goma incolora con un rendimiento del 99%, 7,0 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,95 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,65 (s, 1H), 7,05 (2H, m), 7,10 (1H, d), 7,20 (1H, m), 7,25 (1H, m)

Preparación 84: (3-{2-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetato de bencilo

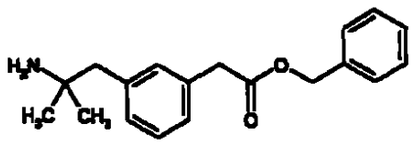


Se añadió carbonato de cesio (6,03 g, 18,6 mmol) a una solución del

producto de la preparación 83 (5,7 g, 18,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (80 ml), se trató con bromuro de bencilo (3,18 g, 18,6 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (60 ml), se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 76%, 5,6 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,49 (9H, s), 2,98 (2H, s), 3,65 (2H, s), 4,30 (s, 1H), 5,14 (2H, s), 7,06 -7,10 (2H, d), 7,15-7,20 (1H, m), 7,22-7,39 (6H, m); EMBR IEN m/z 396 $[M-H]^-$

Preparación 85: [3-(2-Amino-2-metilpropil)fenil]acetato de bencilo

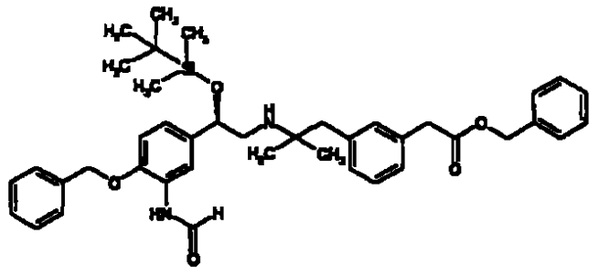


Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) al producto de la preparación 84 (5,6 g, 14,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (100 ml) y se basificó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 76%.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,10 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,64 (2H, s), 3,66 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,07 -7,12 (2H, d), 7,14-7,18 (1H, m), 7,22-7,38 (6H, m); EMBR

IEN m/z 298 $[M+H]^+$

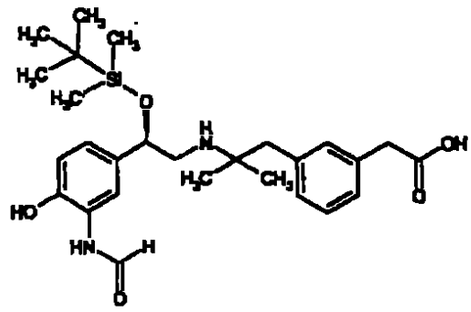
Preparación 86: (3-{2-[((2*R*)-2-[4-(benciloxi)-3-(formilamino)fenil]-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetato de bencilo



El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 12 y la preparación 85, usando un procedimiento similar al de la preparación 13, con un rendimiento del 55%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,20 (3H, m), -0,06 (3H, s), 0,78 (9H, s), 0,92 (3H, s), 0,95 (3H, s), 2,53-2,77 (4H, m), 3,57 (2H, s), 4,61-4,68 (1H, m), 5,01-5,02 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,36 (14H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 8,33-8,35 (1H, m), 8,34 (s), 8,67 (s), 8,70 (s); EMBR IEN m/z 681 $[M+H]^+$

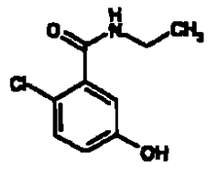
Preparación 87: Ácido {3-[2-({(2*R*)-2-[(*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)-2-metilpropil]fenil}acético



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 86, usando un procedimiento similar al de la preparación 26, con un rendimiento del 93%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,06 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,00 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,58-2,88 (4H, m), 3,58 (2H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,07-7,27 (5H, m), 8,04-8,05 (d), 8,25 (s), 9,55 (sa); EMBR IEN m/z 501 $[M+H]^-$

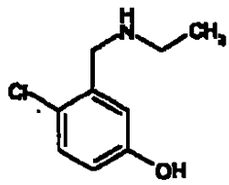
Preparación 88: 2-Cloro-*N*-etil-5-hidroxibenzamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico y etilamina, usando un procedimiento similar al usado para la preparación 52, en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t), 3,42-3,49 (2H, m), 6,48-6,52 (1H, m), 6,80 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,38 (1H, d); EMBR IEN m/z 200 $[M+H]^+$

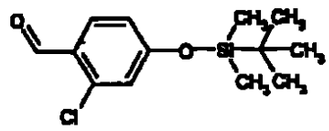
Preparación 89: 4-Cloro-3-[(etilamino)metil]fenol



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 88 usando el procedimiento de la preparación 57, en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,15 (3H, t), 2,68 (2H, c), 3,79 (2H, s), 6,67-6,70 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,18 (1H, d).

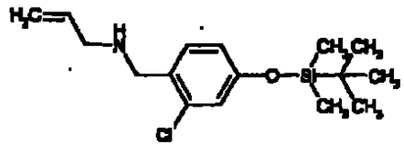
Preparación 90: 4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-clorobenzaldehído



Una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 32 mmol), cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo (5,3 g, 35 mmol), imidazol (2,9 g, 45 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (10 mg) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, de 75:25 a 67:33, produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75%, 6,50 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,25 (6H, s), 0,97 (9H, s), 6,80 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 7,84(1H, d), 10,32 (1H, s)

Preparación 91: *N*-(4-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-clorobencil)prop-2-en-1-amina

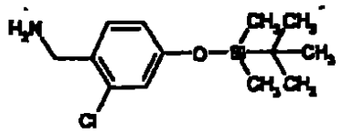


Una solución del aldehído de la preparación 90 (6,50 g, 24,0 mmol) y alilamina (1,51 g, 26,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se trató con

triacetoxiborohidruro sódico (7,6 g, 35,6 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la fase orgánica se separó. La solución orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío, dando un aceite amarillo. La purificación del aceite por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo de 75:25 a 67:33, produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 38%, 2,80 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,84 (1H, sa), 3,26 (2H, d), 3,81 (2H, s), 5,12 (1H, dd), 5,20 (1H, dd), 5,88-5,98 (1H, m), 6,71 (1H, dd), 6,85-6,86 (1H, d), 7,24 (1H, d); EMBR IEN m/z 312 $[M+H]^+$

Preparación 92: (4-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-clorobencil)amina

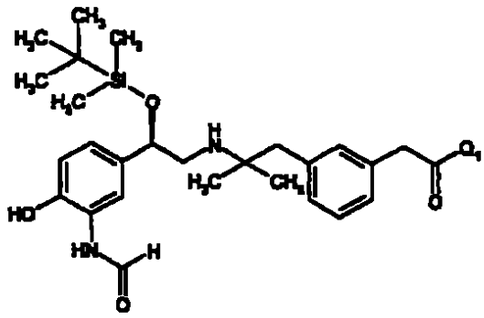


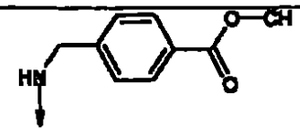
Una solución del producto de la preparación 91 (2,8 g, 9,0 mmol), ácido dimetilbarbitúrico (7,0 g, 45 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,10 g, 0,08 mmol) en diclorometano (80 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la solución enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880, de 98:2:0 a 95:5:0,5, produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 70%, 1,70 g.

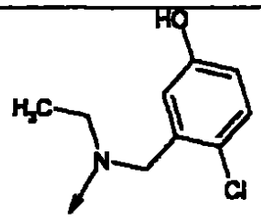
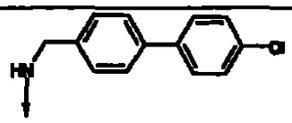
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,89 (2H, s), 3,85 (2H, s), 6,70 (1H, dd), 6,85-6,88 (1H, dd), 7,21 (1H, d)

Preparaciones 93 a 95

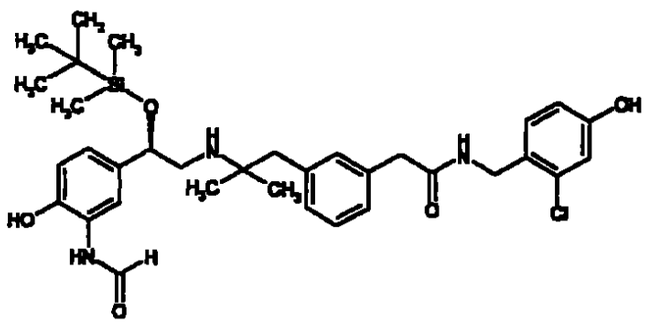
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del producto de la preparación 87 y la amina apropiada, usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 27. Las reacciones se controlaron por análisis ccf y se agitaron a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
93		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (3H, s), -0,07 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,59-2,83 (4H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,41-4,53 (2H, m), 4,63-4,66 (1H, m), 6,80-6,82 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,21-7,26 (4H, m), 7,93-7,69 (2H, d); EMBR IEN m/z 648 $[M+H]^+$	41%

94		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: de -0,21 a -0,16 (3H, m), -0,04-0,01 (3H, m), 0,76-0,83 (9H, m), 1,02-1,09 (9H, m), 2,61-2,77 (3H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,70, 3,81 (2H, 2 x s), 4,55, 4,63 (2H, 2 x s), 4,66, 4,72 (1H, m), 6,62-6,69 (1H, m), 6,78-6,87 (2H, m), 6,90-6,96 (1H, m), 6,99-7,26 (5H, m), 8,07-8,10 (1H, s), 8,29 (s), 8,60 (s); EMBR IQPA m/z 668 $[M+H]^+$	43%
95		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,25 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,73 (9H, m), 0,97 (3H, s), 0,99 (3H, s), 2,56-2,83 (4H, m), 3,47-3,48 (2H, m), 4,31 (2H, s), 4,59-4,63 (1H, m), 6,73-7,41 (15H, m), 8,08 (s), 8,21 (s), 8,57 (s); EMBR IEN m/z 682 $[M+H]^+$	54%

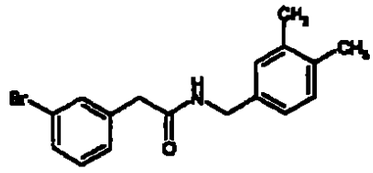
Preparación 96: 2-{3-[2-{[(2*R*)-2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)-2-metilpropil]fenil}-*N*-(2-cloro-4-hidroxibencil)acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 87 y 92 usando un procedimiento similar al de la preparación 27, en forma de una espuma parda con un rendimiento del 62%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,79 (9H, s), 1,01-1,10 (6H, m), 2,62-2,76 (3H, m), 2,85 (1H, m), 3,37-3,92 (2H, m), 4,34 (2H, s), 4,66 (1H, m), 6,62 (1H, m), 6,78-6,82 (2H, m), 6,91 (1H, m), 7,02-7,23 (5H, m), 8,09-8,11 (1H, m), 8,27 (s), 8,59 (s); EMBR IQPA m/z 640 $[M+H]^+$

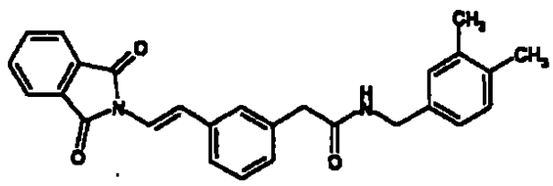
Preparación 97: 2-(3-Bromofenil)-*N*-(3,4-dimetilbencil)acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dimetilbencilamina y ácido 3-bromofenilacético, usando un procedimiento similar al de la preparación 27, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 93%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (6H, s), 3,50 (2H, s), 4,30 (2H, d), 5,80 (1H, s a), 7,60-7,80 (7H, m); EMBR IEN 332 $[M]^+$

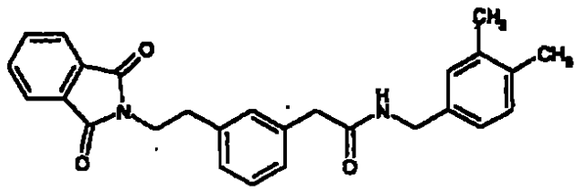
Preparación 98: *N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-{3-[(*E*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)vinil]fenil}acetamida



El producto de la preparación 97 (5,0 g, 15 mmol), *N*-vinilftalimida (2,62 g, 15,1 mmol), tri-*orto*-tolilfosfina (473 mg, 1,55 mmol), acetato de paladio (II) (98 mg, 0,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (30 ml, 172 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se calentaron a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración. Después, el sólido se disolvió en diclorometano, se le añadió carbono activado y la solución se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recristalizó en diclorometano caliente/metanol, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 55%, 3,5 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (6H, s), 3,80 (2H, s), 4,30 (2H, d), 6,0 (1H, sa), 6,90 (2H, m), 7,01 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,26-7,40 (4H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,75 (2H, m), 7,88 (2H, m)

Preparación 99: *N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-{3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]fenil}acetamida

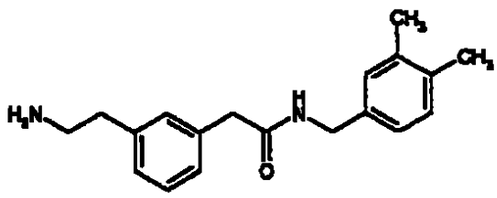


El producto de la preparación 98 (3,3 g, 7,7 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (1 g) se suspendieron en etanol y la mezcla se agitó a 344,737 kPa (50 psi) de gas hidrógeno, a temperatura ambiente durante 16 horas.

Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, lavando con etanol y el filtrado se concentró al vacío, produciendo el producto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 52%, 1,7 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (6H, s), 2,95 (2H, t), 3,60 (2H, s), 3,90 (2H, t), 4,39 (2H, d), 5,95 (1H, sa), 6,90-7,20 (8H, m), 7,60-7,70 (3H, m)

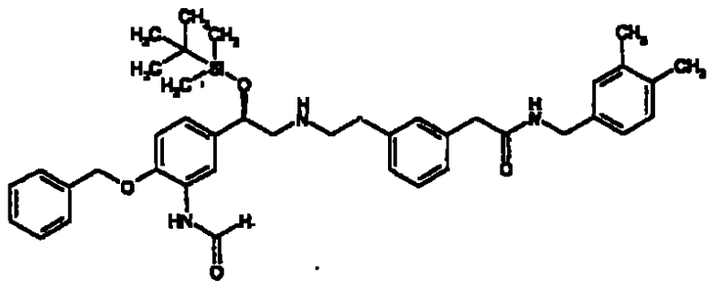
Preparación 100: 2-[3-(2-Aminoetil)fenil]-*N*-(3,4-dimetilbencil)-acetamida



Se añadió hidrazina monohidrato (6 ml, 123,6 mmol) a una suspensión del producto de la preparación 99 (3,5 g, 8,2 mmol) en etanol (125 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 95:5:1, produciendo el compuesto del título con un rendimiento del 57%, 1,4 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,18 (6H, s), 2,73 (2H, m), 2,86 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,25 (2H, s), 6,87-7,25 (7H, m); EMBR IEN 297 $[M+H]^+$

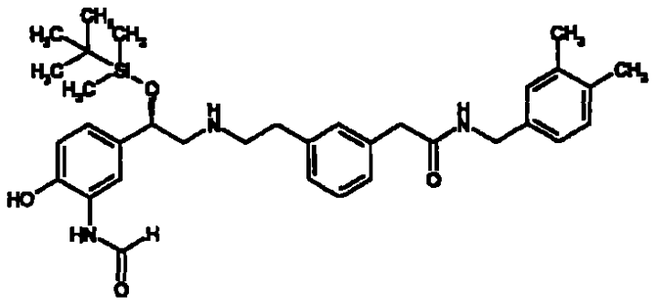
Preparación 101: 2-(3-{2-[((2*R*)-2-[4-(Benciloxi)-3-(formilamino)fenil]-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]etil}fenil)-*N*-(3,4-dimetilbencil)acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 12 y de la preparación 100, usando un procedimiento similar al de la preparación 33, en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 37%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,80 (9H, s), 2,20 (6H, m), 2,80 (4H, m), 3,40 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,76 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,85-7,45 (15H, m), 8,23 (s), 8,30 (s); EMBR IEN 680 $[M+H]^+$

Preparación 102: 2-{3-[2-{{(2*R*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil}amino)etil]fenil}-*N*-(3,4-dimetilbencil)acetamida



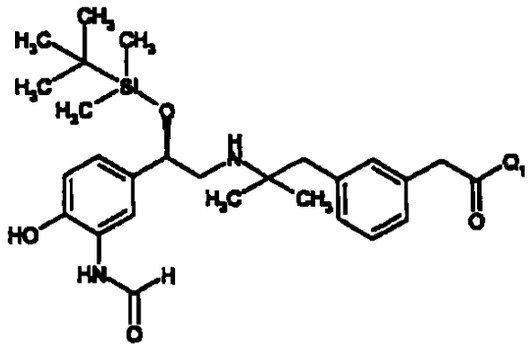
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 101, usando un procedimiento similar al de la preparación 20, en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 83%.

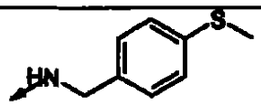
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,81 (9H, s), 2,18 (6H, m), 2,80 (4H, m), 3,29 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,70 (1H, m),

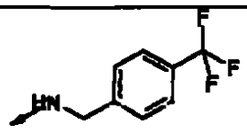
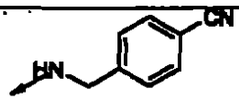
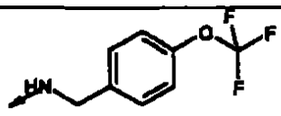
6,80 (1H, d), 6,91-7,20 (9H, m), 8,03 (s), 8,25 (s); EMBR IEN 590 $[M+H]^+$

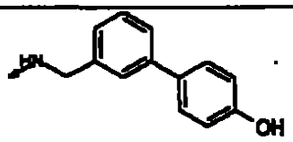
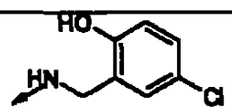
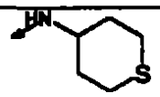
Preparaciones 103 a 110

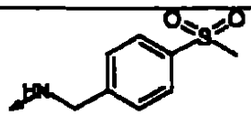
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon a partir del producto de la preparación 87 y la amina apropiada, usando un procedimiento similar al descrito para la preparación 27. Las reacciones se controlaron por análisis ccf y se agitaron a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº.	Q_1	Datos	Rendimiento
103		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,25 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,73 (9H, s), 0,97 (3H, s), 0,99 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,56-2,83 (4H, m), 3,39-3,45 (2H, m), 4,24, (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,73-6,79 (1H, m), 6,85 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,03 (1H, s), 6,97-7,16 (6H, m), 8,04 (d), 8,21 (s), 8,53 (s); EMBR IEN m/z 658 $[M+H]^-$	66%

104		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,74 (9H, s), 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 2,57-2,83 (4H, m), 3,48 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,73 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,99-7,17 (5H, m), 7,32 (2H, d), 7,49 (2H, d), 8,04 (d), 8,22 (s), 8,52 (s); EMBR IQPA m/z 658 $[M+H]^+$	55%
105		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,17 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,76 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,03 (3H, s), 2,59-2,83 (4H, m), 3,56-3,68 (2H, dd), 4,45-4,49 (2H, m), 4,64-4,67 (1H, m), 6,84-6,86 (1H, m), 6,95 (8H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 8,17 (d), 8,63 (s); EMBR IEN m/z 615 $[M+H]^+$	19%
106		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,16 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,77 (9H, s), 1,00 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,57-2,85 (4H, m), 2,53-3,67 (2H, dd), 4,40 (2H, m), 4,64-4,67 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,02 (7H, m), 7,32-7,34 (2H, m),	52%

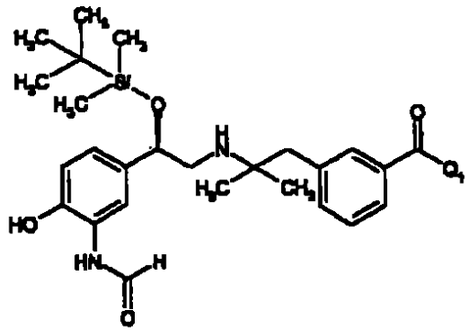
		8,17 (d), 8,74 (s); EMBR IQPA m/z 674 $[M+H]^+$	
107		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,26 (3H, s), -0,10 (3H, s), 0,72 (9H, s), 0,93 (3H, s), 0,95 (3H, s), 2,49-2,79 (4H, m), 3,46-3,47 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,58-4,61 (1H, m), 6,72-7,48 (15H, m), 8,04 (1H, d), 8,21 (s), 8,52 (s) ; EMBR IQPA m/z 682 $[M+H]^+$	72%
108		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -.024 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,74 (9H, s), 0,99 (3H, s), 1,02 (3H, s), 2,59-2,87 (4H, m), 3,47 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,90-6,95 (1H, m), 7,01-7,07 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,14-7,24 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,22 (s), 8,53 (s); EMBR IQPA m/z 640 $[M+H]^+$	43%
109		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,73 (9H, s), 1,00 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 2,53-2,84 (8H, m), 3,38 (2H,	83%

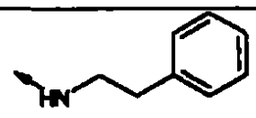
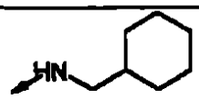
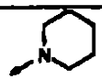
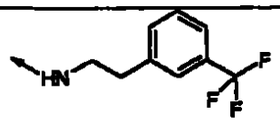
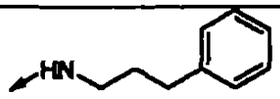
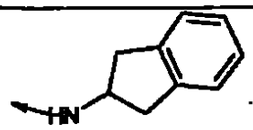
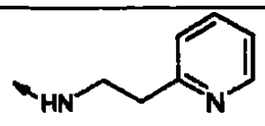
		s), 3,58 (1H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,73 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,05-7,14 (3H, m), 8,04 (1H, d), 8,24 (s), 8,53 (s); EMBR IQPA m/z 598 $[M+H]^+$	
110		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,05 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,61-2,91 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,55 (2H, d), 4,45 (2H, s), 4,66 (2H, dd), 6,79 (1H, d), 6,91 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,45 (2H, d), 7,85 (2H, d), 8,10 (1H, d), 8,28 (s), 8,60 (s); EMBR IQPA m/z 668 $[M+H]^+$	

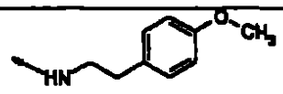
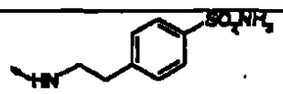
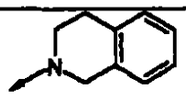
Preparaciones 111 a 119

Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 205 µmol) a una solución de la preparación 42 (100 mg, 206 µmol), hidroxibenzotriazol hidrato (32 mg, 205 µmol) y trietilamina (0,55 µl, 412 µmol) en diclorometano (2 ml) seguido de la amina (205 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dejando una película que se suspendió en éter dietílico (x

3), produciendo una espuma.

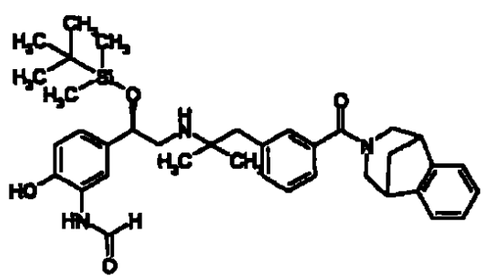


Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
111		EMBR IEN m/z 590 $[M+H]^+$	81%
112		EMBR IQPA m/z 582 $[M+H]^+$	74%
113		EMBR IQPA m/z 554 $[M+H]^+$	94%
114		EMBR IQPA m/z 658 $[M+H]^+$	87%
115		EMBR IQPA m/z 604 $[M+H]^+$	83%
116		EMBR IQPA m/z 602 $[M+H]^+$	89%
117		EMBR IQPA m/z 591 $[M+H]^+$	74%

118		EMBR IQPA *m/z* 620 $[M+H]^+$	90%
119		EMBR IQPA *m/z* 669 $[M+H]^+$	80%
120*		EMBR IQPA *m/z* 602 $[M+H]^+$	92%
121*		EMBR IQPA *m/z* 620 $[M+H]^+$	38%

* sin evaporación en éter dietílico

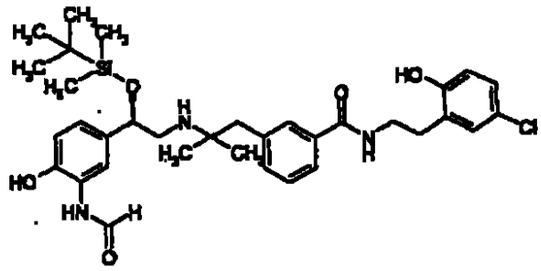
Preparación 122: *N*-(5-[(2*R*)-2-(2-[3-(10-Aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-10-carbonil)fenil]-1,1-dimetiletilamino)-1-(*terc*-butildimetilsililaniloxi)etil]-2-hidroxifenil)formamida



El compuesto del título se preparó con 10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca -2(7),3,5-trieno, usando un procedimiento similar al de la preparación 69. EMBR IQPA *m/z* 628 $[M+H]^+$

Preparación 123: 3-(2-[(2*R*)-2-(*terc*-Butildimetilsililaniloxi)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)etilamino]-2-metilpropil)-*N*-[2-(5-cloro-2-

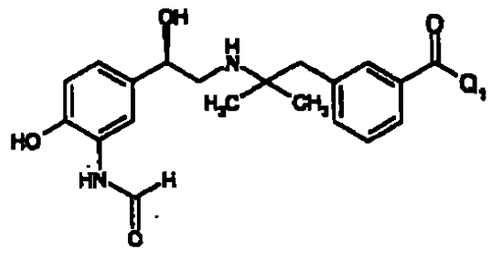
hidroxifenil)etil]benzamida

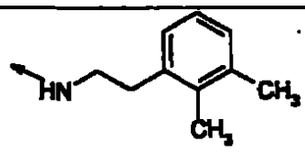
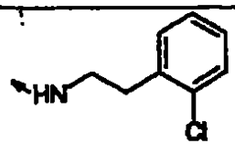


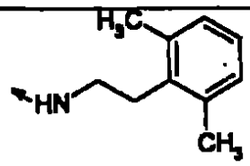
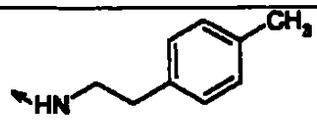
El compuesto del título se preparó con 2-(2-aminoetil)-4-clorofenol, usando un procedimiento similar al de la preparación 69. EMBR IQPA m/z 640 $[M+H]^+$

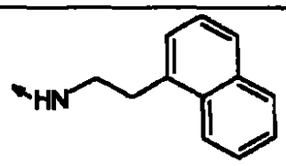
Preparaciones 124 a 128

La amina (412 µmol) se añadió a una mezcla de la preparación 42 (200 mg, 412 µmol), hidroxibenzotriazol hidrato (63 mg, 412 µmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (79 mg, 412 µmol) y trietilamina (0,11 ml, 824 µmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml) y se secó ($MgSO_4$). El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:amoniaco 0,88, 99,7:0,3. Las fracciones apropiadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se concentró al vacío, la espuma blanca resultante se suspendió en éter dietílico (x 3) y se evaporó.

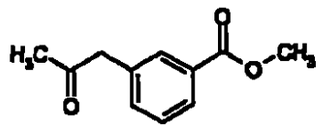


Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
124		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,69 (9H, s), 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,60-2,82 (4H, m), 2,98 (2H, t), 3,64-3,73 (2H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,84-7,42 (10H, m), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, s), 9,70-9,80 (m); EMBR IQPA m/z 619 $[M+H]^+$	63%
125		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,70 (9H, s), 1,02 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,60-2,79 (4H, m), 3,09-3,12 (2H, t), 3,74-3,79 (2H, m), 4,58-4,60 (1H, m), 6,35-6,39 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,20-7,34 (4H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,76 (1H, s),	70%

		8,24 (1H, s), 9,76 (1H, s); EMBR IQPA m/z 624 $[M+H]^+$	
126		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,22 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,22 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,61-2,78 (4H, m), 3,00 (2H, t), 3,56-3,60 (2H, m), 4,59-4,62 (1H, m), 6,39-6,43 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,96-7,07 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,28-7,33 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,77 (1H, s), 8,24 (1H, s), 9,65 (1H, s); EMBR IQPA m/z 618 $[M+H]^+$	96%
127		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,70 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,61-2,76 (4H, m), 2,88-2,92 (2H, t), 3,67-3,74 (2H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 6,25-6,29 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,09-7,33 (7H, m), 7,75 (1H, s), 8,23 (1H, s), 9,82 (1H, s); EMBR IQPA m/z 604 $[M+H]^+$	73%

128		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,23 (3H, s), -0,10 (3H, s), 0,68 (9H, s), 1,03 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,59-2,76 (4H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 4,58-4,61 (1H, m), 6,30-6,34 (1H, m), 6,89 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,23-7,60 (6H, m), 7,75 (1H, s), 7,77 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,18 (1H, d), 9,77 (1H, s); EMBR IQPA m/z 640 $[M+H]^+$	19%

Preparación 129: Éster metílico del ácido 3-(2-oxo-propil)benzoico

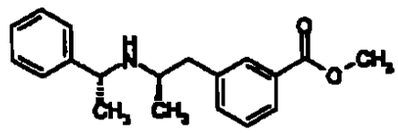


Metóxido de tributilestaño (80,3 ml, 279 mmol), 3-bromobenzoato de metilo (53,5 g, 249 mmol), acetato de isopropenilo (39,4 ml, 358 mmol), acetato de paladio (II) (2,6 g, 11,6 mmol) y tri-*orto*-tolilfosfina (7,1 g, 23,2 mmol) se agitaron juntos en tolueno (350 ml) a 100ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriar, la reacción se trató con una solución de fluoruro potásico (4 M, 560 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con tolueno adicional (200 ml) y se filtró a través de Celite®, lavando la capa de 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 eluyendo con acetato de etilo:pentano de 10:90 a 20:80, dando el compuesto

del título (45,3 g) en forma de un aceite naranja.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,18 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,91 (3H, s), 7,43-7,37 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,95-7,93 (1H, d); EMBR IEN m/z 215 $[M+Na]^+$, 191 $[M-H]^-$.

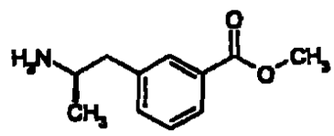
Preparación 130: Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-feniletilamino)propil]benzoico



El compuesto del título se preparó con la preparación 129, usando un procedimiento similar al de la preparación 19, dando el compuesto del título (27,3 g) en forma de un sólido cristalino incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,17-1,16, (3H, d), 1,71-1,69 (3H, d), 2,71-2,65 (1H, dd), 3,25-3,19 (1H, m), 3,43-3,38 (1H, dd), 3,90 (3H, s), 4,68-4,63 (1H, c), 7,35-7,33 (1H, d), 7,45-7,42 (1H, dd), 7,55-7,49 (5H, m), 7,75 (1H, s), 7,92-7,90 (1H, d).

Preparación 131: {3-[(2*R*)-2-Aminopropil]fenil}acetato de metilo

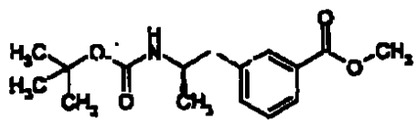


El compuesto del título se preparó con la preparación 130, usando un procedimiento similar al de la preparación 20, dando el compuesto del título (8,48 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,14-1,12 (3H, d), 2,64-2,59 (1H, dd), 2,78-2,73 (1H, dd), 3,26-3,17 (1H, m), 3,90 (3H, s), 7,38-7,34 (2H, m), 7,90-7,87 (2H, m);

EMBR IEN m/z 194 $[M+H]^+$.

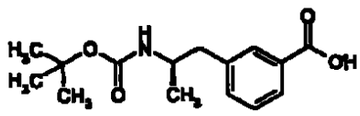
Preparación 132: Éster metílico del ácido 3-((2*R*)-2-*terc*-butoxicarbonilaminopropil)benzoico



Una mezcla de la preparación 131 (5,00 g, 26,0 mmol), dicarboxilato de de di-*terc*-butilo (6,22 g, 28,5 mmol) y carbonato ácido sódico (4,35 g, 52 mmol) se agitaron en una mezcla de 1,4-dioxano (100 ml) y agua (10 ml) durante 20 h. El disolvente se retiró y el material se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 100 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La retirada del disolvente dejó un sólido blanco (7,12 g, 93%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, d), 1,35 (9H, s), 2,73-2,79 (2H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,54 (1H, d), 7,26-7,46 (2H, m), 7,84-7,87 (2H, m); CLEM Tr 4,53 min m/z 294 $[M+H]^+$

Preparación 133: Ácido 3-((2*R*)-2-*terc*-butoxicarbonilaminopropil)benzoico

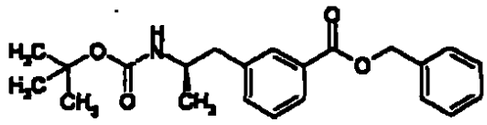


Una mezcla de la preparación 132 (7,10 g, 24,3 mmol) e hidróxido de litio (1,00 M, 50,0 ml, 50,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (2 M). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La filtración y la retirada del

disolvente dieron 5,53 g (82%) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,10 (3H, d), 1,36 (9H, s), 2,82-2,81 (2H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,84-7,89 (2H, m); EMBR IQPA m/z 278 $[M-H]^-$

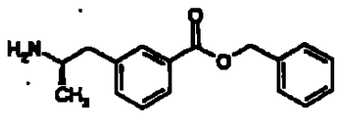
Preparación 134: Éster bencílico del ácido 3-((2*R*)-2-*terc*-butoxicarbonilaminopropil)benzoico



Se añadió carbonato de cesio (6,50 g, 19,8 mmol) en agua (10 ml) a una solución de la preparación 133 (5,50 g, 19,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió bromuro de bencilo (3,42 g, 19,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó ($MgSO_4$). La filtración y la retirada del disolvente dejaron 7,20 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, d), 1,32 (9H, s), 2,74 (2H, d), 2,75-2,83 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,29-7,40 (4H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,85-7,90 (2H, m); EMBR IQPA m/z 270 $[M-BOC]^+$

Preparación 135: Éster bencílico del ácido 3-((2*R*)-2-aminopropil)benzoico

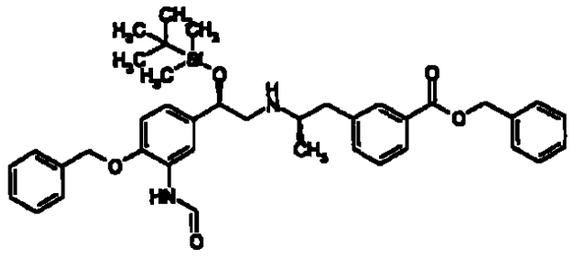


La Preparación 134 (7,20 g, 19,0 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (35 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 h. El ácido trifluoroacético se retiró al vacío y se añadió diclorometano (175 ml). La mezcla

se basificó con hidrogenocarbonato sódico sat. (150 ml) y se lavó con hidróxido sódico (1 M, 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron ($MgSO_4$), dejando un aceite pardo (3,70 g, 72%).

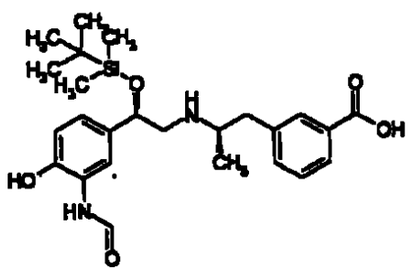
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, d), 2,66 (2H, d), 3,05 (1H, dt), 5,33 (2H, s), 7,28-7,44 (7H, m), 7,86-7,90 (2H, m); EMBR IQPA m/z 270 $[M+H]^+$

Preparación 136: Éster bencílico del ácido 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etilamino]propil}benzoico



La Preparación 135 (3,70 g, 13,8 mmol) y la preparación 12 (3,20 g, 6,9 mmol) se calentaron a 90ºC durante 26 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con hidrogenocarbonato sódico sat. (200 ml) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía (x 2), eluyendo con de 0:100 a 40:60 de acetato de etilo:heptano, produciendo 2,0 g (52%) del compuesto del título. EMBR IQPA m/z 270 $[M+H]^+$

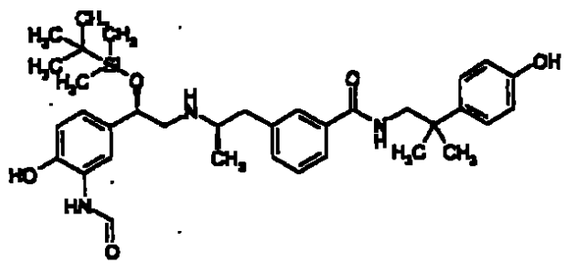
Preparación 137: Ácido 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)etilamino]propil}benzoico



La Preparación 136 (2,0 g, 3,1 mmol) y paladio sobre carbono (al 10%, 205 mg) en metanol (100 ml) se hidrogenaron a 413,685 kPa (60 psi)/TA durante 20 h. Se añadió una solución de amoniaco en metanol (2 M, 50 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 min. Después, la mezcla se filtró a través de un coadyuvante de filtración, que se lavó con el amoniaco en una solución en metanol (2 M, 250 ml) y los extractos orgánicos resultantes se concentraron, produciendo un sólido verde oscuro. El material bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con de 100:0:0 a 75:20:5 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido verde oscuro (131 mg).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ: -0,18 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,77 (9H, s), 0,89 (3H, d), 2,61-2,68 (2H, m), 2,65-2,73 (2H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 7,83 (2H, d), 7,70-7,75 (2H, m), 8,00 (d), 8,25 (s), 9,53 (s); EMBR IQPA m/z 473 $[M+H]^+$

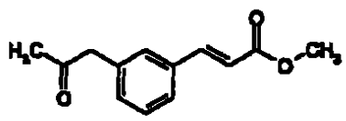
Preparación 138: 3-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)etilamino]propil]-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida



El compuesto del título se preparó con clorhidrato de 4-(2-amino-1,1-dimetiletil)fenol (*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954), usando un procedimiento similar al de la preparación 27.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,76 (9H, s), 0,99 (3H, d), 1,28 (6H, s), 2,54-2,92 (5H, m), 3,46 (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,66-6,70 (3H, m), 6,77-6,80 (1H, dd), 7,20-7,34 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,92-7,93 (1H, d), 8,21 (s), 8,55 (s); EMBR IQPA m/z 620 $[M+H]^+$

Preparación 139: (2*E*)-3-[3-(2-Oxopropil)fenil]acrilato de metilo

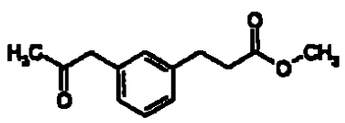


Una solución de 3-bromofenilacetona (50,0 g, 235 mmol), acrilato de metilo (40,4 g, 469 mmol), acetato de paladio (II) (7,9 g, 35,2 mmol), tri-*orto*-tolilfosfina (21,4 g, 70,4 mmol) y trietilamina (82 ml) en acetonitrilo (900 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con de 90:10 a 70:30 de pentano:acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un aceite naranja (54,3 g).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,15 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,77 (3H, s), 6,43-6,39 (1H, d), 7,20-7,18 (1H, d), 7,34-7,31 (2H, t), 7,41-7,39 (1H, d), 7,66-7,62 (1H,

d); EMBR IEN: m/z 241 $[M+Na]^+$, 217 $[M-H]^-$.

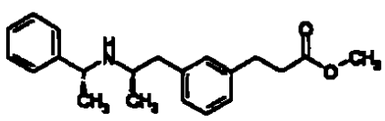
Preparación 140: 3-[3-(2-Oxopropil)fenil]propanoato de metilo



Se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 26 usando la preparación 139, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,14 (3H, s), 2,64-2,60 (2H, t), 2,96-2,92 (2H, t), 3,66 (5H, s), 7,05-7,04 (2H, d), 7,11-7,09 (1H, d), 7,27-7,23 (1H, c); EMBR IEN m/z 243 $[M+Na]^+$, 219 $[M-H]^-$.

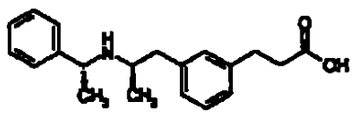
Preparación 141: Clorhidrato de [3-((2*R*)-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}propil)fenil]propanoato de metilo



Se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación 19, usando la preparación 140, dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,18-1,16 (3H, d), 1,71-1,69 (3H, d), 2,62-2,56 (3H, m), 2,89-2,85 (2H, t), 3,20-3,12 (1H, m), 3,34-3,29 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,64-4,59 (1H, c), 6,92-6,91 (2H, d), 7,12-7,10 (1H, d), 7,23-7,19 (1H, t), 7,54-7,47 (5H, m); EMBR IEN m/z 326 $[M+H]^+$.

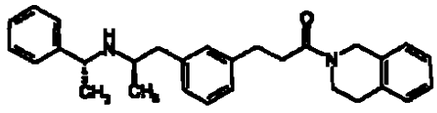
Preparación 142: Ácido 3-{3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-feniletilamino)propil]fenil}-propiónico



La Preparación 141 (3,25 g, 8,98 mmol) e hidróxido sódico (5 M, 9,0 ml, 45,0 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (40 ml) durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el material se disolvió en agua, se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico (2 M) que solidificó en 18 h. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío (1,0 g, 36%). El filtrado se concentró y se le añadió tetrahidrofurano y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó, dejando una espuma que se suspendió en éter dietílico (x 3), produciendo una espuma incolora (1,96 g, 70%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,13 (3H, d), 1,62 (3H, d), 2,42 (2H, t), 2,55-2,64 (1H, m), 2,84 (2H, t), 3,08-3,42 (2H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,11-7,22 (2H, m), 7,45-7,52 (5H, m); CLEM IQPA m/z 312 $[M+H]^+$

Preparación 143: 1-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-3-{3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-feniletilamino)propil]fenil}propan-1-ona

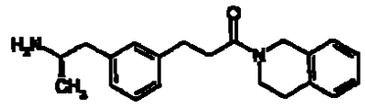


La Preparación 142 (1,95 g, 6,27 mmol) y trietilamina (2,62 ml, 19,0 mmol) en diclorometano (80 ml) se trataron con hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolina (1,75 g, 6,27 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato sódico sat. (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración y la retirada del disolvente, el material se purificó por cromatografía, eluyendo con de 99,7:0:0,3

a 96,7:3:0,3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. El producto se evaporó en éter dietílico (x 3), produciendo un semi-sólido (2,3 g, 86%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,88 (3H, d), 1,30 (3H, d), 2,42-2,50 (1H, m), 2,64-2,98 (8H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 4,51 (1H, s), 4,72 (1H, s), 6,88-7,38 (13H, m); CLEM IQPA m/z 427 $[M+H]^+$

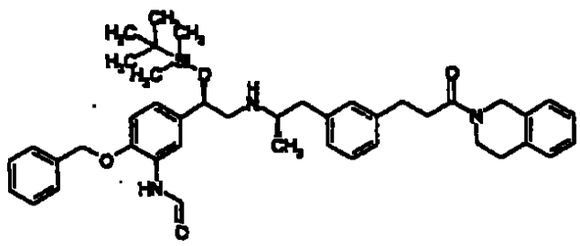
Preparación 144: 3-[3-((2*R*)-2-Aminopropil)fenil]-1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propan-1-ona



Se calentaron la preparación 143 (2,20 g, 5,16 mmol), formiato amónico (1,63 g, 26,0 mmol) e hidróxido de paladio (500 mg) en etanol (40 ml) y se agitaron a 70°C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un coadyuvante de filtración y el disolvente se retiró. El material se purificó por cromatografía, eluyendo con de 99,7:0:0,3 a 94,7:5:0,3 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, produciendo un aceite incoloro que se evaporó en éter dietílico (x 3) (1,26 g, 76%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: rotámeros 1,10/1,11 (3H, 2 x d), 2,43-2,48 (1H, m), 2,62-2,76 (3H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,58 (1H, t), 3,81 (1H, t), 4,53/4,73 (2H, 2 x s), 6,98-7,24 (8H, m); CLEM IQPA m/z 323 $[M+H]^+$

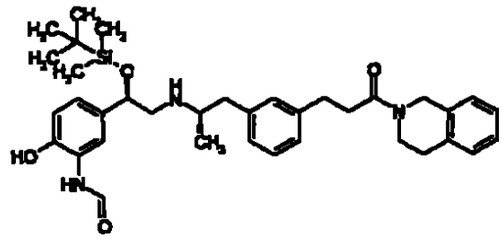
Preparación 145: *N*-(2-Benciloxi-5-[(1*R*)-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]fenil}-1-metiletilamino)etil]fenil)formamida



El compuesto del título se preparó con la preparación 144 y la preparación 12, usando un procedimiento similar al de la preparación 136 (216 mg, 67%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: rotámeros -0,19 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,98-1,04 (3H, s), 2,48-2,96 (11H, m), 3,57-3,62/3,72-3,76 (2H, m), 4,53-4,70 (3H, m), 5,18 (2H, m), 6,87-6,97 (3H, m), 6,99-7,18 (7H, m), 7,28-7,39 (3H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 8,20 (d), 8,31 (d); CLEM IQPA m/z 707 $[M^+H]^+$

Preparación 146: *N*-{5-[(1*R*)-1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propil]fenil}-1-metiletilamino)etil]-2-hidroxifenil}formamida

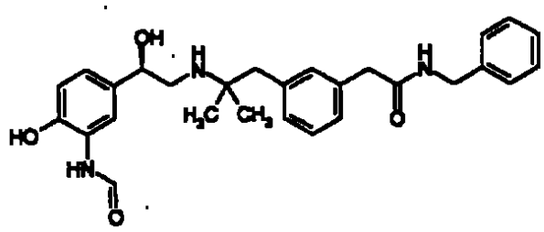


Se preparó usando la amida de la preparación 145 y el procedimiento descrito para la preparación 15, produciendo una espuma parda (280 mg, 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: rotámeros -0,14 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,08-1,12 (3H, m), 2,54-3,20 (11H, m), 3,60-3,65/3,74-3,77 (2H, 2 x t), 4,56-4,66 (2H, 2 x s), 4,78-4,84 (1H, m), 6,80-7,24 (1H, m), 8,10 (s), 8,31 (s); CLEM

IQPA m/z 617 $[M+H]^+$

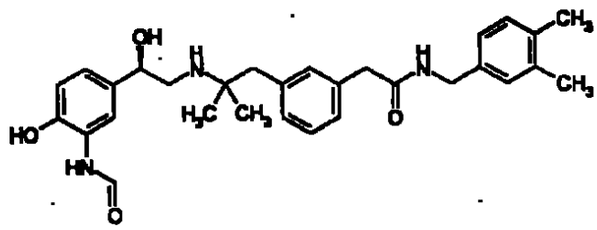
Ejemplo 1: *N*-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



Se calentaron la preparación 15 (24 mg, 40 µmol), ácido fórmico (0,5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (0,5 ml) a 90ºC durante 18 h. Se añadieron una alícuota más de ácido fórmico (0,5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) y el calentamiento continuó durante 18 h más. El disolvente se retiró y el producto se purificó por cromatografía (metanol al 0-10% en diclorometano + amoniaco al 0,3%). El producto se disolvió en metanol (x 3) y se evaporó (10 mg).

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,05-1,09 (6H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,65 (1H, dd), 6,82-6,86 (1H, m), 6,99 (1H, dd), 7,03-7,06 (1H, m), 7,13-7,28 (7H, m), 8,08 (d), 8,28 (s), 8,55 (s), 8,61 (s); EM (IQPA) m/z 476 $[M+H]^+$; EMAR $C_{28}H_{33}N_3O_4$ 476,2544 $[M+H]^+$ encontrado 476,2533.

Ejemplo 2: *N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



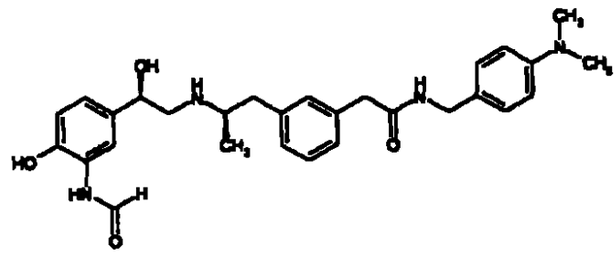
Se preparó usando la amida de la Preparación 16 y el procedimiento

descrito para el Ejemplo 1.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,05-1,08 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,67-2,94 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,62 (1H, dd), 4,65 (1H, dd), 6,81-7,06 (6H, m), 7,12-7,24 (3H, m), 8,07 (d), 8,27 (s), 8,55 (s), 8,61 (s).

EM (IQPA) M/Z 504 $[M+H]^+$; EMAR $C_{30}H_{37}N_3O_4$ 504,2857 $[M+H]^+$ ENCONTRADO 504,2842.

Ejemplo 3: *N*-[4-(Dimetilamino)bencil]-2-{3-[(2*R*)-2-{[(2*R*)-2-{3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)propil]fenil}acetamida

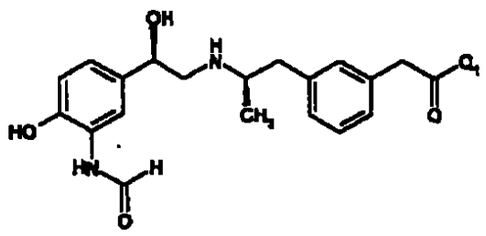


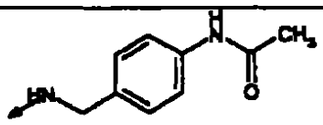
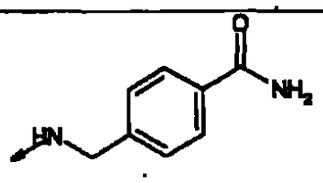
Una mezcla del producto de la preparación 27, (131 mg, 0,21 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (16 µl, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, de 100:0:0 a 90:10:1, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma parda con un rendimiento del 36%, 18 mg.

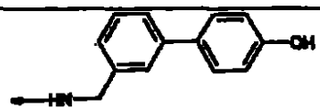
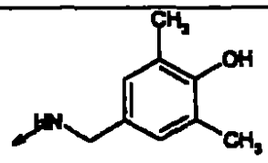
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, m), 2,57 (1H, dd), 2,67-2,76 (2H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 2,87 (6H, s), 3,47 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,68 (1H, dd), 6,67-6,71 (2H, m), 6,77-6,79 (2H, d), 6,90 (1H, m), 6,97-7,70 (m, 6H), 7,97 (d), 8,27 (s), 8,35 (s); EMBR IQPA m/z 619 $[M+H]^+$

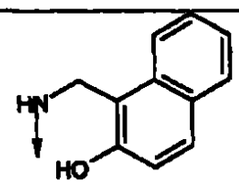
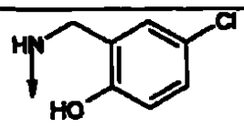
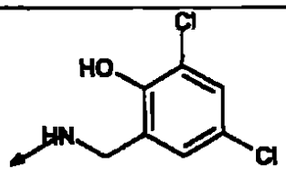
Ejemplos 4 a 12

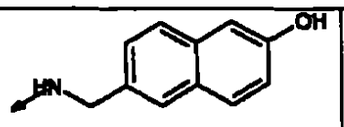
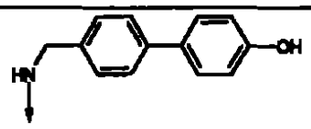
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3. El material de partida apropiado se trató con 1-1,1 equiv. de trifluorhidrato de trietilamina a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
4		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d), 2,09 (3H, s), 2,55 (1H, dd), 2,64-2,71 (2H, m), 2,83-2,93 (2H, m), 3,13 (m, 1H), 3,49 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,64-4,69 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,89 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,06 (1H, m), 7,09-7,19 (4H, m), 7,45 (2H, d), 7,99 (d), 8,03 (s), 8,28 (s), 8,35 (s); EMBR IQPA m/z 517 $[M-H]^-$	17%
5		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,09 (3H, d), 2,60 (1H, dd), 2,74-2,82 (2H, m), 2,90-2,96 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m),	12%

		3,53 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,61 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,91 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 7,08-7,10 (1H, m), 7,12-7,25 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,99 (d), 8,28 (s), 8,56 (s) EMBR IQPA m/z 503 $[M-H]^-$	
*6		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05, 1,07 (3H, d), 2,54-3,06 (5H, m), 3,53 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,60-4,65 (1H, m), 6,80-7,42 (14H, m), 8,00 (1H, s), 8,27 (s), 8,59 (s); EMBR IQPA m/z 554 $[M+H]^+$	10%
*7		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07,1,08 (3H, d), 2,14 (6H, s), 2,54-3,02 (5H, m), 3,47 (2H, s), 4,18 (2H, m), 4,56-4,64 (1H, m) 6,76-7,22 (8H, m), 7,97 (1H, s), 8,27 (s), 8,56 (s); EMBR IQPA m/z 506 $[M+H]^+$	31%

*8		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,96, 0,97 (3H, d), 2,42-2,84 (5H, m), 3,46 (2H, s), 4,54-4,60 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,76-7,40 (8H, m), 7,66-7,74 (3H, m), 7,85-7,91 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,27 (s), 8,54 (s); EMBR IQPA m/z 528 $[M+H]^+$	38%
*9		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07, 1,08 (3H, d), 2,58-3,00 (5H, m), 3,51 (2H, s), 4,29 (2H, s), 4,58-4,64 (1H, m), 6,71-7,23 (9H, m), 7,96 (1H, s), 8,28 (s), 8,56 (s); EMBR IQPA m/z 512$[M+H]^+$	25%
*10		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09, 1,10 (3H, d), 2,58-3,04 (5H, m), 3,52 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,60-4,64 (1H, m), 7,05-7,24 (8H, m), 7,97 (1H, s), 8,29 (s), 8,57 (s); EMBR IQPA m/z 546 $[M+H]^+$	24%

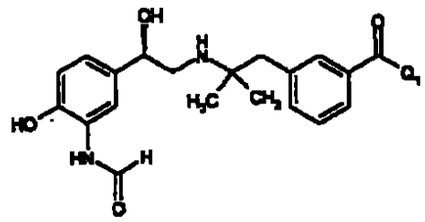
*11		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02, 1,04 (3H, d), 2,54-2,94 (5H, s), 3,52 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,55-4,60 (1H, m), 6,76-7,29 (9H, m), 7,53-7,61 (3H, m), 7,96 (1H, s), 8,28 (s), 8,55 (s); EMBR IQPA m/z 528 $[M+H]^+$	30%
*12		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05, 1,06 (3H, d), 2,46-2,98 (5H, m), 3,51 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,52-4,60 (1H, m), 6,75-7,25 (10H, m), 7,39-7,47 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,27 (s), 8,54 (s); EMBR IQPA m/z 554 $[M+H]^+$	35%

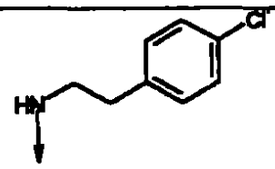
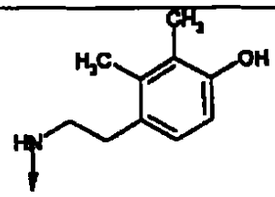
* los compuestos en bruto se destilaron azeotrópicamente con amoniaco metanólico 2 M antes de la purificación por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 . Esto se siguió de otras destilaciones azeotrópicas en metanol (x 3) y éter dietílico (x 3), produciendo los productos deseados en forma de sólidos blancos.

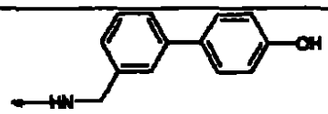
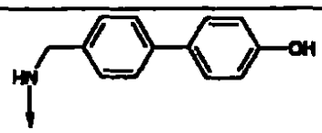
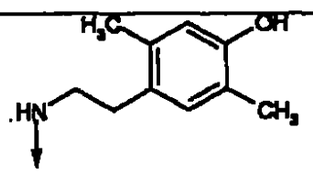
Ejemplos 13 a 23

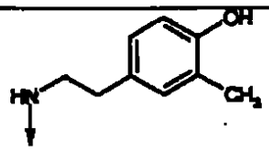
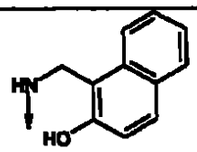
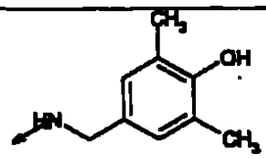
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3. El material de partida apropiado se trató con 1-1,1 equiv. de

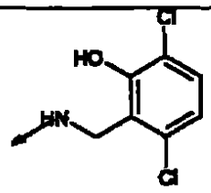
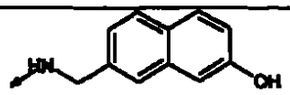
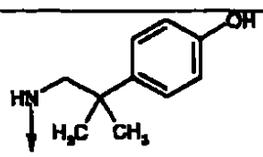
trifluorhidrato de trietilamina a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
13		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09, 1,10 (3H, 2 x s), 1,14, 1,16 (3H, 2 x s), 2,76-3,04 (6H, m), 3,56 (2H, m), 4,67 (1H, dd), 6,84 (1H, d), 7,02 (1H, m), 7,20-7,28 (4H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,60-7,67 (2H, m), 8,12 (1H, d), 8,29 (s), 8,64 (s); EMBR IEN m/z 534 $[M+Na]^+$	65%
14		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,70-3,02 (6H, m), 3,51 (2H, t), 4,62-4,68 (1H, m), 6,79-6,81 (1H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 7,69 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s);	90%

		EMBR IQPA m/z 520 $[M+H]^+$	
*15		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,72-2,98 (4H, m), 4,58-4,67 (3H, m), 6,77-7,00 (4H, m), 7,16-7,73 (10H, m), 8,04 (1H, s), 8,27 (s), 8,59 (s); EMBR IQPA m/z 554 $[M+H]^+$	39%
16		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,72-3,00 (4H, m), 4,54-4,70 (3H, m), 6,78-6,86 (3H, m), 6,97-6,99 (1H, d), 7,34-7,58 (8H, m), 7,71-7,76 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,27 (s), 8,59 (s); EMBR IQPA m/z 554 $[M+H]^+$	41%
*17		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,75-3,06 (6H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,83-6,88 (3H, m), 7,02-7,04 (1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,11 (s), 8,29 (s), 8,63 (s);	40%

		EMBR IQPA m/z 520 $[M+H]^{+-}$	
*18		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,71-3,00 (6H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,63-6,65 (1H, m), 6,83-7,39 (6H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 506 $[M+H]^{+-}$	43%
*19		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,77-3,00 (4H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,38-6,40 (1H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, d), 7,26-7,48 (5H, m), 7,70-7,78 (4H, m), 8,06 (1H, s), 8,28 (s), 8,60 (s); EMBR IQPA m/z 528 $[M+H]^+$	33%
*20		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,17 (6H, s), 2,75-3,00 (4H, m), 4,37-4,46 (2H, m), 4,64-4,82 (1H, m), 6,79-6,82 (1H, m),	48%

		6,91 (2H, s), 6,97-7,01 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,68-7,74 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,28 (s), 8,61 (s); EMBR IQPA m/z 506 $[M+H]^+$	
*21		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,13 (3H, s), 1,18 (3H, s), 2,80-3,06 (4H, m), 4,52 (2H, m), 4,64-4,77 (1H, m), 6,82-6,84 (1H, m), 7,00-7,25 (3H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,62 (s); EMBR IQPA m/z 546 $[M+H]^+$	20%
*22		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,73-2,98 (4H, m), 4,63-4,76 (3H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,33-7,40 (3H, m), 7,60-7,80 (5H, m), 8,04 (1H, s), 8,26 (s), 8,60 (s); EMBR IQPA m/z 528 $[M+H]^+$	62%
23		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,33 (6H, s), 2,74-2,96 (4H, m),	35%

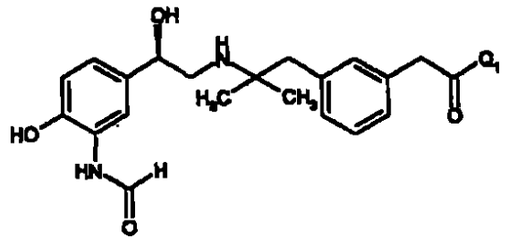
		3,52 (2H, s), 4,56-4,70 (2H, m), 6,72-6,74 (1H, d), 6,82-6,84 (1H, d),. 7,04 (1H, m), 7,20-7,36 (4H, m), 7,49-7,57 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 520 $[M+H]^+$	

Ejemplo 14: se destiló azeotrópicamente con amoniaco metanólico 2 M antes de la purificación.

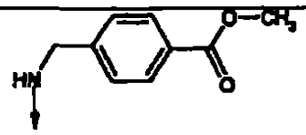
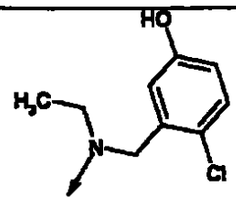
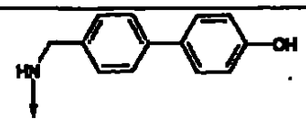
* los compuestos en bruto se destilaron azeotrópicamente con amoniaco metanólico 2 M antes de la purificación por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88. Esto se siguió de otras destilaciones azeotrópicas en metanol (x 3) y éter dietílico (x 3), produciendo los productos deseados en forma de sólidos blancos

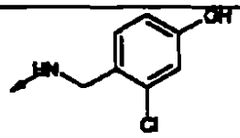
Ejemplos 24 a 27

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3. El material de partida apropiado se trató con 1-1,1 equiv. de trifluorhidrato de trietilamina a temperatura ambiente durante 18-72 horas.

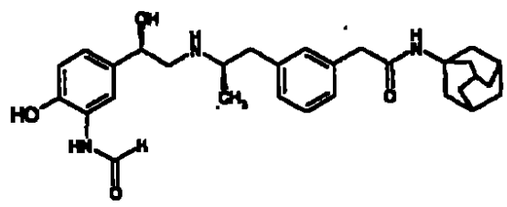


Nº	Q_1	Datos	Rendimiento

24		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,01 (3H, s), 1,03 (3H, s), 2,63-2,87 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,38 (2H, s), 4,56-4,60 (1H, m), 6,78-6,80 (1H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,00-7,02 (1H, m), 7,11-7,20 (4H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,87-7,89 (2H, d), 7,98-7,99 (d), 8,21 (s), 8,54 (s); EMBR IEN m/z 534 [M+H]$^+$	75%
25		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96-1,04 (9H, m), 2,60-2,88 (4H, m), 3,16-3,33 (2H, m), 3,66, 3,79 (2H, 2 x s), 4,61, 4,66 (2H, 2 x s), 4,64, 4,79 (1H, m), 6,56 (1H, m), 6,73-6,79 (2H, m), 6,92-7,19 (6H, m), 7,98 (1H, m), 8,23 (s), 8,65 (s); EMBR IQPA m/z 554 [M+H]$^+$	41%
26		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 2,61-2,84 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,54-4,57 (1H, m), 6,75-6,77 (3H, m), 6,91-6,94 (1H, m),	93%

		6,96-6,99 (1H, m), 7,08-7,18 (6H, m), 7,33-7,40 (4H, m), 7,98 (s), 8,21 (s), 8,56 (s); EMBR IEN m/z 568 $[M+H]^+$	
27		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,66-2,93 (4H, m), 3,52 (2H, m), 4,34 (2H, s), 4,61 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,99-7,22 (6H, m), 8,06 (1H, d), 8,28 (s), 8,61 (s); EMBR IQPA m/z 526 $[M+H]^+$	44%

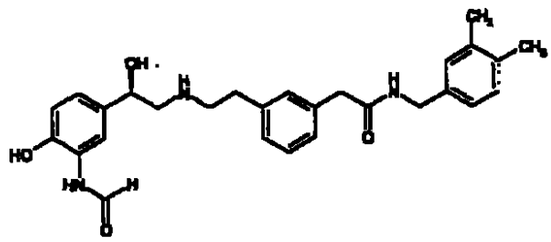
Ejemplo 28: *N*-1-Adamantil-2-{3-[(2*R*)-2-{[(2*R*)-2-[3-(formilamino)fenil]-2-hidroxietil]amino}propil]fenil}acetamida



Una mezcla del producto de la preparación 34 (500 mg, 0,81 mmol) y fluoruro amónico (200 mg, 5,4 mmol) en metanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se calentó a 40ºC durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:0,1, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma con un rendimiento del 84%, 347 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05-1,10 (m, 3H), 1,64-1,74 (6H, m), 1,98-2,03 (9H, m), 2,36-2,98 (5H, m), 3,36 (2H, s), 4,46-4,60 (1H, m), 6,46-7,20 (6H, m), 7,96 (1H, s), 8,28 (s), 8,56 (s); EMBR IEN m/z 506 $[M+H]^+$

Ejemplo 29: *N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-{3-[2-({(2*R*)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)etil]fenil}acetamida

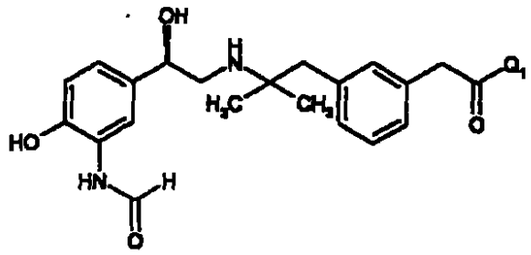


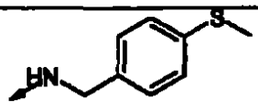
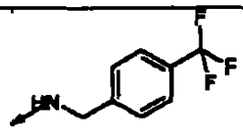
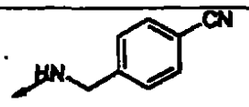
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 102, usando un procedimiento similar al de los ejemplos 4-12, en forma de un sólido.

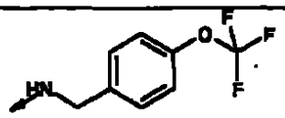
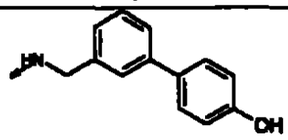
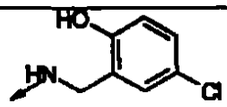
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) 2,20 (6H, m), 3,00 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,56 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,81 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,98(2H, m), 7,05 (2H, m), 7,20 (4H, m), 7,30 (1H, t), 8,10 (s), 8,30 (s); EMBR IEN 476 $[M+H]^+$

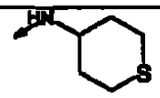
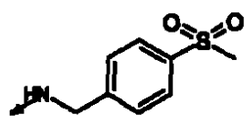
Ejemplos 30 a 37

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3. El material de partida apropiado se trató con 1-1,1 equiv. de trifluorhidrato de trietilamina a temperatura ambiente durante 18-72 horas.



Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
30		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,94 (3H, s), 0,97 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,56-2,81 (4H, m), 3,43 (2H, s), 4,21 (2H, s), 4,52-4,55 (1H, m), 6,73 (1H, m), 6,89-6,95 (2H, m), 7,03-7,13 (7H, m), 7,98 (d), 8,19 (s), 8,52 (s); EMBR IEN m/z 522 $[M+H]^-$	26%
31		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (3H, s), 1,01 (3H, s), 2,60-2,85 (4H, m), 3,49 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,54-4,59 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,08-7,18 (3H, m), 7,31 (2H, d), 7,48 (2H, d), 8,00 (d), 8,22 (s), 8,64 (s); EMBR IQPA m/z 544 $[M+H]^+$	27%
32		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,97 (3H, s), 1,00 (3H, s), 2,59-2,86 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 6,74 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,98 (1H, da), 7,08-7,17 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,55 (2H, d), 8,00 (1H, d),	38%

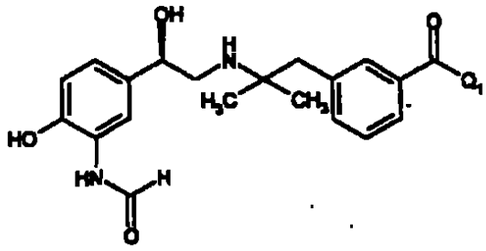
		8,22 (s), 8,64 (s); EMBR IEN m/z 501 $[M+H]^+$	
33		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00 (3H, s), 1,02 (3H, s), 2,62-2,86 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 7,14-7,23 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,31 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,29 (s), 8,64 (s); EMBR IQPA m/z 560 $[M+H]^+$	49%
34		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,93 (3H, s), 0,96 (3H, s), 2,51-2,83 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,52-4,55 (1H, m), 6,73-6,76 (3H, m), 6,90-6,97 (2H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,12-7,14 (2H, m), 7,20-7,33 (5H, m), 7,99 (1H, s a), 8,21 (s), 8,54 (s); EMBR IQPA m/z 568 $[M+H]^+$	82%
35		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,99 (3H, s), 1,01 (3H, s), 2,61-2,86 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 6,64-6,66 (1H, m), 6,75-6,79 (1H, m),	50%

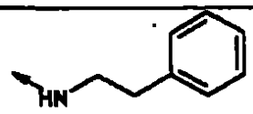
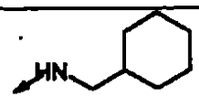
		6,92-7,16 (8H, m), 7,99 (1H, d), 8,22 (s), 8,54 (s); EMBR IQPA m/z 526 $[M+H]^+$	
36		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,02 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,44-1,55 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,52-2,87 (8H, m), 2,39 (2H, s), 3,55-3,61 (1H, m), 4,56-4,59 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,93-6,98 (2H, m), 7,07-7,16 (3H, m), 8,00 (1H, d), 8,23 (s), 8,55 (s); EMBR IQPA m/z 486 $[M+H]^+$	40%
37		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,67-2,95 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,56 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,60 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 7,14-7,25 (4H, m), 7,44 (2H, d), 7,84 (2H, d), 8,06 (1H, d), 8,28 (s), 8,61 (s); EMBR IQPA m/z 554 $[M+H]^+$	

Ejemplos 38 a 46

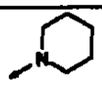
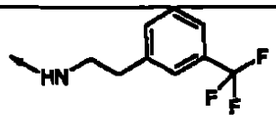
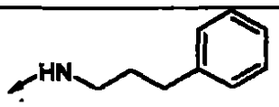
Las amidas apropiadas y trifluorhidrato de trietilamina (1 equivalente) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con amoniaco

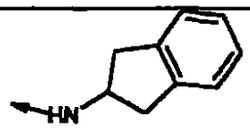
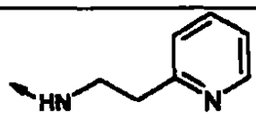
metanólico y se evaporó (x 3) dejando una espuma que se recogió en diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1 se filtró y después se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, 90:10:1, produciendo el compuesto del título en forma de una película que se disolvió en metanol, se evaporó (x 3) y después se suspendió en éter dietílico y se evaporó(x 3), produciendo un sólido blanco.

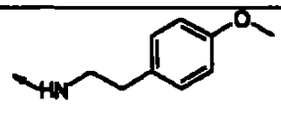
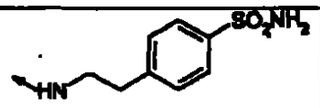
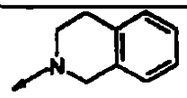


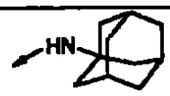
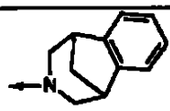
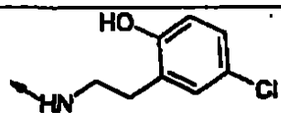
Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
38		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,73-3,00 (6H, m), 3,57-3,62 (2H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 6,83 (1H, d), 7,01-7,05 (1H, m), 7,16-7,40 (7H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 476 $[M+H]^+$	52%
39		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,94-1,34 (11H, m), 1,58-1,80 (6H, m), 2,74-3,00 (4H, m), 3,14-3,30 (2H, m), 4,65-4,69	65%

312

		(1H, m), 6,83 (1H, d), 7,02-7,06 (1H, m), 7,32-7,31 (2H, m), 7,37-7,73 (2H, m), 8,07 (1H, d), 8,30 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 468 $[M+H]^+$	
40		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,46-1,80 (6H, m), 2,76-2,95 (4H, m), 3,35 (2H, s a), 3,69 (2H, sa), 4,62-4,65 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,99-7,02 (1H, m), 7,18-7,30 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 438 $[M+H]^+$	69%
41		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,69-3,03 (6H, m), 3,47-3,67 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,82 (1H, d), 7,00-7,06 (1H, m), 7,30-7,64 (8H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 542 $[M+H]^+$	52%
42		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,88-1,98 (2H, m), 2,64-2,80 (4H, m),	59%

		2,89-3,00 (2H, m), 3,38-3,46 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,98-7,08 (1H, m), 7,10-7,30 (5H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,62-7,70 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,27 (s), 8,61 (s); EMBR IQPA m/z 488 $[M+H]^+$	
43		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,71-3,04 (8H, s), 4,50-4,80 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,96-7,06 (1H, m), 7,11-7,20 (4H, m), 7,31-7,42 (2H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 8,06 (1H, d), 8,27 (s), 8,61 (s); EMBR IQPA m/z 488 $[M+H]^+$	56%
44		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,70-2,97 (4H, m), 3,06 (2H, t), 3,71 (2H, t), 4,64-4,68 (1H, m), 6,82-6,86 (1H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,19-7,38 (4H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,72 (1H, t), 8,08 (1H, s), 8,28 (s), 8,45 (1H, d), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 477 $[M+H]^+$	62%

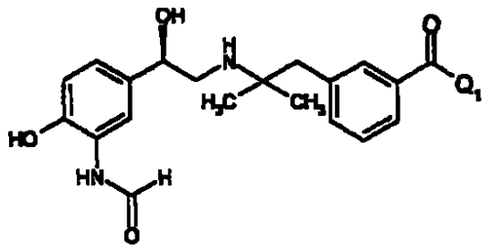
45		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,70-3,00 (6H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,63-4,66 (1H, m), 6,80-6,86 (3H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,12 (2H, d), 7,30-7,39 (2H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 506 $[M+H]^+$.	28%
46		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,13 (3H, s), 1,18 (3H, s), 2,75-3,06 (6H, m), 3,62 (2H, t), 4,68-4,75 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,37-7,45 (4H, m), 7,62-7,70 (2H, m), 7,80 (2H, d), 8,12 (1H, s), 8,30 (s), 8,64 (s); EMBR IQPA m/z 555 $[M+H]^+$	27%
47		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,14-1,24 (6H, m), 2,80-3,06 (7H, m), 3,80-3,84 (1H, sa), 3,93-3,97 (1H, s a), 4,55-4,59 (1H, s a), 4,68-4,73 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,00-7,15 (3H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,82-7,87 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,28 (s),	57%

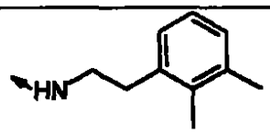
		8,63 (s); EMBR IQPA m/z 488 $[M+H]^+$	
48		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,14 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,74 (6H, s), 2,07 (3H, s), 2,15 (6H, s), 2,76-3,10 (4H, m), 4,56 (1H, sa), 4,64-4,72 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,31-7,39 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,30 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 506 $[M+H]^+$	8%
49		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00-1,08 (6H, m), 2,00 (1H, d), 2,26-2,38 (1H, m), 2,63-3,30 (7H, m), 3,40-3,58 (2H, m), 4,46-4,56 (1H, d), 4,60-4,68 (1H, m), 6,58-6,68 (2H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 6,96-7,34 (7H, m), 8,08 (1H, s), 8,30 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 514 $[M+H]^+$	19%
59		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,10 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,27-3,00 (6H, m), 3,57-3,60 (2H, t), 4,63-4,71 (1H, m), 6,71 (1H, d),	17%

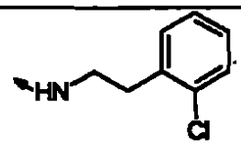
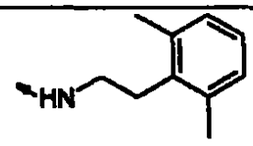
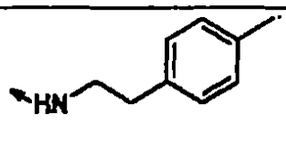
		6,82 (1H, d), 6,99-7,09 (3H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 526 $[M+H]^+$	

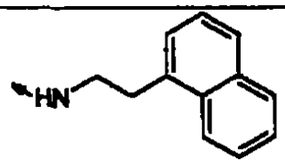
Ejemplos 51 a 55

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3. El material de partida apropiado se trató con 1-1,1 equiv. de trifluorhidrato de trietilamina a temperatura ambiente durante 18-72 horas.

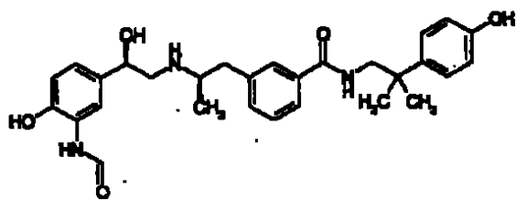


Nº	Q_1	Datos	Rendimiento
51		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,69-3,01 (6H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,62-4,66 (1H, m), 6,82-6,84 (1H, m), 6,95-7,10 (4H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,60-7,70 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,28	81%

		(s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 504	
52		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,69-2,96 (4H, m), 3,01-3,08 (2H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m), 6,82 (1H, d), 7,00-7,03 (1H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,28 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 510$[M+H]^+$	79%
53		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 2,95-3,01 (4H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 4,64-4,67 (1H, m), 6,83 (1H, d), 6,95-6,97 (3H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); EMBR IQPA m/z 504 $[M+H]^+$	96%
54		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,69-2,98 (6H, m), 3,54-3,60 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m),	86%

		6,82 (1H, d), 7,00-7,14 (5H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,59-7,67 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,62 (s); EMBR IQPA m/z 504 $[M+H]^+$	
55		^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,68-3,02 (4H, m), 3,62-3,97 (2H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 6,83 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,34-7,48 (6H, m), 7,62 (1H, s), 7,65-7,67 (1H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 7,80-7,84 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,29 (s), 8,62 (s); EMBR IQPA m/z 526 $[M+H]^+$	76%

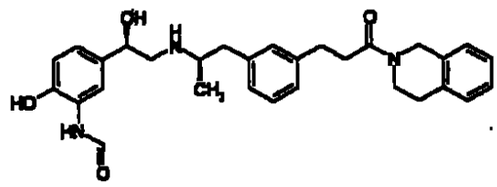
Ejemplo 56: 3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 138, usando un procedimiento similar al de los ejemplos 38-50, en forma de un vidrio pardo (35 mg, 31%)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,03 (3H, d), 1,27 (6H, s), 2,56-2,90 (4H, m), 3,45 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 6,67-6,72 (3H, m), 6,85-6,87 (1H, m), 7,19-7,26 (5H, m), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,91 (d), 8,21 (s), 8,51 (s); EMBR IQPA m/z 506 $[M+H]^+$

Ejemplo 57: *N*-{5-[(1*R*)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-3-oxopropil]fenil}-1-metiletilamino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil}formamida



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 138, usando un procedimiento similar al de los ejemplos 38-50, en forma de un vidrio pardo (35 mg, 31%)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,00-1,05 (3H, m), 2,48-2,92 (11H, m), 3,59 (1H, t), 3,73 (1H, t), 4,54-4,65 (3H, m), 6,75-7,18 (10H, m), 7,97 (s), 8,28 (d), 8,56 (d); EMBR IQPA m/z 502 $[M+H]^+$

La capacidad de los compuestos de la fórmula (1) para actuar como agonistas potentes de β2 mediando por tanto en la relajación del músculo liso puede determinarse midiendo el efecto de la estimulación del receptor beta-2 adrenérgico en la contracción estimulada por campo eléctrico de tiras de traquea de cobaya.

Tráquea de cobaya

Se sacrifican cobayas Dunkin-Hartley macho (475-525 g) mediante asfixia por CO_2 y desangramiento a partir de la arteria femoral y se aísla la tráquea. Se obtienen cuatro preparaciones de cada animal, comenzando la disección justo por debajo de la laringe y cogiendo 2,5 cm de longitud de

tráquea. El trozo de la tráquea se abre cortando el cartílago opuesto al músculo traqueal, después se cortan las secciones transversales, con una anchura de 3-4 anillos del cartílago. Las preparaciones de las tiras resultantes se suspenden en baños de órgano de 5 ml usando hilos de algodón atados a través de las bandas del cartílago superior e inferior. Las tiras se equilibran, sin tensión, durante 20 minutos en un tampón Krebs Ringer modificado (Sigma K0507) que contiene indometacina 3 μM (Sigma I7378), guanetidina 10 μM (Sigma G8520) y atenolol 10 μM (Sigma A7655), se calientan a 37°C y se gasifican con O_2 al 95%/CO_2 al 5%, antes de aplicar una tensión inicial de 1 g. Las preparaciones se dejan equilibrar durante 30-45 minutos más, tiempo durante el cual se vuelven a someter a tensión (a 1 g) dos veces a intervalos de 15 minutos. Los cambios en la tensión se registran y se controlan mediante transductores isométricos convencionales acoplados a un sistema de recogida de datos (diseñado por encargo en Pfizer). Después del equilibrio por tensión, los tejidos se someten a estimulación por campo eléctrico (EFS) usando los siguientes parámetros: series de 10 s cada 2 minutos, amplitud de pulso de 0,1 ms, 10 Hz y máximo voltaje (25 voltios) continuamente durante todo el tiempo que dure el experimento. La EFS de nervios colinérgicos pos-ganglionicos en la tráquea da lugar a contracciones monofásicas del músculo liso y se registra la altura de la contracción. Los baños de órganos se someten a perfusión de forma constante con tampón Krebs Ringer descrito anteriormente mediante un sistema de bomba peristáltica (caudal de bomba 7,5 ml/minutos) a lo largo de todo el experimento, con la excepción de que cuando se añada un agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención, entonces la bomba se detiene durante el tiempo que dure la dosificación acumulativa en el baño y se comienza de nuevo

después de que se haya alcanzado la respuesta máxima para el período de eliminación por lavado.

Protocolo experimental para evaluar la potencia y la eficacia

Después del equilibrio a EFS, la bomba peristáltica se detiene y las preparaciones se "ceban" con una dosis única de isoprenalina 300 nM (Sigma I5627) para establecer una respuesta máxima en términos de la inhibición de la respuesta a EFS contráctil. Después la isoprenalina se retira por lavado durante un período de 40 minutos. Después del cebado y de la recuperación del lavado, se realiza una curva patrón para isoprenalina en todos los tejidos (curva de isoprenalina 1) mediante adición en bolo cumulativa al baño usando incrementos semilogarítmicos en la concentración. El intervalo de concentración usado es de 1^{e-9} a $1^{e}/3^{e-6}$ M. Al final de la curva de isoprenalina, las preparaciones se vuelven a lavar durante 40 minutos antes de comenzar una segunda curva, con respecto a isoprenalina (como control interno) o a un agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención. Las respuestas del agonista beta-2 se expresan como porcentaje de inhibición de la respuesta a EFS. Los datos para el agonista beta-2 se normalizan expresando la inhibición como 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 del compuesto requerida para producir el efecto semimáximo. Después, los datos para los agonistas beta-2 de acuerdo con la presente invención se expresan como potencia relativa a isoprenalina definida por la relación (CE_{50} del agonista beta-2)/(CE_{50} de isoprenalina).

Confirmación de la actividad funcional mediada por beta-2

La actividad del agonista beta-2 de compuestos de ensayo se confirma usando el protocolo anterior, sin embargo, antes de construir la curva para el agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención, las preparaciones se preincuban (durante un mínimo de 45 minutos) con ICI 118551 300 nM (un antagonista selectivo de β2) que da lugar en el caso de un efecto mediado por beta-2 a un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del compuesto de ensayo.

De acuerdo con otra alternativa, la potencia del agonista para el receptor β2 de los compuestos de fórmula (1) también puede determinarse mediante la medición de la concentración del compuesto de acuerdo con la presente invención requerida para producir el efecto semimáximo (CE_{50}) para el receptor β2.

Preparación del compuesto

La solución madre en 10 mM/en DMSO (dimetilsulfóxido) al 100% del compuesto se diluye hasta la dosis máxima requerida en DMSO al 4%. Esta dosis máxima se usa para construir una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos, todos en DMSO al 4%. Se usó isoprenalina (Sigma, I-5627) como patrón en cada experimento y para los pocillos de control en cada placa. Los datos se expresaron como % de respuesta a isoprenalina.

Cultivo celular

Se cultivaron células CHO (ovario de hámster chino) que expresan de forma recombinante el receptor β2 adrenérgico humano (de Kobilka y col., PNAS 84: 46-50, 1987 y Bouvier y col., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHOhβ2) en Dulbeccos MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma, F4135, Lot 90K84040 Exp 09/04),

glutamina 2 mM (Sigma, G7513), 500 µg/ml de geneticina (Sigma, G7034) y 10 µg/ml de puromicina (Sigma, P8833). Las células se sembraron para dar aproximadamente una confluencia del 90% para ensayar.

Procedimiento de ensayo

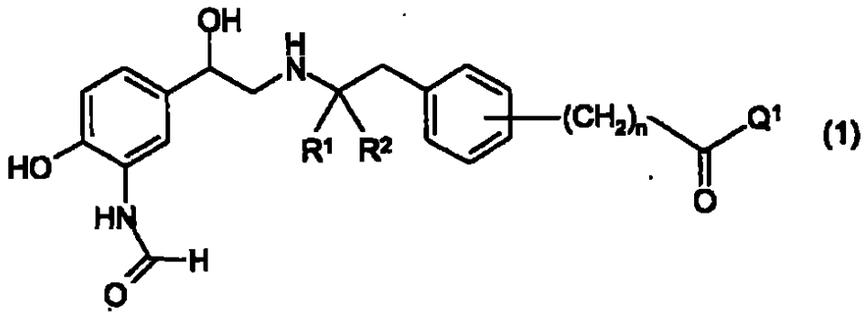
Se transfirieron 25 µl/pocillo de cada dosis de compuesto en una cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B), con DMSO al 1% como controles basales e isoprenalina 100 nM como controles máximos. Esto se diluyó 1:2 mediante la adición de 25 µl/pocillo de PBS. Las células se tripsinaron (0,25%Sigma T4049), se lavaron con PBS (Gibco, 14040-174) y se resuspendieron en tampón de estimulación (NEN, SMP004B) para dar 1 x 10^6 células/ml de CHOhB2. Los compuestos se incubaron con 50 µl/pocillo de células durante 1 hora. Después, las células se lisaron mediante la adición de 100 µl/pocillo de tampón de detección (NEN, SMP004B) que contenía 0,18 µCi/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 unida a Flashplate® se cuantificó usando un equipo Topcount NXT (Packard) de eficacia de conteo normal durante 1 minuto. Los datos de dosis-respuestas se expresaron como % de la actividad de isoprenalina y se ajustaron usando un ajuste sigmoidal de cuatro parámetros.

De esta forma se ha descubierto que los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención que se ilustran en los ejemplos 1 a 57 anteriores muestran una CE_{50} de β2 cAMP por debajo de 5 nM.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes.

REIVINDICACIONES

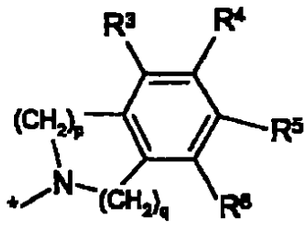
1. Un compuesto de fórmula general (1),



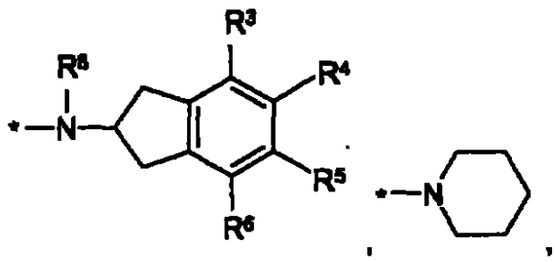
(1)

en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en la posición meta o para,

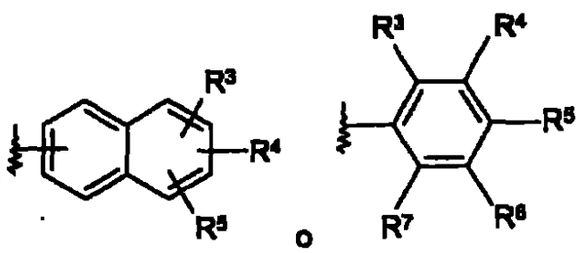
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_4;
- n es 0, 1 ó 2;
- Q^1 es un grupo seleccionado entre,



en el que p es 1 ó 2 y q es 1 ó 2, estando dicho grupo opcionalmente enlazado mediante un átomo de carbono,



y un grupo *-NR^8-Q^2-A, en el que Q^2 es un alquileno C_1-C_4, R^8 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo, cicloalquilo C_3-C_{10}, estando dicho cicloalquilo opcionalmente enlazado con uno o más átomos de carbono, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo o un grupo



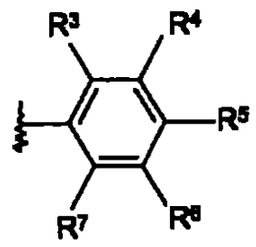
- R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CO_2R^9, CF_3, CN, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4
- R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

o, si es apropiado, las sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 es un

grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es ciclohexilo o adamantilo.

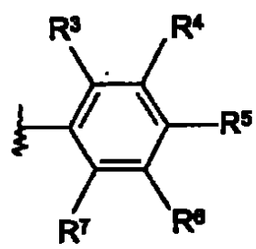
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CN, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4 con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H;

en el que R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4.

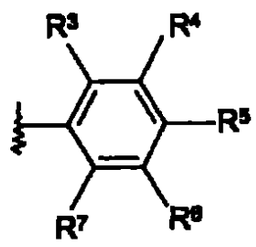
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H,

OH, CH_3, OCH_3, OCF_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $N(C=O)CH_3$, $C(=O)NH_2$, $COOCH_3$, SO_2CH_3, SO_2NH_2, CN, halo, CF_3 y fenilo opcionalmente sustituido con OH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es un grupo



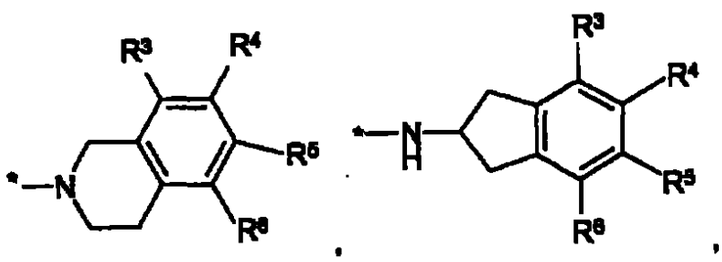
en el que uno de R^3 a R^7 es OH o fenilo sustituido con OH.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es naftilo opcionalmente sustituido con OH.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q^2 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-C(CH_3)_2-$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Q^2 es $-CH_2-$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 es



en el que R^3, R^4, R^5 y R^6 son H.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es H o alquilo C_1-C_4 y R^2 es alquilo C_1-C_4.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^1 es H o CH_3 y R^2 es H o CH_3.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 11, en el que *n* es 0 ó 1.

13. El estereoisómero (*R*,*R*) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en la posición meta.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por

N-Bencil-2-(3-[2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-

metilpropil}fenil)acetamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(2-Clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-naftalen-1-iletil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metilfenil)etil]benzamida;

N-[2-(2,6-Dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(2,3-Dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metoxifenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-fenetil-benzamida;

N-Ciclohexilmetil-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[5-((1*R*)-2-{1,1-Dimetil-2-[3-(piperidin-1-carbonil)fenil]etilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(3-trifluorometilfenil)etil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(3-fenilpropil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-indan-2-ilbenzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(2-piridin-2-iletil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]benzamida;

N-(4-Dimetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[5-(2-{(1*R*)-2-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-1,1-dimetil-etilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-[2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil]-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida;

N-(4-Acetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

4-[[2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetilamino]metil]benzamida;

N-Adamantan-1-il-3-[2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-

2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)benzamida;

N-(3,6-Dicloro-2-hidroxibencil)-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]etil}fenil)acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)benzamida;

N-Adamantan-1-il-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[5-(2-{2-[3-(10-Aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-10-carbonil)fenil]-1,1-dimetiletilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]-formamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida;

Éster metílico del ácido 4-{[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-acetilamino]metil}benzoico;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-*N*-etil-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(2-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida;

N-(5-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(6-hidroxinaftalen-2-ilmetil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-(4-Ciano-bencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metanosulfonil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metilsulfanil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-

metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-[2-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)-acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]-benzamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[2-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(tetrahidro-tiopiran-4-il)acetamida;

N-(5-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida; y

N-{5-[(1*R*)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-3-oxopropil]fenil}-1-metiletilamino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil}formamida.

16. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal o una forma derivada farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.

18. El uso de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o de una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por bacterias, hongos, protozoos o infección viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de respiración silbante en niños y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción leve de las vías respiratorias 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 que se caracteriza por una obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- lesión pulmonar aguda,
- bronquioectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquioectasis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquioectasis cilíndrica, bronquioectasis saculada, bronquioectasis fusiforme, bronquioectasis capilar, bronquioectasis quística, bronquioectasis seca y bronquioectasis folicular.

19. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con agonista de β2 que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o con una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con otro agente o agentes terapéuticos seleccionados entre:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas que activan 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,

(d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores de los agonistas adrenoceptores α1 y α2 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, tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos como no selectivos (AINE),

(j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,

(k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

(l) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF-α),

(m) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,

(n) antagonistas del receptor de quinina-B_1 y B_2,

(o) agentes inmunosupresores,

(p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) inhibidores de elastasa,

(s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, agonistas de D2,

(v) moduladores de la ruta NFκβ, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de citoquina, tales como MAP quinasa p38 o quinasa syk,

(x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,

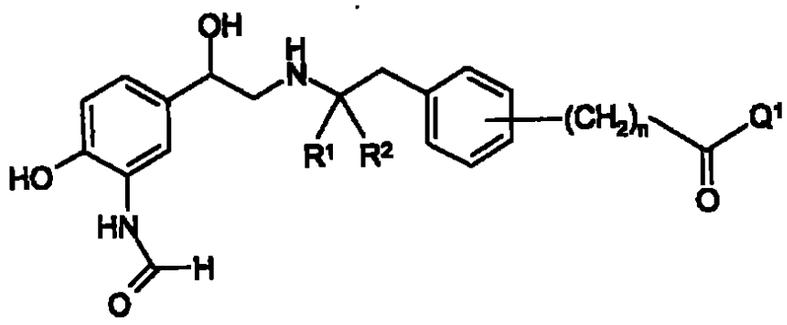
(y) antibióticos,

(z) inhibidores de HDAC, y

(aa) inhibidores de quinasa PI3.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



(1)

y a procedimientos para la preparación de, intermedios usados en la preparación de, composiciones que contienen y los usos de, dichos derivados. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en numerosas enfermedades, trastornos y afecciones, en particular enfermades, trastornos y afecciones inflamatorias, alérgicas y respiratorias.

339

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
Kent
Sandwich CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Recibido 17 de febrero de 2006, DEPARTAMENTO DE PATENTES EUROPEO.

Fecha de expedición: 15.02.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32168A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000619
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).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Brell, E
Tel: + 49 89 2399-6724

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: PC32168A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000619
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: C07C 233/43, C07C 217/60, A61K 31/135
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).

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: 16.03.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 15.02.2006

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: Samsam Bakhtiary, M
Tel: + 49 89 2399-

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 – 133 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 20 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)).

☐ 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. 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 1-20
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-20
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-20
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contexto de la solicitud internacional han sido anotados:

Ver hoja adjunta.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000619

V.
Declaración razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicación soportando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-1 235 787 (THERAVANCE INC) 4 de septiembre de 2002
D2: CH 686869 A (SEPRACOR INC) 31 de julio de 1996
D3: ES-A-2 005 492 (LASA LAB) 1 de marzo de 1989
D4: US 2004/006102 A1 (FOURNIER ERIC ET AL)
D5: WO 03/042160 A (AGGEN JAMES; JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMUND J (US); THERAVANCE INC) 22 de mayo de 2003

2. Novedad

Ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda divulgan compuestos específicos relevantes que podrían desvirtuar la novedad de la materia reivindicada.

3. Nivel Inventivo

El documento D4, considerado el antecedente más relevante, divulga (comparar con la reivindicación 1) un receptor beta2 adrenérgico del cual difiere la materia de la reivindicación 1 en la naturaleza del sustituyente sobre el grupo fenilo:

-D5; (s) es –O-CH2-CHR6-Ph
-solicitud; (s) es –(CH2)n-CO-Ph, n=0, 1, 2

El problema a resolverse por el presente invento puede entonces considerarse como tratar de suministrar derivados novedosos útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividades de los receptores beta2 adrenérgicos.

La solución propuesta en la reivindicación 1-24 de la presente solicitud no puede considerarse que tenga altura inventiva (Artículo 52(1) y 56 EPC) por las siguientes razones:

VIII
Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

En la reivindicación 1 original radicada en la solicitud ep04290767 (prioridad sobre esta solicitud), existía una renuncia a una reivindicación. Se observa que dicha renuncia ha sido removida. Se le solicita amablemente al Solicitante indicar porqué dicha renuncia fue hecha originalmente.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000098

III.
No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1) La reivindicación 15 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 de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

2) Las reivindicaciones 1-6, 8-10 y 12-15 abarcan un género de compuestos definidos únicamente por su función ("inhibidor CYP2C19 antimicótico"), en donde la relación entre las características estructurales de los miembros del género y dicha función no ha sido definido. Ante la ausencia de tal relación, bien sea divulgada en la solicitud tal como se presentó o en donde hubiera sido reconocida con base en información fácilmente disponible a aquel capacitado en el estado de la técnica, el experto en el estado de la técnica no sabría cómo hacer y usar compuestos que carecieran de definición estructural.
El hecho que uno pudiera haber evaluado un compuesto de interés usando los ensayos reivindicados no supera este defecto, puesto que uno no tendría ningún conocimiento con anterioridad con respecto a si algún compuesto dado (salvo aquellos que pudieran estar divulgados de manera particular en una solicitud) estuviera dentro del alcance reivindicado. Requeriría de una experimentación excesiva (sería una carga excesiva) clasificar de manera aleatoria compuestos no definidos para la actividad reivindicada. Las reivindicaciones cubren todas las combinaciones de inhibidores de CYP2C19 antimicóticos con voriconazol, mientras que la solicitud ofrece sustentación dentro del marco del Artículo 6 del PCT y/o divulgación dentro del marco del Artículo 5 del PCT para solo una combinación. En el presente caso, las reivindicaciones carecen tanto de sustentación y la solicitud carece tanto de divulgación, que una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado ha sido imposible. De manera que la búsqueda ha sido realizada sobre aquellas partes de las reivindicaciones que parecen ser claras, sustentadas y divulgadas, a saber aquellas partes relacionadas con las combinaciones terapéuticas que contienen voriconazol y fluconazol.

V.
Declaración razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicación soportando dicha declaración

Se llama la atención al hecho que la presente declaración expresada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial se refiere solo a materia sobre la cual se ha realizado un Reporte de Búsqueda Internacional (es decir, solo para composiciones farmacéuticas, las cuales contienen compuestos divulgados explícitamente en las reivindicaciones).

1) DOCUMENTOS UTILIZADOS EN LA EVALAUCIÓN

Se hace referencia al siguiente documento en este comunicado:

D1: GHANNOUM M ET AL: "IN VITRO EVALUATION OF VORICONAZOLE IN COMBINATION WITH ANTIFUNGALS" INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES, HAMILTON, CA, vol. 6, no. SUPPL 2, junio 2002, páginas 2S50-2S51, XP008058584 ISSN: 1201-9712 citado en la solicitud

A menos que se indique lo contrario, se hace referencia al pasaje considerado relevante en el reporte de búsqueda.

2) NIVEL INVENTIVO

La presente solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 33(3) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1-6, 8-10, y 12-15 no posee nivel inventivo sobre la totalidad del invento reivindicado.

El problema a resolverse por la presente solicitud es el de suministrar un medicamento para el tratamiento de una infección micótica en un mamífero.

La solución propuesta por el solicitante es un medicamento que contenga voriconazol y un inhibidor de CYP2C19 antimicótico.

El uso de una combinación de dos o más ingredientes activos con uso terapéutico idéntico conocido puede considerarse inventivo solo cuando un efecto sorprendente, un efecto altamente sinérgico inesperado o por ejemplo efectos secundarios reducidos pueden adjudicarse en relación con el uso terapéutico reivindicado. Por consiguiente, la presente solicitud solamente demuestra evidencia sustentadora para las combinaciones terapéuticas que contienen voriconazol y fluconazol.

3) APLICACIÓN INDUSTRIAL

La presente reivindicación 15 se relaciona con composiciones o sustancias en un método de tratamiento para el cuerpo humano/animal. Para la evaluación de tales reivindicaciones sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Kent
Sandwich CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
17 FEB 2006

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	15.02.2006
Applicant's or agent's file reference: PC32168A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EB2005/000619	10.03.2005	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/IB/301).

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

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

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

FILING	✓
DEBIT NOTE	
RENEWAL	
RECORDABLE	

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Breil, E Tel. +49 89 2399-8724

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
PC32168A		
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/IB2005/000619	10.03.2005	23.03.2004

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

C07C233/43, C07C217/80, A61K31/135

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 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in 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	Date of completion of this report
16.03.2005	15.02.2006

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Samsam Bakhtiary, M

Telephone No. +49 89 2399-

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000619

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

   1-133 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-20 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."*

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000619

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	1-20
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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: EP-A-1 235 787 (THERAVANCE INC) 4 September 2002 (2002-09-04)
D2: CH 686 869 A (SEPRACOR INC) 31 July 1996 (1996-07-31)
D3: ES-A-2 005 492 (LASA LAB) 1 March 1989 (1989-03-01)
D4: US 2004/006102 A1 (FOURNIER ERIC ET AL) (2004-01-08)
D5: WO 03/042160 A (AGGEN JAMES ; JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMUND J (US); THERAVANCE IN) 22 May 2003 (2003-05-22)

2. Novelty

None of documents cited in the search report disclose relevant specific compounds that would challenge novelty of the claimed subject matter.

3. Inventive step

Document D4, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. claim 1) a beta2 adrenergic receptors from which the subject-matter of claim 1 differs in the nature of the substituent (s) on the phenyl group:

-D5; (s) is -O-CH2-CHR6-Ph
-appl; (s) is -(CH2)n-CO-Ph, n= 0,1,2

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide novel derivatives useful in the treatment of diseases associated with beta2 adrenergic receptor activities.

The solution proposed in claim 1-24 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Articles 52(1) and 56 EPC) for the following reasons:

Document D2 teaches that in a molecule containing the group :

R1-CHOH-CHR-NR3- , R1 can be 3-formyl-4-hydroxy phenyl (see page 3, line 12)

will be associated with beta2 adrenergic receptor activities.(see page 2, lines 1-20, and 41-55).
Therefore the this technical feature (r) (R1-CHOH-CHR-NR3) is essential to promote this desired adrenergic activity.

Furthermore documents D1-D3 disclose compound having the feature (r) and with different technical feature (s) and all these molecules are useful in the treatment of diseases associated with beta2 adrenergic receptor activities.

The feature (s) is merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

The subject matter of claims 1-20 lack of inventivity.

Re Item VII
Certain defects in the international application

1. In the description on page 3, the background art should rather be US2004/0006102.

2. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/IB2005/000619

Re Item VIII
Certain observations on the international application

In the original claim 1 filed in application ep04290767 (priority of this application), there was a disclaimer. We noticed that this disclaimer has been removed.
The Applicant is kindly invited to provide us the reason why such disclaimer was originally made.

UK Patent Department
Pfizer Limited
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Telephone: (01304) 646784 Facsimile: (01304) 652311

35

PC32168A

IN THE INTERNATIONAL BUREAU

IN RE APPLICATION OF: PFIZER LIMITED

INTERNATIONAL APPLICATION NO: PCT/IB2005/000619

INTERNATIONAL FILING DATE: 10th MARCH 2005 (10.03.2005)

PRIORITY DATE(S) CLAIMED: 23rd March 2004 (23.03.2004) 12th November 2004 (12.11.2004) and 27th July 2004 (27.07.2004)

FOR: FORMAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASES

OUR REF.:PC32168A

The International Bureau of
World Intellectual Property Organization
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland (CH)
Facsimile (5 p) – confirmation follows by courier

Sir:

WITHDRAWAL OF A PRIORITY CLAIM

We hereby request the withdrawal of priority claim US 60/591,777 filing date 27th July 2004 (27.07.2004).

Respectfully submitted,

Date: 11th August 2006

Stephane Drouin
For Pfizer Limited and as agent for all other applicant(s)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
United Kingdom
Tel: 44 1304 646784

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000619

356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C233/43 C07C217/60 A61K31/135

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 235 787 A (THERAVANCE INC) 4 September 2002 (2002-09-04) page 1, lines 6-11 claim 1	1-20
Y	CH 686 869 A (SEPRACOR INC) 31 July 1996 (1996-07-31) page 1, lines 1-20 page 5, lines 24-62 claim 1	1-20
Y	ES 2 005 492 A (LASA LAB) 1 March 1989 (1989-03-01) page 1, lines 2-8 claim 1	1-20

-/---

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2005	06/07/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Samsam Bakhtiary, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000619

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/006102 A1 (FOURNIER ERIC ET AL) 8 January 2004 (2004-01-08) cited in the application page 1, paragraph 2 claim 1	1-20
Y	WO 03/042160 A (AGGEN JAMES ; JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMUND J (US); THERAVANCE IN) 22 May 2003 (2003-05-22) cited in the application page 1, lines 10-14 claim 1	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/000619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1235787 A	04-09-2002	US	6576793 B1	10-06-2003
		AT	253039 T	15-11-2003
		AU	781466 B2	26-05-2005
		AU	2254601 A	18-06-2001
		BR	0015962 A	30-07-2002
		CA	2391293 A1	14-06-2001
		DE	60006280 D1	04-12-2003
		DE	60006280 T2	29-07-2004
		DK	1235787 T3	08-03-2004
		EA	4263 B1	26-02-2004
		EP	1235787 A1	04-09-2002
		HK	1048803 A1	30-01-2004
		HU	0203638 A2	28-02-2003
		JP	2003516381 T	13-05-2003
		MX	PA02005599 A	18-09-2002
		NO	20022655 A	05-06-2002
		PL	356171 A1	14-06-2004
		SI	1235787 T1	30-04-2004
		SK	9922002 A3	06-11-2002
		CN	1402702 A	12-03-2003
		CZ	20021831 A3	13-11-2002
		ES	2208453 T3	16-06-2004
		OA	11558 A	03-06-2004
		PT	1235787 T	31-03-2004
		TR	200302010 T4	21-01-2004
		WO	0142193 A1	14-06-2001
		US	2003087307 A1	08-05-2003
		ZA	200203450 A	13-05-2003
CH 686869 A	31-07-1996	CH	686869 A5	31-07-1996
		BE	1005778 A5	25-01-1994
		CA	2065051 A1	06-10-1992
		CH	685672 A5	15-09-1995
		DE	4209989 A1	08-10-1992
		FR	2674751 A1	09-10-1992
		GB	2255503 A ,B	11-11-1992
		GB	2289842 A ,B	06-12-1995
		IT	1254317 B	14-09-1995
		JP	5097707 A	20-04-1993
		JP	2004196821 A	15-07-2004
		NL	9200629 A ,C	02-11-1992
		US	2005131072 A1	16-06-2005
		US	2002132830 A1	19-09-2002
		US	6068833 A	30-05-2000
		US	2003203970 A1	30-10-2003
		US	5795564 A	18-08-1998
		US	2004192783 A1	30-09-2004
		US	6589508 B1	08-07-2003
ES 2005492 A	01-03-1989	ES	2005492 A6	01-03-1989
US 2004006102 A1	08-01-2004	AU	2003239880 A1	12-12-2003
		EP	1507754 A1	23-02-2005
		WO	03099764 A1	04-12-2003
WO 03042160 A	22-05-2003	BR	0213795 A	07-12-2004
		CA	2466962 A1	22-05-2003
		CN	1585742 A	23-02-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/000619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042160 A		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

360

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094727- -00000-0000
Fec: 2006-09-20 17:16:12 Dep: 2050 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Ene: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 359

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- Descripción de la invención [x]
- Dibujos de ser estos pertinentes [NO]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 20 SET. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

OLARTERAISBECK

361

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094727- -00001-0000
Fec: 2006-10-17 16:27:26 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIVII
Fol: 379 FABENACIONALII

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

(1) ☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.

(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: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10. Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **Número de expediente:** 06-094.727

(5) **Descripción de la corrección o modificación solicitada:** VER PAGINA ADJUNTA

(6) **Comprobante de pago No.** 06-72,746 **Fecha** Septiembre 20, 2006

(7) **Anexos**

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes, si fuere el caso.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

(8)

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

362

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,746
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094727- -00001-0000
Fec: 2006-10-17 16:27:25 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYN
Act: 379 FABRICACION,ALI

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198850	20/09/2006	4,840,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.
		TOTAL : $	95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

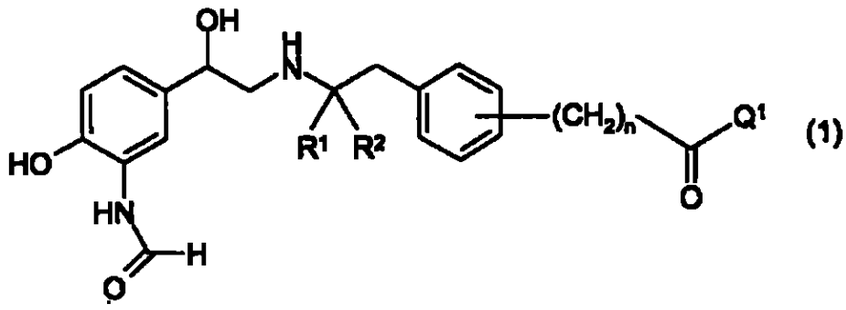
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3C3

CAPÍTULO REIVINDICATORIO M DIFICAD

1. Un compuesto de fórmula general (1),



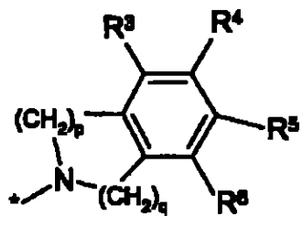
(1)

en la que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en la posición meta o para,

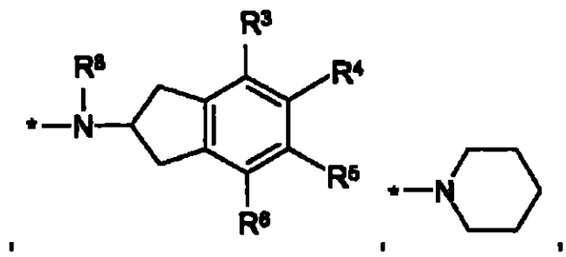
- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_4;

- n es 0, 1 ó 2;

- Q^1 es un grupo seleccionado entre,

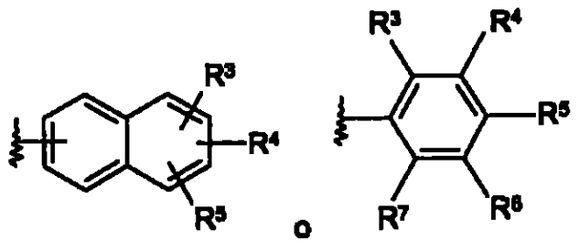


en el que p es 1 ó 2 y q es 1 ó 2, estando dicho grupo opcionalmente enlazado mediante un átomo de carbono,



y un grupo *-NR^6-Q^2-A, en el que Q^2 es un alquileno C_1-C_4, R^6 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo, cicloalquilo C_3-C_{10}, estando dicho cicloalquilo opcionalmente enlazado con uno o más átomos de carbono, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo o un grupo

364



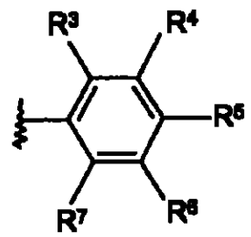
- R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CO_2R^9, CF_3, CN, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4

- R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

o, si es apropiado, las sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es ciclohexilo o adamantilo.

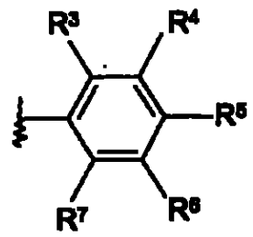
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4, OR^9, SR^9, SOR^9, SO_2R^9, halo, CN, CO_2R^9, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9, halo y alquilo C_1-C_4 con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H;

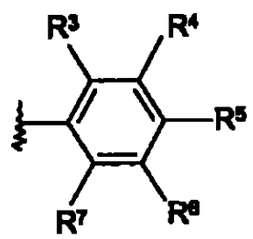
en el que R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Q^1 es un grupo *-NH-Q^2-A, en el que A es un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, OH, CH_3, OCH_3, OCF_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $N(C{=}O)CH_3$, $C(=O)NH_2$, $COOCH_3$, SO_2CH_3, SO_2NH_2, CN, halo, CF_3 y fenilo opcionalmente sustituido con OH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es un grupo



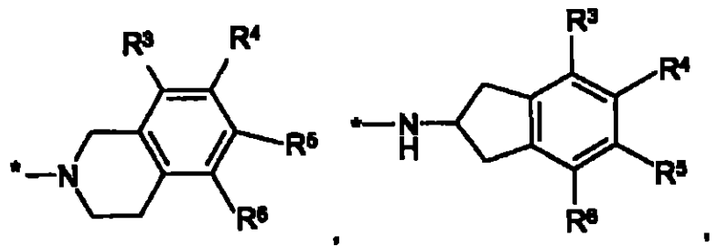
en el que uno de R^3 a R^7 es OH o fenilo sustituido con OH.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es naftilo opcionalmente sustituido con OH.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q^2 es -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -CH_2-$C(CH_3)_2$- o -$C(CH_3)_2$-.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Q^2 es -CH_2-.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 es



en el que R^3, R^4, R^5 y R^6 son H.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es H o alquilo C_1-C_4 y R^2 es alquilo C_1-C_4.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^1 es H o CH_3 y R^2 es H o CH_3.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 11, en el que n es 0 ó 1.

13. El estereoisómero (*R,R*) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el grupo $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1 está en la posición meta.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por

N-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(2-Clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-naftalen-1-iletil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metilfenil)etil]benzamida;

N-[2-(2,6-Dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[2-(2,3-Dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metoxifenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-fenetil-benzamida;

N-Ciclohexilmetil-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-[5-((1*R*)-2-{1,1-Dimetil-2-[3-(piperidin-1-carbonil)fenil]etilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(3-trifluorometilfenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(3-fenilpropil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-indan-2-ilbenzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-

piridin-2-iletil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]benzamida;

N-(4-Dimetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[5-(2-{(1*R*)-2-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-1,1-dimetil-etilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]formamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida;

N-(4-Acetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

4-{[2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetilamino]metil}benzamida;

N-Adamantan-1-il-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)benzamida;

N-(3,6-Dicloro-2-hidroxibencil)-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]etil}fenil)acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)benzamida;

N-Adamantan-1-il-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[5-(2-{2-[3-(10-Aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-10-carbonil)fenil]-1,1-dimetiletilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]-formamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida;

Éster metílico del ácido 4-[[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-acetilamino]metil}benzoico;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-*N*-etil-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(2-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida;

N-(5-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-(3,5-Dicloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(6-hidroxinaftalen-2-ilmetil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-

N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-(4-Ciano-bencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metanosulfonil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metilsulfanil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-[2-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)-acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]-benzamida;

N-(2-Cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida;

N-[2-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(tetrahidro-tiopiran-4-il)acetamida;

N-(5-Cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida; y

N-{5-[(1*R*)-2-((1*R*)-2-{3-[3-(3,4-Dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-3-oxopropil]fenil}-1-metiletilamino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil}formamida.

371

16. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal o una forma derivada farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.

18. El uso de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o de una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenos, asma inducida por el aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por bacterias, hongos, protozoos o infección viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de respiración silbante en niños y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción leve de las vías respiratorias 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 que se caracteriza por una obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar,

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- lesión pulmonar aguda,
- bronquioectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquioectasis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquioectasis cilíndrica, bronquioectasis saculada, bronquioectasis fusiforme, bronquioectasis capilar, bronquioectasis quística, bronquioectasis seca y bronquioectasis folicular.

19. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con otro agente o agentes terapéuticos seleccionados entre:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas que activan 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4,

(c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,

(d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores de los agonistas adrenoceptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ 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, tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos como no selectivos (AINE),

(j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,

(k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

(l) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF-α),

(m) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,

(n) antagonistas del receptor de quinina-B_1 y B_2,

(o) agentes inmunosupresores,

(p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(q) antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1, NK_2 y NK_3,

(r) inhibidores de elastasa,

(s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, agonistas de D2,

(v) moduladores de la ruta NF$\kappa\beta$, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de citoquina, tales como MAP

quinasa p38 o quinasa syk,

(x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,

(y) antibióticos,

(z) inhibidores de HDAC, y

(aa) inhibidores de quinasa PI3.

20. El compuesto según la reivindicación 1 que es el N-(5-cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto según la reivindicación 1 que es el 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto según la reivindicación 1 que es el 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(6-hidroxinaftalen-2-ilmetil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto según la reivindicación 1 que es el 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto según la reivindicación 1 que es el N-[2-(4-clorofenil)etil]-3-{2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}benzamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 375

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 94727
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000619
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2099
	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, 05 DIC. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado